

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), glibenclámidica 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 clorpromida) 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:

- 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.