

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. CONTROL GLUCÉMICO

- Pregunta 12.** ¿A partir de qué cifra de hemoglobina glucosilada se debe iniciar el tratamiento farmacológico?
- Pregunta 13.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?
- Pregunta 14.** ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico?
- Pregunta 15.** ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico tras la utilización de biterapia oral (triple terapia oral frente a insulina)?
- Pregunta 16.** En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?
- Pregunta 17.** ¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?
- Pregunta 18.** En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

PREGUNTA 12

¿A partir de qué cifra de hemoglobina glucosilada se debe iniciar el tratamiento farmacológico?

Sara Artola Menéndez

La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) constituye el parámetro que mejor refleja la glucemia media de los tres meses previos, y es un potente predictor de la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus (DM). Para decidir a partir de qué cifra de HbA_{1c} se debe tratar farmacológicamente la hiperglucemia, es necesario establecer primero el objetivo de control individualizado.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se admite que el mal control glucémico está asociado a un incremento de las complicaciones macrovasculares; sin embargo, las evidencias que apoyan el potencial beneficio de la optimización del control de la HbA_{1c} sobre la reducción del riesgo cardiovascular proceden de estudios epidemiológicos y metaanálisis. Los aumentos de la HbA_{1c} se correlacionan con las complicaciones de origen tanto microvascular como macrovascular^{1,2}. No obstante, en los ensayos clínicos, las intervenciones para reducir la HbA_{1c} solo han disminuido las complicaciones microvasculares^{1,3,4}.

Reducir la HbA_{1c} puede prevenir la patología macrovascular si se comienza pronto (UKPDS)¹, pero los efectos pueden tardar mucho tiempo en objetivarse (UKPDS)⁵. Si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes muy evolucionados, con complicaciones avanzadas o con patologías graves asociadas, no solo no se obtiene una mayor prevención cardiovascular (VADT)⁶, sino que, además, la mortalidad puede incluso aumentar (ACCORD)^{4,7}.

Parece que en el seguimiento a largo plazo realizado en estudios, como el UKPDS, emergería «el efecto de legado» de la memoria vascular y metabólica, por lo que eventualmente los pacientes reducirían el riesgo de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad. Por otra parte, el aumento de la mortalidad registrado en el estudio ACCORD supuso una gran cantidad de interrogantes⁸. Las características demográficas de los pacientes incluidos (los de mayor

edad) explicaron algunos de esos interrogantes, por lo cual se debe ser cuidadoso en la selección de los pacientes y en los análisis de los estudios.

En el metaanálisis de Ray et al.⁹ se identificó un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular (15 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,77-0,93) e infarto de miocardio no fatal (17 %; IC del 95 %: 0,75-0,93), sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total. En otro metaanálisis (CONTROL)¹⁰, el control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9 % (*hazard ratio* [HR]: 0,91; IC del 95 %: 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15 % en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,76-0,94). No se objetivó disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular. El grupo de tratamiento intensivo presentó un mayor porcentaje de episodios de hipoglucemia (HR: 2,48; IC del 95 %: 1,91-3,21).

Una revisión sistemática de Kelly et al.¹¹ confirma que el control intensivo de la glucemia disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares (10 %; IC del 95 %: 0,83-0,98), fundamentalmente gracias a la reducción de un 16 % de la aparición de infarto de miocardio, aunque no disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular ni de mortalidad total, pero duplica el riesgo de hipoglucemias graves.

Podría decirse que el control estricto es sugestivo (pero no concluyente) del beneficio de riesgo macrovascular, y con mayor riesgo de hipoglucemias. Sin embargo, la mayoría de los estudios analizados han evaluado básicamente combinaciones de tratamientos más que fármacos específicos y tratamientos más intensivos frente a menos intensivos para obtener una diferencia más que tratar según el efecto en sí mismo en la glucemia.

¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

En el año 2010 se publicó el documento de consenso sobre el manejo de la hiperglucemia en la DM

tipo 2¹², promovido por la Sociedad Española de Diabetes y avalado por nueve sociedades científicas españolas, que establecía dos objetivos de control glucémico distintos basados en la individualización de las características del paciente.

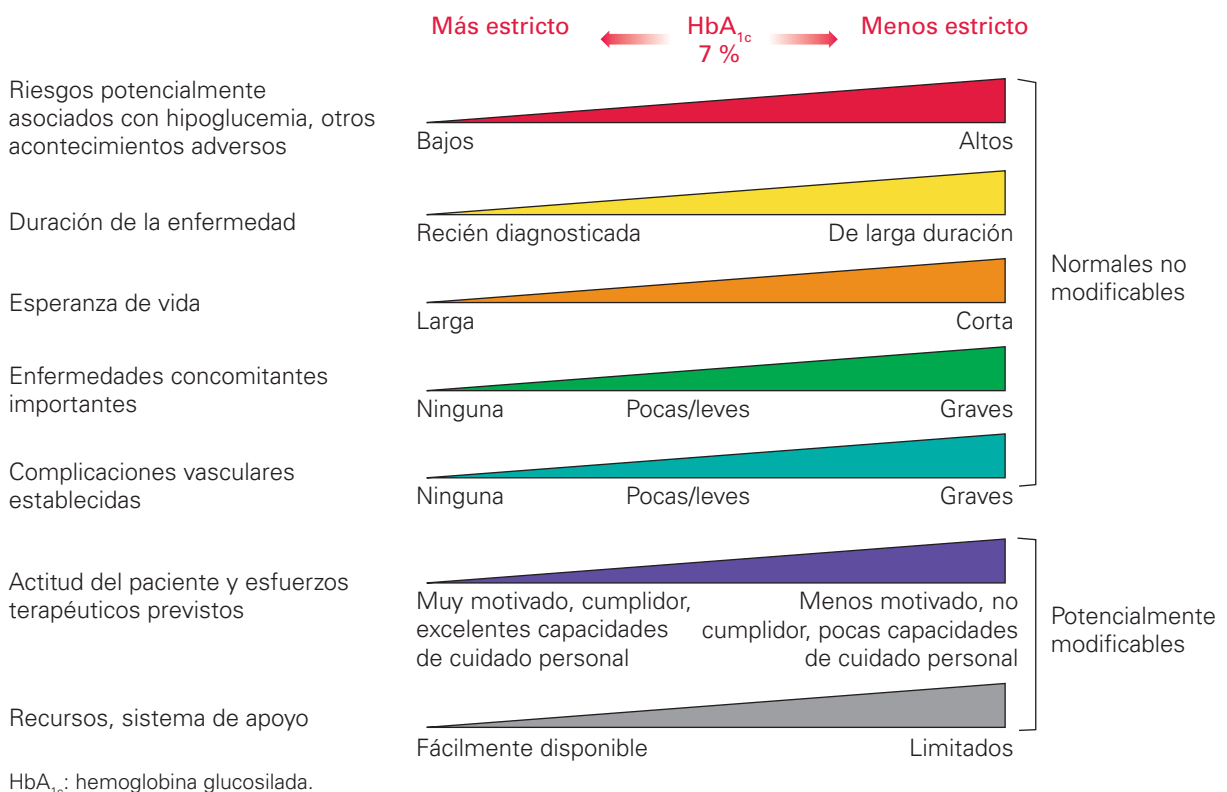
En 2012, posteriormente actualizado en 2015, se publicó el posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)^{13,14}, que recogía las propuestas de Ismail-Beigi et al.¹⁵ en relación con la recomendación de individualizar los objetivos en función de otros factores. Para este grupo, los objetivos glucémicos no solo deben centrarse en la edad, el tiempo de evolución de la DM, la presencia o no de complicaciones y la frecuencia de hipoglucemias, sino que también deben considerar los deseos y capacidad de cada paciente en función de su estado cognitivo, apoyo socio familiar y esperanza de vida (figura 1).

La guía de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology (AACE/ACE) de 2015¹⁶ establece que, en adultos con inicio reciente de DM tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, el control glucémico debe ir dirigido a un nivel de normalidad (o casi normalidad), con el fin de prevenir el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, siempre que pueda lograrse sin hipoglucemia sustancial u otras consecuencias adversas inaceptables (grado

de recomendación A; nivel de evidencia 1). Se debe considerar un control glucémico menos estricto (HbA_{1c} del 7-8 %) en pacientes con historia de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad renal avanzada o complicaciones macrovasculares, amplias condiciones comórbidas o DM de larga evolución en que la meta de HbA_{1c} ha sido difícil de alcanzar a pesar de intensos esfuerzos, siempre y cuando el paciente permanezca libre de síntomas cardinales asociados (grado de recomendación A; nivel de evidencia 1).

Tras una revisión de la evidencia, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2015¹⁷ confirmó que el incremento de los niveles de HbA_{1c} aumenta el riesgo de mortalidad y el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares, con umbrales críticos de HbA_{1c} que van desde el 6 hasta el 7 %. En cuanto a los valores objetivo óptimos para la HbA_{1c}, convino que un valor de gama media de HbA_{1c} del 6,5 % sería alcanzable para la mayoría de los adultos con DM tipo 2 que estuviesen en tratamiento con modificaciones de estilo de vida o con un antidiabético oral. Sin embargo, acordó que las personas que alcanzan este nivel de HbA_{1c} mediante la dieta y el ejercicio por sí solo, sin riesgo de hipoglucemia, deben ser alentadas a alcanzar, con seguridad, el nivel más bajo posible. La guía establece que el tratamiento farmacológico debe intensificarse si los niveles de HbA_{1c} se elevan al 7,5 % y, considerando el riesgo de hipoglucemia, se debe establecer

Figura 1. Objetivos de manejo de la hiperglucemia. Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (2015)¹⁴



un objetivo realista del 7 % para lograr el control glucémico. Es prioritario involucrar a los sujetos con DM tipo 2 en las decisiones sobre su objetivo de HbA_{1c}, animando a los pacientes a alcanzar y mantener dicho objetivo a menos que ocurra algún efecto adverso (incluyendo hipoglucemia) o que los esfuerzos para lograr el objetivo deterioren su calidad de vida.

En resumen, se debe considerar un nivel de HbA_{1c} objetivo del 6,5 % para la mayoría de los adultos con DM tipo 2 que se manejan bien por el estilo de vida o con estilo de vida en combinación con un único medicamento que no está asociado con la hipoglucemia. Si los niveles de HbA_{1c} se elevan al 7,5 % o más, se debe intensificar el tratamiento farmacológico, ajustar un nivel de HbA_{1c} objetivo del 7,0 % y reforzar los consejos sobre la dieta, el estilo de vida y la adherencia al tratamiento farmacológico.

Los *Standards of Medical Care in Diabetes* de la ADA de 2015¹⁸ proponen un grado de control de la HbA_{1c} < 7 % para la mayoría de los adultos (grado de recomendación B). Se plantearán metas más estrictas

(tales como HbA_{1c} < 6,5 %) para pacientes seleccionados (aquellos con corta duración de la DM, tratados con estilo de vida o metformina en monoterapia, con larga esperanza de vida, o sin enfermedad cardiovascular significativa), siempre que esto pueda lograrse sin un aumento significativo de las hipoglucemias u otros efectos adversos del tratamiento (grado de recomendación C). Por otra parte, se plantearán objetivos menos estrictos (como HbA_{1c} < 8 %) para los pacientes con una historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas o una importante comorbilidad, o pacientes con una larga evolución de la enfermedad en los que el objetivo general sea difícil de alcanzar a pesar de la educación diabetológica para el autocuidado y de una apropiada monitorización de la glucosa, así como de dosis eficaces de múltiples agentes hipoglucemiantes, incluyendo insulina (grado de recomendación C).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Un control intensivo de la HbA _{1c} < 6,5 % frente a uno convencional del 7-8 % redujo el infarto agudo de miocardio no fatal un 14 %. No hubo disminución en mortalidad total ni cardiovascular, ni insuficiencia renal terminal
1++	Un control intensivo de la HbA _{1c} < 6,5 % frente a uno convencional del 7-8 % aumentó el riesgo de hipoglucemia grave en más del doble; <i>hazard ratio</i> : 2,05 (intervalo de confianza del 95 %: 1,39-3,02)
Grado de recomendación	Recomendación
C	En general, se recomiendan unas cifras objetivo de HbA _{1c} < 7 %. No obstante, el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la DM, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias del paciente
D	En pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos mayores de 75 años e individuos con comorbilidad o historia previa de hipoglucemias o con DM de larga evolución, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos de HbA _{1c} (7-8 %)
D	Puede plantearse un objetivo de HbA _{1c} ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la DM en tratamiento no farmacológico o con monoterapia que no está asociada con hipoglucemia

DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
2. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509-17.
3. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376(9739):419-30.
5. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
8. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 2010;123(4):374. e9-18.
9. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72.
10. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
11. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
12. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S. Documento de consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
15. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
16. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. AACE/ACE diabetes guidelines. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):1-87.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults draft for consultation. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. Último acceso: febrero de 2015.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.

PREGUNTA 13

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?

Joan Barrot de la Puente

En la actualidad no se dispone de suficientes ensayos clínicos y estudios comparativos de calidad para determinar, con una evidencia robusta, cuál es el fármaco de inicio de elección en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

La eficacia de la metformina para prevenir eventos cardiovasculares o reducir mortalidad no se ha demostrado aún. Un metaanálisis que comparó la eficacia en la reducción de mortalidad en pacientes tratados con metformina frente a pacientes que recibieron tratamiento convencional o placebo no mostró diferencias estadísticamente significativas para las variables principales de estudio, mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular¹.

En un estudio comparativo entre sulfonilureas (SU), glibenclámido y glipizida, y metformina como tratamiento inicial en monoterapia, se observa que las SU se asociaban a un incremento de eventos cardiovasculares². En otro estudio se concluye que, con un período de 13 años, los pacientes con DM2 que inician tratamiento con metformina presentan una mayor supervivencia que los que inician el tratamiento con SU³.

Por otro lado, en lo relativo a la eficacia en la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), no existen diferencias significativas entre los distintos hipoglucemiantes en monoterapia⁴.

La **metformina** tiene una larga experiencia en eficacia y seguridad, no presenta efectos adversos cardiovasculares y se ha sugerido incluso que puede reducir los eventos cardiovasculares en determinadas poblaciones⁵⁻⁷. A ello se ha de añadir el favorable perfil que parece ofrecer la metformina en relación con las distintas manifestaciones del cáncer^{8,9}. En la actualidad, la metformina constituye el fármaco de inicio de elección de acuerdo a su eficacia, el efecto neutro sobre el peso corporal, la práctica ausencia de hipoglucemias, la aceptable tolerancia y su coste

económico favorable^{4,7,10,11}. Cuando fracasan las medidas en la modificación de los estilos de vida para alcanzar los objetivos glucémicos, la metformina es el fármaco de inicio propuesto en la mayoría de las guías para la mayor parte de los pacientes con DM2¹²⁻¹⁵. Para mejorar la tolerancia y minimizar el riesgo de los efectos secundarios gastrointestinales, se recomienda ingerirla con las comidas y titular la dosis. Otro efecto adverso es la reducción de la absorción de la vitamina B₁₂, aunque no se recomienda su determinación sistemática¹⁶. Conforme a la ficha técnica, la metformina no debe utilizarse en pacientes que presenten un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² y se aconseja monitorizar anualmente la función renal. Hay posicionamientos^{14,17,18} que apoyan su utilización hasta un FG de 45 ml/min/1,73 m² con igual dosis, y con ajuste de dosis al 50 % ante un FG de 30-45 ml/min/1,73 m², exigiendo en ambos casos una mayor precaución y seguimiento^{19,20}.

En los pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina, se han de considerar preferentemente las **SU**, valorando el balance riesgo-beneficio en relación con la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, el efecto sobre el peso corporal, el coste económico y las preferencias del paciente^{13,21,22}. Las SU incrementan la secreción de insulina y el riesgo de hipoglucemia y producen un aumento de peso corporal. Son los fármacos de menor coste. La gliclazida y glimepirida tienen un menor riesgo de hipoglucemia grave y son de toma única diaria, por lo que resultan una elección razonable en ancianos o para facilitar el cumplimiento^{2,22,23}. En insuficiencia renal leve-moderada (FG: 45-60 ml/min/1,73 m²) se recomienda utilizar, preferentemente, la gliclazida o la glipizida (ajustando la dosis). Se requieren más ensayos clínicos para establecer definitivamente la seguridad cardiovascular de las SU, aunque diferentes estudios (fundamentalmente el UKPDS y el ADVANCE) aportan datos favorables al respecto^{2,24}. Los hallazgos de diversos estudios y metaanálisis sugieren

que las SU se asocian con un significativo mayor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares adversos en comparación con la metformina y otros antidiabéticos²⁵⁻²⁷. La repaglinida puede ser una alternativa a las SU, particularmente en pacientes con comidas irregulares y en insuficiencia renal. No se recomienda el uso de la nateglinida y de inhibidores de la α -glucosidasa por su escasa eficacia en reducir la HbA_{1c}. En pacientes en tratamiento con SU, repaglinida o insulina, existe un riesgo incrementado de presentar hipoglucemias. Antes de iniciar el tratamiento de estos fármacos se recomienda evaluar los factores de riesgo para hipoglucemias y las posibles interacciones con fármacos que pueden potenciar su acción hipoglucemiante^{13,15,21,28}. Se han de evitar las SU de acción prolongada (glibenclamida y clorpropamida) por su mayor riesgo de hipoglucemias²⁸.

La **pioglitazona**, en general, no es un fármaco de primera elección. Mejora la resistencia de la insulina y el control glucémico (reducción media de HbA_{1c} del 1-1,5 %), pero aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca (contraindicada en estadios III-IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]), fracturas distales en las mujeres, ganancia de peso, edemas y edema macular. Actualmente, existe controversia sobre un probable mayor riesgo de cáncer de vejiga. Algunos estudios han encontrado una discreta pero significativa asociación²⁹⁻³¹; no obstante, estos resultados no son totalmente consistentes³². La pioglitazona se puede utilizar en insuficiencia renal y puede ser una opción en los pacientes que no toleren o tengan contraindicada la metformina y las SU.

Otros fármacos orales o inyectables, tales como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) pueden ser una opción en pacientes seleccionados y se han considerado en distintos documentos^{33,34}. Sin embargo, su limitada experiencia clínica, su efectividad comparada con la metformina y las SU, su mayor coste y la falta de información de sus efectos a largo plazo los hacen poco atractivos como fármacos de inicio.

Los iDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina) como grupo tienen todos una eficacia similar y mejoran la HbA_{1c} alrededor de un 0,7-0,8 % sin producir hipoglucemias y con efecto neutro sobre el peso³⁵. Se pueden utilizar en insuficiencia re-

nal con ajuste de dosis (no es necesario con la linagliptina)³⁶. Pueden administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a la metformina. Algunos estudios publicados señalan un aumento del riesgo de presentar pancreatitis o tumores pancreáticos en relación con el uso a largo plazo de los derivados incretínicos (GLP-1 e iDPP-4)³⁷. Sin embargo, otros estudios más recientes³⁸, así como la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency, no avalan (con los datos actualmente disponibles) dicha asociación causal³⁹. Los estudios de seguridad cardiovascular SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina frente a placebo) y EXAMINE (alogliptina), en pacientes con síndrome coronario agudo, no demostraron diferencias en cuanto a eventos cardiovasculares²⁴. No obstante, los datos disponibles sugieren que los iDPP-4 podrían estar asociados con un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁴⁰. Los análogos del GLP-1 (exenatida, liraglutida y lixisenatida) se administran por vía subcutánea y no están autorizados para su uso en monoterapia. Reducen la HbA_{1c} un 1-2 % y disminuyen el peso 2-3 kg. Su coste es elevado.

Los **iSGLT-2** reducen la reabsorción tubular de la glucosa, con lo que producen una disminución de la glucemia sin estimulación de la insulina (reducción de la HbA_{1c} un 0,5-1 %). Presentan beneficios adicionales al descenso de la glucemia, como son la pérdida de peso y la disminución de presión arterial. Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones urinarias y genitales⁴¹.

Los actuales posicionamientos de mayor referencia en nuestro entorno (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes)^{12,15} ofrecen consistencia en su recomendación de iniciar el tratamiento farmacológico con metformina, salvo contraindicaciones o intolerancia. Ambos posicionamientos enfatizan en la importancia de individualizar la elección de los fármacos integrando las evidencias actuales en el contexto específico de cada paciente, incluyendo sus preferencias, necesidades y valores. Solo en los casos en que no se pueda utilizar la metformina, estos consensos sugieren que tanto las SU como la repaglinida, la pioglitazona o los iDPP-4 pueden ser opciones razonables.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
2. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La metformina presenta disminución de la morbimortalidad cardiovascular en las personas con DM2
1+	No existen diferencias significativas en la disminución de la hemoglobina glucosilada entre metformina, SU, repaglinida, pioglitazona, iDPP-4 e iSGLT-2
2+	No existen diferencias en la morbimortalidad cardiovascular entre los distintos antidiabéticos orales, exceptuando la metformina
1+	Las SU (sobre todo la clorpropamida y la glibenclamida) y la repaglinida producen un mayor riesgo de hipoglucemias que los demás antidiabéticos orales
2+	La pioglitazona y los iDPP-4 sugieren un aumento de los ingresos por insuficiencia cardíaca
Grado de recomendación	Recomendación
A	La metformina es el fármaco de elección para el inicio de la terapia farmacológica en la DM2
✓	Cuando la metformina no se tolera o está contraindicada, el tratamiento de inicio se ha de realizar con SU. Se desaconseja la glibenclamida y la clorpropamida
B	Otras alternativas de tratamiento farmacológico de inicio son la repaglinida, los iDPP-4, la pioglitazona y los iSGLT-2
✓	En los pacientes de reciente diagnóstico que presentan una hiperglucemia muy sintomática o niveles de glucemia muy elevados, se ha de considerar el tratamiento con insulina (con o sin otros fármacos hipoglucemiantes asociados)
C	La elección de un fármaco hipoglucemiante con el enfoque centrado en el paciente exige que se deban considerar la eficacia, el coste, los potenciales efectos secundarios, la potencial ganancia de peso, las comorbilidades asociadas, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente
C	Se recomienda no utilizar la pioglitazona o los iDPP-4 en pacientes con insuficiencia cardíaca
✓	Se aconseja titular las dosis de metformina introduciendo la dosis paulatinamente en las comidas
✓	Se recomienda reducir la dosis de metformina a la mitad en pacientes con FG de 30-45 ml/min/1,73 m ² , y se puede utilizar con FG de 45-60 ml/min/1,73 m ² sin reducción
DM2: diabetes mellitus tipo 2; FG: filtrado glomerular; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.	

- Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Schernthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1165-73.
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
- Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al.; SPREAD-DIMCAD Investigators. Saenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
- Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
- Thakkar B, Aronis KN, Vamvini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients:

¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?

- a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism* 2013;62:922-34.
10. Bennett WL, Odelola OA, Wilson LM, Bolen S, Selvaraj S, Robinson KA, et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:27-36.
 11. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med* 2012;125:302-7.
 12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
 13. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
 14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management of type 2 diabetes in adults. NICE guideline DRAFT. 2015.
 15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
 16. Type 2 diabetes and metformin. First choice for monotherapy: weak evidence of efficacy but well-known and acceptable adverse effects. *Prescrire Int* 2014;154:296-72.
 17. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Gorriz JL, Menéndez E. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrología* 2014;34:34-45.
 18. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
 19. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
 20. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2(4).
 21. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Rev Clin Esp* 2011;211:147-55.
 22. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009008.
 23. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulphonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:973-84.
 24. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17.
 25. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:302-14.
 26. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
 27. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013;30:1160-71.
 28. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:11-22.
 29. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:159-63.
 30. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:E675-83.
 31. Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:258-73.
 32. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, Pukkala E, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Diabetes and Cancer Research Consortium. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58:493-504.
 33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
 34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008;51:8-11.

35. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Marinai C. Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014;5:341-4.
36. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46:1453-69.
37. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013;173:534-9.
38. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
39. Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7.
40. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689-97.
41. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.

PREGUNTA 14

¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de personas con diabetes y mal control glucémico?

Javier Mediavilla Bravo

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva. Con el tiempo se va a producir un paulatino deterioro de las células β pancreáticas, lo que dará lugar a que la mayoría de los pacientes necesite la combinación de varios fármacos para obtener los objetivos glucémicos¹.

El uso inicial de combinaciones con dosis submáximas de fármacos antihiper glucemiantes produce un mejor control de la glucemia y menos efectos secundarios en comparación con la monoterapia en dosis máxima².

La evidencia para evaluar los resultados de mortalidad total y cardiovascular, eventos cardiovasculares y complicaciones microvasculares para la mayor parte de las combinaciones es insuficiente, y no se pueden extraer conclusiones sobre cuál es la combinación de fármacos con resultados más favorables en términos de morbilidad. La calidad de la evidencia es baja^{3,4}.

Las distintas combinaciones de fármacos antidiabéticos con metformina producen reducciones de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) mayores que el tratamiento con metformina sola, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre cualquiera de los tratamientos. Las estimaciones del efecto sobre el descenso de HbA_{1c} varían del $-0,64$ % (intervalo de confianza del 95 %: $-0,92$ a $-0,38$) para las meglitinidas al $-1,04$ % (intervalo de confianza del 95 %: $-1,30$ a $-0,78$) para las insulinas bifásicas^{4,5}.

Sulfonilureas, meglitinidas, glitazonas e insulinas se asociaron con aumentos estadísticamente significativos en el peso corporal que van desde 1,8 hasta 3,1 kg en relación con la metformina sola. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y los inhibidores de las α -glucosidasas no afectan al peso corporal. Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) ($-1,7$ kg) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) hacen descender el peso.

Existen en la literatura umbrales variables para el cambio de peso mínimo que puede considerarse clínicamente significativo; estos oscilan entre una pérdida del 5 y del 10 % del peso corporal. Las diferencias observadas en el peso con las distintas combinaciones son, probablemente, modestas en la mayor parte de los pacientes. Rara vez llegan a pérdidas del 5 %⁴⁻⁶.

Los secretagogos y la insulina se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemias frente a placebo, mientras que no lo hacen las glitazonas, los iDPP-4, los arGLP-1 y los iSGLT-2. La prevalencia de hipoglucemias graves varía mucho según los estudios, y se observan raramente con todas las clases de fármacos, incluyendo secretagogos e insulina⁴⁻⁶.

Existen pocos estudios que comparen los efectos adversos entre las diversas combinaciones de antidiabéticos orales. Varios estudios observacionales han sugerido que las sulfonilureas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y muerte en comparación con la metformina. No queda claro si estos resultados son atribuibles a los efectos cardioprotectores de la metformina, cardiotoxicidad de las sulfonilureas o ajuste insuficiente de factores de confusión conocidos o desconocidos^{4,7}. Existen algunas evidencias de que las glitazonas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas y cáncer de vejiga (pioglitazona)^{4,8}. Se necesitan más estudios para aclarar la posible asociación entre pancreatitis e incretinas^{4,9}.

La combinación de metformina + sulfonilureas y la de metformina + pioglitazona presentan costes y una relación coste/utilidad similares, pero la combinación de metformina con pioglitazona muestra una mejor relación calidad-precio¹⁰.

La American Diabetes Association (ADA) aconseja intensificar el tratamiento mediante la combinación de dos fármacos cuando en un período aproximado

de tres meses no se alcanzan los objetivos de HbA_{1c} con monoterapia. Los fármacos que se han de combinar con metformina pueden ser uno de los siguientes: sulfonilureas, glitazonas, iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 e insulina. La elección de uno de ellos en particular vendrá marcada por las características del paciente, los distintos fármacos y la enfermedad¹¹. Por su parte, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹² recientemente editada, se recomienda prescribir como primera intensificación en caso de no conseguir los objetivos individuales de HbA_{1c} del 7 % (partiendo de HbA_{1c} > 7,5 %) los i-DPP4, sulfonilureas, pioglitazona o i-SGLT2.

Recientemente el estudio de seguridad cardiovascular realizado con empaglifozina (EMPA-REG)¹² en pacientes DM2 con alto riesgo cardiovascular (haber sufrido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento se obtuvo una disminución del objetivo primario conjunto (muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) en el grupo intervención con empaglifozina, HR: de 0,86 (IC 95 % 0,74- 0,99; p: 0,04).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Los tratamientos de combinación tienen un efecto aditivo y reducen la HbA _{1c} más que la monoterapia
1+	Los datos sobre las comparaciones de las diferentes combinaciones de antidiabéticos no son concluyentes debido a la diversidad metodológica y al número insuficiente de ensayos clínicos aleatorizados
1+	La adición al tratamiento con metformina del resto de hipoglucemiantes se asocia a reducciones similares de los valores de HbA _{1c} , aunque difieren respecto a su actuación frente al peso y el riesgo de hipoglucemia
1+	El mayor aumento de peso se produce con la combinación de metformina con secretagogos, glitazonas e insulina, mientras que la mayor tasa de hipoglucemias se produce con la combinación de metformina más insulina, metiglinidas o sulfonilureas
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la mayoría de los casos, los i-DPP4, las sulfonilureas o la pioglitazona deberían añadirse a la metformina cuando el control glucémico no sea adecuado en monoterapia
A	En pacientes que han padecido ECV o de alto RCV con FG > 30 ml/min se recomienda preferentemente añadir empaglifozina al tratamiento con metformina y/u otro fármaco antidiabético
B	Cuando el control glucémico no es adecuado en monoterapia se debe añadir un segundo fármaco
B	En caso de intolerancia a la metformina, la pioglitazona o las sulfonilureas, se puede utilizar cualquier otro antidiabético

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Chronic Copnditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1):S1-212.
3. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154(9):602-13.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second- and third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH Optimal Use Report, n.º 3.1. 2013. Disponible en: URL: <http://www.cadth.ca/en/products/optimal-use/>

- diabetes-month/second-and-third-line-therapy [último acceso: febrero de 2015].
5. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
 6. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):457-66.
 7. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157(9):601-10.
 8. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184(12):E675-83.
 9. Meler JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014;57:1320-4.
 10. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults draft for consultation. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetes-guideline-consultation> [último acceso: febrero de 2015].
 11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S41-8.
 12. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management .NICE guidelines [NG28]. December 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: enero 2016].
 13. Zinman B1, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117–2128.

PREGUNTA 15

¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico tras la utilización de biterapia oral (triple terapia oral frente a insulina)?

Manel Mata Cases

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, en las guías de práctica clínica sobre diabetes mellitus (DM) tipo 2 se propone añadir insulina basal en caso de fracaso de la terapia oral con metformina (MET) + sulfonilurea (SU); sin embargo, el tratamiento con insulina no está exento de riesgos y otros inconvenientes para el paciente, por lo que las guías más recientes proponen la triple terapia con fármacos no insulínicos como una alternativa razonable a la insulinización¹⁻⁵. La aparición en los últimos 10 años de nuevos grupos farmacológicos (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [iDPP-4], agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP-1] e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT-2]) ha favorecido que surjan nuevas pautas en triple terapia, por lo que se hace necesario evaluar las ventajas e inconvenientes de cada una⁶⁻¹⁰.

EFFECTOS SOBRE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

A excepción de los inhibidores de la α -glucosidasa y la meglitinidas, todos los fármacos (glitazonas, arGLP-1 e iDPP-4) alcanzan reducciones significativas en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), del $-0,72$ al $-1,15$ %, al añadirles a MET + SU, aunque la insulina muestra un mayor reducción ($-1,24$ %). Se concluye que la insulinización basal sería la opción preferible y la más coste-efectiva; aun así, cuando no se considera adecuada la insulinización, la adición de un iDPP-4 sería la más coste-efectiva⁹.

En cuanto a los iSGLT-2, los resultados de dos metaanálisis muestran que su eficacia es similar a la de otros fármacos orales (reducción de la HbA_{1c} del $0,66$ %, oscilando entre el $0,5$ y el $1,2$ %)^{10,11}. Además, en un ensayo clínico reciente en triple terapia, a las 52 semanas, 300 mg/día de canaglifozina fueron más potentes que 100 mg/día de sitagliptina (cambio en la HbA_{1c} del $-1,03$ frente al $-0,66$ %) en pacientes tratados con MET + SU¹².

Respecto a la adición de un arGLP-1, se han publicado varias revisiones sistemáticas de estudios en que se compara su eficacia frente a antidiabéticos orales o insulina¹³⁻¹⁶ y, concretamente, una de ellas frente a la insulinización basal¹⁵. El efecto sobre la HbA_{1c} fue similar ($-1,1$ %), el aumento de peso considerablemente mayor con insulina (diferencia de $5,20$ kg) y el riesgo de hipoglucemia fue un 35 % menor con los arGLP-1¹⁵. En cambio, el riesgo de efectos adversos gastrointestinales (principalmente náuseas) fue 15 veces mayor con arGLP-1 que con insulina¹⁵.

Finalmente, en una revisión sistemática sobre la comparación entre arGLP-1 y sitagliptina publicada recientemente¹⁶ y que incluye cuatro ensayos clínicos aleatorizados (tres en biterapia con MET y uno en monoterapia), se observan mayores reducciones de HbA_{1c} ($-0,41$ %) y de peso ($-1,55$ kg), con una reducción de presión arterial y un riesgo de hipoglucemia similares, pero con una mayor frecuencia de efectos gastrointestinales, fundamentalmente náuseas (riesgo relativo [RR]: $3,14$), vómitos (RR: $2,6$), diarrea (RR: $1,82$) y estreñimiento (RR: $2,5$)¹⁶.

EFFECTOS SOBRE EL PESO

La insulina y las glitazonas añadidas a MET + SU se asocian a un aumento significativo del peso (entre $1,9$ y 5 kg)⁹. Los iDPP-4 y los inhibidores de las α -glucosidasas tienen un efecto neutro, mientras que los arGLP-1 se asocian a una pérdida de $-1,8$ kg^{9,15,16}. Por su parte, los iSGLT-2^{10,11} se acompañan de pérdidas de $-1,8$ kg¹¹. En el ensayo clínico en triple terapia anteriormente mencionado, 300 mg/día de canaglifozina frente a 100 mg/día de sitagliptina comportaron una diferencia de peso de $2,8$ kg ($-2,5$ frente a $+0,3$ kg) a las 52 semanas¹³.

RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Los episodios de hipoglucemia grave son poco comunes en la DM tipo 2, y están prácticamente limitados

a las SU y, sobre todo, a las pautas que incluyen insulina⁹. La principal limitación de la terapia insulínica es la aparición de hipoglucemias, más frecuentes cuanto mayor es la dosis o más compleja es la pauta. Los arGLP-1, iDPP-4, iSGLT-2 y la pioglitazona tienen un bajo riesgo de hipoglucemia, pero este aumenta significativamente cuando se asocian a SU o insulina, por lo que se aconseja reducir las dosis de estos últimos cuando se añade un tercer fármaco de otro tipo^{4,5}.

ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES OPCIONES EN TRIPLE TERAPIA

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomienda añadir insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) como primera opción en pacientes con DM tipo 2 mal controlada con MET + SU, mientras que, en situaciones en las que no se considera adecuada la prescripción de insulina, recomienda añadir un iDPP-4⁹. En cambio, el borrador de la guía de 2015 del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) considera la adición de pioglitazona la opción más coste-efectiva en triple terapia y, a continuación, la combinación de insulina NPH + MET¹⁷. Para los casos en que está contraindicada la pioglitazona y no se considera adecuada la insulinización, la opción más coste-efectiva sería un iDPP-4¹⁷.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS

Los datos de seguridad a largo plazo (especialmente cardiovascular), para los arGLP-1, iDPP-4 e iSGLT-2 son aún insuficientes como para establecer preferencias sobre uno u otro en triple terapia. En el año 2013 se conocieron los resultados del ensayo clínico SAVOR-TIMI 53¹⁸, que comparó la saxagliptina frente a placebo. No hubo diferencias en la variable principal combinada cardiovascular¹⁹; sin embargo, se observó un aumento significativo (RR: 1,27), aunque pequeño, en términos absolutos (riesgo absoluto: 0,8 %) de la hospitalización por insuficiencia cardíaca^{18,20}. Recientemente, se han dado a conocer los resultados del estudio TECOS con sitagliptina, en el cual no se ha constatado ningún incremento en esta variable secundaria, por lo que parece que se podría descartar un efecto de clase²¹.

OTROS EFECTOS ADVERSOS

Respecto a los efectos adversos de mayor gravedad, cabe destacar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y cáncer de vejiga²²⁻²⁴ asociado al uso de pioglitazona o el riesgo de pancreatitis asociado a incretinas²⁵, aunque no se ha observado en ensayos clínicos^{18,19} y en estudios poblacionales no pa-

rece superior al de otros fármacos antidiabéticos²⁶. Hace poco, un estudio poblacional multinacional que incluía a más de un millón de pacientes tampoco ha detectado diferencias en el riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona en comparación con otros antidiabéticos (RR: 1,01)²⁴.

En cuanto a los iSGLT-2, debe tenerse en cuenta el incremento del riesgo de infecciones genitourinarias, especialmente en mujeres, y la posible depleción hídrica y riesgo de síncope en pacientes ancianos o tratados con diuréticos de asa^{10,11}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

En ausencia de datos respecto a las variables de morbilidad y mortalidad, las recomendaciones se basan en la comparación de los efectos sobre variables intermedias como la HbA_{1c}, el peso, el riesgo de hipoglucemia u otros efectos adversos o contraindicaciones. Las preferencias de los pacientes se han de considerar, especialmente teniendo en cuenta el impacto que puede tener la insulinización en la calidad de vida. Las consideraciones acerca del coste son también muy relevantes, por lo que se debe individualizar cuidadosamente la decisión.

ACTUALIZACIÓN JUNIO 2016

Recientemente se han publicado dos estudios de seguridad cardiovascular que modifican el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones²⁷⁻²⁸.

El estudio de seguridad cardiovascular realizado con Empaglifozina (EMPA-REG)²⁷ en personas DM2 con alto riesgo cardiovascular (haber sufrido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACVA no fatal) en el grupo de intervención con empaglifozina frente a placebo de HR: 0,86 (IC 95 %: 0,74-0,99; p = 0,04).

El estudio de seguridad cardiovascular realizado con Liraglutida (LEADER)²⁸ en personas DM2 con alto riesgo cardiovascular (haber sufrido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica) con IMC medio de 32 kg/m² y tras un seguimiento de 3,8 años se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACVA no fatal) en el grupo de intervención con liraglutida frente a placebo de HR: 0,87 (IC 95 %: 0,78-0,97; p = 0,01).

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La administración de empaglifozina a personas con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular ha evidenciado una disminución en las muertes por cualquier causa y en las de origen cardiovascular
1+	La administración de liraglutida a personas con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m ² ha constatado una disminución en las muertes por cualquier causa y en las de origen cardiovascular
1++	Las reducciones de HbA _{1c} entre las distintas combinaciones de triple terapia oral o arGLP-1 son similares y no difieren de las combinaciones con insulina, aunque esta permite progresar a pautas más intensivas cuando se requiere una mayor reducción
1+	La adición de insulina, pioglitazona, SU y repaglinida se asocia a un aumento del peso al añadir las a MET en biterapia
1+	Cuanto más intenso es el tratamiento con insulina, mayor es el riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso
1+	Los iDPP-4, arGLP-1 e iSGLT-2 en triple terapia se asocian a disminución del peso frente a la terapia con insulina
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se aconseja iniciar el tratamiento con un tercer fármaco una vez discutidos los beneficios y riesgos con el paciente, cuando el control de la HbA _{1c} es inadecuado, teniendo en cuenta las características del paciente y sus preferencias. Por tanto, para iniciar una triple terapia parece prudente personalizar el objetivo, tal como se propone en el algoritmo de la redGDPS de 2014: el 8 % si el paciente tiene más de 65 años, con presencia de complicaciones o comorbilidades graves o duración de la DM mayor de 15 años e incluso el 8,5 % para los mayores de 75 años
A	Se recomienda añadir empaglifozina como 3º fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con FG > 30 ml/min
A	Se recomienda añadir liraglutida como 3º fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con IMC > 30 kg/m ²
B	Se recomienda añadir insulina basal (manteniendo la MET y valorando la continuación del resto de antidiabéticos)
B	Se recomienda añadir un tercer antidiabético oral (pioglitazona, iDPP-4 o iSGLT-2) o un arGLP-1
✓	Si en 6 meses no se consigue una reducción de la HbA _{1c} suficiente, hay que sustituirlo por otro antidiabético o insulina
D	El análisis de coste-efectividad sugiere la adición de insulina NPH como primera opción en pacientes con DM tipo 2 mal controlada con MET + SU, mientras que, en situaciones en las que no se considera adecuada la prescripción de insulina, la opción más coste-efectiva sería un iDPP-4 o la pioglitazona
D	En personas con una marcada hiperglucemia (HbA _{1c} > 10 %), se debe empezar con insulina salvo que exista una justificación relevante (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad o fobia a la inyección o los autoanálisis) que desaconseje el uso de insulina
✓	Si se opta por añadir un tercer fármaco oral (iDPP-4, pioglitazona o iSGLT-2), se debe evaluar la efectividad y continuar solo si a los 6 meses se obtiene una reducción de al menos un 0,5 % en la HbA _{1c}
B/D	Se recomienda considerar la adición de un arGLP-1 como terapia de tercera línea en lugar de insulina en pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m ² (condición de visado para su reembolso por la Seguridad Social en España para todos los arGLP-1, excepto la albiglutida) o con dificultades personales o laborales para la insulinización, o bien por falta de eficacia o intolerancia previas
✓	Se debe evaluar la efectividad y continuar solo si a los 6 meses se obtiene una reducción de al menos un 1 % en la HbA _{1c}
✓	En general, las pautas que incluyen una SU se asocian a un incremento del riesgo de hipoglucemia cuando se añade un tercer fármaco o insulina, por lo que se debe considerar reducir de entrada la dosis de la SU y, progresivamente, si mejora el control glucémico suficientemente o aparecen hipoglucemias, proceder a su suspensión o sustitución

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación (continuación)

Grado de recomendación	Recomendación
✓	No se recomiendan las pautas que incluyan simultáneamente fármacos con mecanismo de acción similar: SU con repaglinida (por incremento del riesgo de hipoglucemia) ni iDPP-4 con arGLP-1 (falta de experiencia y posible aumento del riesgo de efectos adversos)
✓	Sí es razonable, no obstante, el cambio de uno por otro; por ejemplo, el cambio de un iDPP-4 por un arGLP-1 cuando la respuesta al primero ha sido insuficiente, o de SU por repaglinida cuando aparece insuficiencia renal crónica

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; DM: diabetes mellitus; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; SU: sulfonilureas.

BIBLIOGRAFÍA

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. 2009. Disponible en: URL: www.nice.org.uk. [último acceso abril 2015].
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline n.º 116. 2010.
- Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>. [Último acceso abril 2015].
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology. Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. 2015. *AACE/ACE guidelines*. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):S1-87.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical review: third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. 2010. Disponible en: URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Diabetes_TR_Recommendations_Final_e.pdf.
- Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154(10):672-9.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1d. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1b. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;18;2(5). pii: e001007.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(4):262-74.
- Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2508-15.
- Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res* 2015;2015:157201.
- Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, DeFronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013;36(3):168-73.
- Wang T, Gou Z, Wang F, Ma M, Zhai SD. Comparison of GLP-1 analogues versus sitagliptin in the management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of head-to-head studies. *PLoS One* 2014;9(8):e103798.

17. Internal Clinical Guidelines Team. Draft for consultation. Type 2 diabetes in adults. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. Clinical Guideline Update 2015. Methods, evidence and recommendations. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetesguideline-consultation>. [Último acceso: abril de 2015].
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
19. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(7):689-97.
20. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.
23. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184(12):E675-83.
24. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto K, Pukkala E, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58(3):493-504.
25. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
26. Egan AG, Blind E, Dunder K, De Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs. FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370(9):794-7.
21. Merck Announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) Met Primary Endpoint. [Nota de prensa]. 27 de abril de 2015. Disponible en: URL: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit>. [Último acceso abril 2015].
27. Zinman B1, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jun 13. [Epub ahead of print].

PREGUNTA 16

En pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?

César Lozano Suárez

INTRODUCCIÓN

En la anterior guía de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2, así como en la guía sobre diabetes mellitus tipo 2 del Ministerio de Sanidad¹, se proponía mantener la terapia con metformina (MET) o sulfonilureas (SU) cuando se inicia el tratamiento con insulina, con el deber de revisar la necesidad de continuar con una SU o de disminuir su dosis si hubiera riesgo de hipoglucemias. Desde entonces nuevos fármacos han obtenido autorización para su uso combinado con insulina; por tanto, es necesario volver a evaluar los datos sobre eficacia y seguridad.

VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Guías de práctica clínica

Las guías de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)², del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)³ y del New Zealand Guidelines Group⁴ recomiendan mantener el tratamiento con MET + SU (o acarbosa) cuando se inicie el tratamiento con insulina, revisando el uso de SU si aparece hipoglucemia y suspendiéndolo si la pauta es de dos dosis de insulina diarias. La guía del NICE recomienda, además, asociar pioglitazona con insulina, si previamente se está usando y ha sido muy eficaz para disminuir la glucemia, argumento compartido por la más reciente guía canadiense⁵ por mejorar el control glucémico con menores requerimientos de insulina. Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) han mostrado efectividad en combinación con insulina. La guía de la American Diabetes Association (ADA)⁶, publicada recientemente, recomienda mantener los tratamientos no insulínicos, aunque habitualmente las SU, iDPP-4 y análogos del GLP-1 se suspenden al intensificar el tratamiento con insulina mediante pautas más complejas que la basal. La pioglitazona y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) pueden ser de ayuda para mejorar el control de la glucemia con menores dosis de insulina.

Revisiones sistemáticas

Una revisión sistemática⁷ mostró en un modelo de efectos aleatorios que los pacientes tratados con MET e insulina frente a insulina sola presentan menores niveles (0,5 %) de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), menor aumento de peso (1 kg) y menores dosis de insulina (5 UI/día) sin diferencias en mortalidad cardiovascular y total. Estos efectos se mantienen a los 4,3 años de tratamiento⁸. Similares conclusiones aparecen en la revisión Cochrane del año 2004⁹ y en la revisión sistemática de McFarland et al.¹⁰. En esta última revisión sistemática el tratamiento combinado con SU presentó, frente a insulina sola, un mejor control glucémico con menores dosis de insulina, más hipoglucemia (sobre todo en pautas con insulinas premezcladas) y un discreto aumento de peso (0,3 kg de media). En cuanto a los inhibidores de las α -glucosidasas, las reducciones de HbA_{1c} fueron modestas, con efecto neutro sobre el peso, las hipoglucemias y las dosis de insulina.

Esta y otra revisión sistemática¹¹ han evaluado las glitazonas en tratamiento combinado con insulina. La pioglitazona + insulina produce una reducción media de la HbA_{1c} del -0,58 % frente a insulina sola, con menores dosis de insulina, pero con aumento de peso y mayor probabilidad de aparición de edemas e hipoglucemia.

Los iDPP-4 con insulina frente a insulina consiguen disminuir la HbA_{1c} entre un -0,3 y un -0,71 % (según fármaco y dosis), sin cambios en el peso^{9,12}. Los iDPP-4 con insulina frente a insulina tuvieron más hipoglucemia, en general leve, excepto con vildagliptina¹³, que presentaba menos hipoglucemia. La revisión de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de 2013 indica que no hay evidencia suficiente para evaluar la efectividad clínica de añadir un iDPP-4 a insulina, y que los costes añadidos son elevados, de forma que la relación coste-beneficio resulta incierta¹². Recientes revisiones sistemáticas^{14,15} hablan a favor de su seguridad

cardiovascular y del perfil de efectos adversos, especialmente pancreatitis.

En la revisión sistemática de Eng et al.¹⁶, la combinación de insulina basal con GLP-1 disminuyó la HbA_{1c} en un -0,44 % de media, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y generando una reducción ponderal media de -3,2 kg.

Ensayos clínicos aleatorizados

Dos subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados comparan la continuación o no de fármacos orales al comenzar la insulinización basal. Uno con secretagogos¹⁷ (el 94,3 % SU), donde las dosis de insulina fueron menores con aumento del peso y sin diferencias en la disminución de HbA_{1c}, y otro con varios fármacos¹⁸, donde hubo mejoras significativas en cuanto a la HbA_{1c} en el grupo que mantuvo el tratamiento con MET, glitazonas e iDPP-4, aunque no fue así para las SU.

En cuanto a los iSGLT-2, datos de ensayos clínicos aleatorizados¹⁹⁻²¹ sugieren que, en combinación con

insulina, mejoran la HbA_{1c} con respecto al placebo, disminuyendo el peso y las dosis de insulina, pero no variando las hipoglucemias.

APLICABILIDAD

Las recomendaciones son aplicables en nuestro medio.

CONSISTENCIA

No existen divergencias sustanciales en las recomendaciones de las guías y revisiones sistemáticas consultadas.

CALIDAD

No hay evidencia de calidad sobre variables de mortalidad y morbilidad.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Los pacientes tratados con MET e insulina frente a insulina sola presentan menores niveles de HbA _{1c} (0,5 %), menor aumento de peso (1 kg) y menores dosis de insulina (5 UI/día)
1+	Los pacientes con MET + SU e insulina presentaron frente a insulina sola un mejor control glucémico con menores dosis de insulina, pero más hipoglucemia, sobre todo en pautas con insulinas premezcladas
1+	La pioglitazona más insulina produce una reducción de la HbA _{1c} del -0,58 % frente a insulina sola, con menores dosis de insulina, pero con aumento de peso y mayor probabilidad de aparición de edemas e hipoglucemia
1+	En pacientes en tratamiento con iDPP-4 o análogos del GLP-1, la combinación con insulina es eficaz, y con los datos actuales, segura, aunque en su mayoría con mayor riesgo de hipoglucemia y con beneficios sobre el peso. El coste en combinación es elevado
1-	En pacientes en tratamiento con iSGLT-2, la combinación con insulina es eficaz, con beneficios sobre el peso y las dosis totales de insulina y sin mayor riesgo de hipoglucemia. Se desconoce la seguridad a largo plazo y el coste de la combinación es elevado
Grado de recomendación	Recomendación
A	Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con MET
B	En pacientes tratados con MET y SU se aconseja mantener ambas mientras se utilice una dosis de insulina basal, supervisando la aparición de hipoglucemia
B	No se recomienda la asociación de SU con insulina en bolos por pérdida de eficacia, aumento de peso y riesgo de hipoglucemia
B	En pacientes con una buena respuesta y tolerancia al tratamiento con pioglitazona se sugiere continuar al iniciar la insulinización
B	Se recomienda mantener el tratamiento en los pacientes tratados con iDPP-4 y agonistas de los receptores de GLP-1 cuando inician su tratamiento con insulina
B	Se sugiere mantener el tratamiento con iSGLT-2 al comienzo de su tratamiento con insulina

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MET: metformina; NPH: neutral protamine Hagedorn; SU: sulfonilureas.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

En ausencia de datos consolidados respecto a las variables de morbilidad y mortalidad, las recomendaciones se basan en los efectos sobre variables intermedias

(HbA_{1c}, peso, dosis de insulina e hipoglucemia). La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos y su papel en los costes totales del tratamiento combinado con insulina frente a los beneficios hace aconsejable mantener una actitud prudente.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2006/08. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline n.º 116. 2010. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/>. [Último acceso abril 2015].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. 2009. Disponible en: URL: www.nice.org.uk. [Último acceso abril 2015].
- New Zealand Guidelines Group. New Zealand Primary Care Handbook 2012. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, et al. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S61-8.
- American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S41-8.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771.
- Kooy A, De Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169(6):616-25.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con agentes hipoglucemiantes orales para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [Revisión Cochrane traducida]. En: La Biblioteca Cochrane Plus. N.º 2. Oxford: Update Software Ltd.; 2008. Disponible en: URL: <http://www.update-software.com>. [Último acceso abril 2015].
- McFarland MS, Knight TN, Brown A, Thomas J. The continuation of oral medications with the initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a review of the evidence. *South Med J* 2010;103(1):58-65.
- Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2009;4(7):e6112.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1c. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
- Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(6):1148-55.
- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(2):112-20.
- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
- Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384(9961):2228-34.
- Swinnen SG, Dain MP, Mauricio D, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(10):923-5.
- Vora J, Caputo S, Damci T, Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen AL, et al.; SOLVE study group. Effect of once-daily insulin detemir on oral antidiabetic drug (OAD) use in patients with type 2 diabetes. *J Clin Phar Ther* 2014;39(2):136-43.
- Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Wags K, et al.; CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403-11.
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(7):1815-23.
- Wilding JPH, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(6):405-15.

PREGUNTA 17

¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?

Carlos Ortega Millán, Fernando Álvarez Guisasola

Básicamente, existen dos escenarios en donde irrumpe la terapia con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2: uno, un escenario transitorio que es relativamente poco común (al inicio, por sintomatología hiperglucémica, por cuadro intercurrente, por terapia con fármacos hiperglucemiantes, por ingresos hospitalarios por patología aguda, etc.) y en donde el paciente (ya estabilizado su control) puede volver al tratamiento previo no insulínico; otro, un escenario permanente, que suele ser lo más común y que tiene lugar cuando fracasan los fármacos orales o no insulínicos en conseguir los objetivos de control (UKPDS, fracaso secundario: el 44 % después de seis años de diabetes mellitus tipo 2). En este escenario es donde se va a dar respuesta a nuestra pregunta.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Hasta el momento, en cuanto a la pauta de insulina de inicio ante el fracaso de los fármacos no insulínicos, no tenemos datos en términos de morbimortalidad y son escasos en calidad de vida, adherencia

y coste-eficiencia a medio-largo plazo, por lo que la decisión se va a basar en los resultados de la variable intermedia de hemoglobina glucosilada, en el perfil del paciente y en el coste del tratamiento.

¿QUÉ RÉGIMEN DE INSULINA?

Basándonos tanto en la evidencia disponible como en la práctica clínica, existen tres estrategias diferentes cuando no se consiguen los objetivos de control glucémico con el tratamiento con antidiabéticos no insulínicos: insulina basal más medicación no insulínica, insulina premezclada e insulina en estrategia basal plus o basal bolo.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 1.

¿QUÉ TIPO DE INSULINA?

Comercializadas, nos encontramos con las insulinas convencionales (insulina humana regular de acción

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
4	Un régimen de insulina basal 1 vez/día añadida a la medicación oral es un punto de partida consensuado de forma general ¹⁻⁴
1-	Un régimen de insulina bifásica análogo 2 veces/día consigue un mejor control glucémico frente a un régimen basal análogo ⁵
1-	La insulinización con formulaciones de insulina prandial o bifásica frente a basal se asocia a un incremento del peso y riesgo de hipoglucemias ⁶
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se aconseja iniciar el tratamiento con un régimen de insulina basal añadido a los antidiabéticos no insulínicos
D	Los pacientes con niveles iniciales de hemoglobina glucosilada $\geq 8,5$ % pueden beneficiarse más de un régimen de insulinas consistente en insulina premezclada 2 veces/día, insulina rápida 3 veces/día o régimen basal bolo

rápida y la insulina de acción intermedia NPH [*neutral protamine Hagedorn*]), que no replican ni el patrón basal ni la secreción endógena de insulina posprandial, y los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir), que son modificaciones de la

insulina humana desarrolladas para abordar aquella limitación.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1-	En régimen basal, la insulina glargina no fue superior a la insulina NPH para mejorar el control glucémico, aunque redujo las hipoglucemias nocturnas ⁷⁸
1++	Solo se obtiene un beneficio clínico menor con análogos de acción prolongada de insulina en los eventos hipoglucémicos sintomáticos nocturnos, en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina basal ⁹
1++	No existe una diferencia clínicamente relevante en la eficacia o seguridad entre la insulina detemir y la insulina glargina. Sin embargo, la insulina detemir se inyectó a menudo 2 veces/día y en una dosis más alta, pero con menos aumento de peso ¹⁰
1+	Análogos de insulina premezclada fueron similares a la insulina humana premezclada en la disminución de los niveles de glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada y en la incidencia de hipoglucemias, pero fueron más eficaces en la disminución de los niveles de glucosa posprandial ¹¹
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se recomienda iniciar el tratamiento basal en combinación con antidiabéticos orales con una dosis de insulina NPH en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias. Si llega a la dosis de 25-30 UI, se debe pautar en 2 dosis para evitar hipoglucemias nocturnas o cambiar a análogo basal (glargina o detemir)
D	Los análogos de acción lenta de la insulina estarían indicados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias o de predominio nocturno, y en problemas de tipo asistencial o social en los casos en que la dosis única sea la solución
D	Se debe considerar la insulina premezclada de análogos en lugar de la premezclada convencional en pacientes en que la hipoglucemia sea un problema o en aquellos en que los niveles de glucemia posprandiales sean marcadamente elevados o que prefieren inyectarse la insulina inmediatamente antes de la ingesta

NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0612> [último acceso: 24 de febrero de 2015].
2. Canadian Diabetes Association. Practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-212.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
4. Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009;11(5):415-32.
5. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68(3):304-13.
6. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *NEJM* 2009;361(18):1736-47.
7. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-5.
8. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-

sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(1):15-22.

9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
10. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD006383.
11. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008;149(8):549-59.

PREGUNTA 18

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

Gustavo Mora Navarro

Nuevas evidencias sobre el papel de la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el demostrado retraso en el inicio de su uso (inerencia clínica), y sobre todo en la intensificación o continuación, hacen precisa una adecuada revisión de las evidencias disponibles sobre esta opción terapéutica de demostrada eficacia y seguridad^{1,2}.

En pacientes con mal control metabólico a pesar del tratamiento con una dosis única de insulina basal (NPH [*neutral protamine Hagedorn*], detemir o glargina, habitualmente por la noche y junto con hipoglucemiantes orales como metformina)^{2,4}, la intensificación va dirigida a controlar la hiperglucemia posprandial y se enmarca dentro del concepto «**tratamiento inyectable combinado**»⁴, que incluye las tradicionales formas de intensificación junto con otras basadas en nuevas evidencias. El objetivo de control establecido (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]), la situación clínica del paciente y sus preferencias determinarán la elección de una u otras².

TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON INSULINA PRANDIAL

Existen dos formas de intensificación añadiendo insulina prandial a la insulina basal²⁻⁶:

- Agregar bolos de insulina prandial (regular o análogos de acción rápida) antes de las comidas, empezando generalmente con un bolo en la comida principal; se trataría de una **pauta basal plus**. Cuando no se logra el adecuado control es preciso pasar a una **pauta basal bolo** (una dosis de insulina basal y dos o más bolos de insulina prandial)⁷. Varios estudios han demostrado la eficacia de esta estrategia:
 - En un estudio⁸ tras 48 semanas de titulación progresiva de insulina prandial antes de las comidas se lograban descensos de un 1,2 % en la HbA_{1c}.
 - Davidson et al.⁹ demostraron reducciones de HbA_{1c} del 0,44, 0,36 y 0,43 % al añadir a una

dosis de insulina glargina una, dos o tres inyecciones de insulina glulisina, respectivamente.

- Otra alternativa sería pasar de la dosis única de insulina basal a dos dosis de **insulina premezclada**. Son mezclas de insulinas rápidas o ultrarápidas con NPH. Dos estudios en diabetes mellitus tipo 2 han demostrado que las premezcladas ofrecen peor control glucémico y mayor riesgo de hipoglucemias que las pautas con una dosis única de insulina basal¹⁰ y que las pautas basal bolo, respectivamente¹¹⁻¹³. Las pautas con premezcladas pueden cambiarse a pautas basal bolo, y viceversa, con los ajustes pertinentes en cada caso.

La elección de una opción u otra se basa principalmente en la necesidad de un estricto control o no y en las preferencias y posibilidades del paciente a la hora de afrontar el tratamiento⁴. Así, las pautas con premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero con menor número de inyecciones y menor complejidad, hecho que las hace una buena opción en algunos pacientes^{2,4,13}. Las pautas basal bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones y mayor complejidad. Es responsabilidad de los profesionales sanitarios explorar estos aspectos para ofrecer a la persona diabética la mejor alternativa.

El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que parecen más adecuados en pacientes con importantes picos de hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer⁶. La titulación de las dosis de insulina por el paciente es igual de efectiva que la realizada por el profesional sanitario^{14,15}.

En general, se recomienda mantener la metformina y suspender el resto de fármacos hipoglucemiantes

una vez intensificada la pauta con insulina prandial^{4,13}, lo cual simplifica el tratamiento y es más coste-efectivo^{16,17}. Sin embargo, como veremos, algunas combinaciones de fármacos orales e insulina pueden tener beneficio por sus acciones sinérgicas.

TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON ANÁLOGOS DE LOS RECEPTORES DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Intensificar el tratamiento añadiendo a la dosis única de insulina basal un análogo de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 es una opción igual o ligeramente más eficaz (reducción de HbA_{1c} y glucemia posprandial) que añadir insulina prandial, con menor riesgo de hipoglucemia y con cierta pérdida de peso¹⁸⁻²⁰. Los análogos de los receptores similar al glucagón tipo 1 de acción posprandial como la exenatida²¹ y la lisixenatida²² parecen ser los más adecuados, pero los de acción basal como la liraglutida pueden serlo también²³.

Esta alternativa de intensificación es más cara que la intensificación con insulina (especialmente si se hace con insulina humana)^{18,19,24}, pero sería de elección en pacientes con limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como^{4,25}:

- Obesos en los que pautas con más dosis de insulina podrían incrementar el peso.
- Personas con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de sufrirlas.
- Pacientes que no quieren o pueden utilizar múltiples dosis de insulina.

OTRAS ALTERNATIVAS PARA LA CONTINUACIÓN

En pacientes obesos, con gran resistencia insulínica, que precisan altas dosis de insulina y con mal control, puede ser útil añadir a la insulina hipoglucemiantes orales como los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2²⁶ y las tiazidas^{27,28}, pero teniendo en cuenta en

este último caso el riesgo de retención hídrica, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Del mismo modo que no existen firmes evidencias que establezcan cuándo y con qué pauta iniciar el tratamiento con insulina, tampoco disponemos de estudios que señalen la pauta ideal en el momento de la intensificación en términos de eficacia y seguridad, de manera que solo algunas recomendaciones generales pueden hacerse con un alto nivel de evidencia; otras son meras recomendaciones de consensos, grupos de expertos, etc.

De hecho, una comparación de las recomendaciones de distintas sociedades y consensos pone de manifiesto ciertas divergencias sobre la mejor pauta de continuación con insulina. El consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) propugna la utilización de insulina glargina y detemir frente a NPH como insulina basal y los análogos de acción rápida frente a la insulina rápida, y recomienda reservar las premezcladas para situaciones concretas («alternativa menos estudiada que podría también considerarse») en favor de las pautas basal plus y basal bolo. Todo ello muy al contrario del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la International Diabetes Federation (IDF) y las sociedades australiana y canadiense de diabetes, que colocan la insulina NPH y regular como primera opción a la hora de elegir una insulina basal y una prandial, respectivamente, y que sitúan las premezcladas como una alternativa más a la hora de intensificar la pauta de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gale EA. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012;345:e4611.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
3. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>. [Último acceso: 27 de febrero 2015].
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults. Clinical guideline update (draft). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0612/resources/type-2-diabetes-draft-guideline2> [último acceso: 27 de febrero 2015].
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-9.
6. Kaercher Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:28-34.
7. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	En determinados pacientes, especialmente obesos, la continuación del tratamiento con arGLP-1 es, al menos, tan eficaz como añadir insulina prandial, pero con un mayor coste económico
2++	Las insulinas premezcladas o mixtard ofrecen peor control glucémico y mayor riesgo de hipoglucemias que las pautas con una dosis única de insulina basal y que las pautas basal bolo, respectivamente
3	Las pautas con premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero con menor número de inyecciones y menor complejidad, hecho que las hace una buena opción en pacientes con necesidad de controles metabólicos menos estrictos y con peor manejo del autoanálisis o deseo de menos pinchazos
3	Las pautas basal bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones y mayor complejidad
3	El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que parecen más adecuados en pacientes con importantes picos de hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina basal que no alcanza los objetivos de control deseables, se recomienda realizar la intensificación del tratamiento añadiendo insulina regular/rápida o análogos de acción rápida. Esta se sugiere, normalmente, antes de la comida principal
B	En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina prandial, no se recomienda el uso de premezcladas como primera opción, aunque estas pueden ser una opción útil en pacientes con objetivos de control menos estrictos, necesidad de regímenes más sencillos y menor número de inyecciones
C	Cuando se intensifica el tratamiento con insulina agregando insulina prandial (rápida/regular o análogos de acción rápida), se recomienda retirar las sulfonilureas
A	En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m ² , obesos, con antecedentes de hipoglucemias o que no quieren múltiples dosis de insulina, se aconseja la alternativa del tratamiento con arGLP-1 antes que la intensificación con insulina prandial
C	La pauta de insulina debe optimizarse titulando la dosis para lograr los objetivos de control deseables minimizando el riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1.

- continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month «proof-of-concept» study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-7.
8. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocr Pract* 2011;17:727-36.
 9. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395-403.
 10. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
 11. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011;34:510-7.
 12. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385.
 13. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014;311:2315.
 14. Harris SB, Yale J-F, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S, et al. Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide

similar glycemic control as a physician-managed strategy? results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial. *Diabetes Care* 2014;37:604-10.

15. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2132-40.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1d. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
17. Asche CV, Bode B, Busk AK, Nair SR. The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:47-57.
18. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2180-1.
19. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
20. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:485-502.
21. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
22. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014;28:880-6.
23. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:827-32.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1c. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
25. Perfetti R. Combining basal insulin analogs with glucagon-like peptide-1 mimetics. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:873-81.
26. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
27. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163-71.
28. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, Aroda V, Andre M, Burke P, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:505-10.

