

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

1. 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.
2. 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].
3. 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].
4. New Zealand Guidelines Group. New Zealand Primary Care Handbook 2012. 3rd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2012.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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].
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.