

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 tipo 2 (DM2) 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 añadir las 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 DM2, 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 DM2 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 [CV]), 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 CV¹⁹; 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 parece 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 CV que modifican el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones^{27,28}.

En el estudio de seguridad CV realizado con empaglifozina (EMPA-REG)²⁷ en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte CV, infarto agudo de miocardio [IAM] no fatal y accidente cerebrovascular agudo [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), debido fundamentalmente a una reducción significativa de la mortalidad CV (HR: 0,62 [IC 95 %: 0,49 a 0,77; p < 0,001]) y total (HR: 0,68 [IC 95 %: 0,57 a 0,82; p < 0,001]), sin que hubiera reducciones significativas de IAM y ACVA no fatales. También se observó una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,65 [IC 95 %: 0,50 a 0,85; p = 0,002]).

En el estudio de seguridad CV realizado con liraglutida (LEADER)²⁸ en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica) con índice de masa corporal medio de 32 kg/m² y tras un seguimiento de 3,8 años, se obtuvo una disminución del objetivo primario (muerte CV, 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). Y de la mortalidad CV (HR: 0,78 [IC 95 %: 0,66 a 0,93; p = 0,007]) y total (HR: 0,85 [IC 95 %: 0,74 a 0,97; p = 0,02]). Sin embargo, las reducciones de IAM y ACVA no fatales y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca no fueron significativas.

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 de eventos cardiovasculares totales 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 de eventos cardiovasculares totales 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 3. ^{er} fármaco en personas con DM2 que han padecido un evento cardiovascular y con FG > 30 ml/min
A	Se recomienda añadir liraglutida como 3. ^{er} 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 DM2 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; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; 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 de 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 de 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.
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 de 2015.
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.
27. Zinman B1, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jun 13. [Epub ahead of print].