

12

Combinaciones de terapia no-insulínica

Todas las guías existentes en la actualidad, tanto nacionales como internacionales, recomiendan la introducción de un segundo fármaco si no se alcanzan los niveles de control de hemoglobina glucosilada en el paciente, tras un periodo de 3 meses de uso de medidas higiénico-dietéticas y metformina.

La combinación de metformina con cualquiera de las moléculas existentes produce disminución de la HbA1c mayor que la obtenida con metformina sola.

Efectividad y efectos adversos

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 (Tabla 1)¹.

Seguridad cardiovascular

Otro factor a tener en cuenta es la seguridad cardiovascular que presentan los nuevos antidiabéticos. En este sentido, se ha observado en los distintos ensayos clínicos que los iDPP-4 tienen un efecto neutro, mientras que los iSGLT-2 y algunos arGLP-1 tienen un efecto protector (Tabla 2).

Tabla 1 Principales características de los antidiabéticos a combinar con metformina¹

	Eficacia ↓ HbA1c	Riesgo hipoglucemia	Efecto sobrepeso	Coste
Sulfonilurea	Elevada	Sí	Aumenta	Bajo
iDPP4	Moderada	No	Neutro	Elevado
Pioglitazona	Elevada	No	Aumenta	Bajo
iSGLT2	Moderada	No	Reduce	Intermedio
arGLP1	Elevada	No	Reduce	Elevado
Insulina basal	Máxima	Sí	Aumenta	Elevado

→ Mensajes clave

- Se indica iniciar el tratamiento con un segundo fármaco cuando el control de la HbA1c es inadecuado, teniendo en cuenta las características del paciente y sus preferencias. **GRADO B.**
- Se debe iniciar tratamiento con dos fármacos en pacientes con mal control, incluyendo insulina si existen síntomas de gluco-toxicidad y, si no, con dos fármacos orales si la HbA1c es >10 %. **GRADO D.**
- Se recomienda añadir un iSGLT-2 como segundo fármaco en personas con diabetes tipo 2 que presentan enfermedad cardiovascular establecida y con FG > 60 ml/min. **GRADO A.**
- Se recomienda añadir liraglutida como segundo fármaco en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular esta-blecida y con IMC > 30 kg/m². **GRADO A.**

Tabla 2 Resultados de ensayos cardiovasculares con ADNIs

Ensayo	EMPA-REG	CANVAS	ELIXA	LEADER	SUSTAIN	EXSCCEL	SAVOR	EXAMINE	TECOS
	Empagliflozina	Canagliflozina	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina
3 prt MACE	0,86	0,86	1,02	0,87	0,74	0,91	1,00	0,96	0,98
	0,74-0,99	0,75-0,97	0,89-1,17	0,78-0,97	0,58-0,95	0,83-1,00	0,98-1,08	> 1,16	0,89-1,08
Mortalidad CV	0,62	0,87	0,98	0,78	0,98	0,88	1,03	0,79	1,03
	0,49-0,77	0,72-1,06	0,78-1,22	0,66-0,93	0,65-1,48	0,76-1,02	0,87-1,22	0,60-1,04	0,89-1,19
IM no fatal	0,87	0,85	1,03	0,88	0,74	0,95	1,95	1,08	0,95
	0,70-1,09	0,69-1,05	0,87-1,22	0,75-1,03	0,51-1,08	0,84-1,09	0,80-1,22	0,88-1,33	0,81-1,11
Ictus no fatal	1,24	0,9	1,12	0,89	0,61	0,86	1,11	0,91	0,97
	0,92-1,67	0,71-1,15	0,79-1,58	0,72-1,11	0,38-0,99	0,7-1,07	0,88-1,39	0,55-1,5	0,89-1,08
Hospitalización IC	0,65	0,67	0,96	0,87	1,11	0,94	1,27	1,07	1,00
	0,50-0,85	0,52-0,87	0,75-1,23	0,73-1,05	0,77-1,61	0,78-1,13	1,07-1,51	0,78-1,15	0,83-1,20
Mortalidad total	0,68	0,87	0,94	0,85	1,05	0,86	1,11	0,88	1,01
	0,57-0,82	0,74-1,01	0,78-1,13	0,74-0,97	0,74-1,50	0,77-0,97	0,96-1,27	0,71-1,09	0,90-1,14

ADNIs: antiidiabéticos no insulínicos.

EMPA-REG², CANVAS³, LEADER⁴, SUSTAIN⁵, EXSCCEL⁶, SAVOR⁷, EXAMINE⁸ (3 pointMACE tiempo hasta la muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal)

TECOS⁹, ELIXA¹⁰ (4 pointMACE tiempo hasta la muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal, hospitalización).

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S1-S159.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-2128.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, et al., for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.
4. 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; 375(4): 311-322.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844.
6. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239.
7. 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(14):1317-1326.
8. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-35.
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232-242.
10. Pfeffer MA, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2247-2257.