PREGUNTA 13:

¿QUÉ ESTRATEGIAS DE COMBINACIÓN DE FÁRMACOS SON RECOMENDABLES EN EL TRATAMIENTO DE PERSONAS CON DIABETES CON MAL CONTROL GLUCÉMICO?

AUTORES

- Francisco Javier Cornejo Martín *Centro de salud El Naranjo. Fuenlabrada (Madrid)*
- José Javier Mediavilla Bravo *Centro de salud Burgos Rural. Burgos*

Junio 2021 (Última revisión)

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y progresiva, por lo que, en la mayoría de los pacientes, el mantenimiento de los objetivos glucémicos con monoterapia a menudo solo es posible durante unos cuantos años, precisando entonces intensificar el tratamiento para alcanzar dichos objetivos[1,2].

Todas las guías de práctica clínica recomiendan que se realice un control analítico cada tres meses en personas con diabetes no controladas, cada seis meses en personas con buen control metabólico y que la terapia se incremente si no se cumplen los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Se ha demostrado que las terapias combinadas tienen efectos aditivos y son mejores para reducir la HbA_{1c} en comparación con los regímenes de monoterapia[3].

Las distintas familias de antihiperglucemiantes asociados a metformina conllevan a reducciones similares de HbA_{1c}[3,4,5], aunque en un metaanálisis reciente se demostró que en pacientes ya tratados con metformina que no alcanzaban el objetivo de control, las mayores reducciones en el nivel de HbA_{1c} se observaron con los arGLP-1 y terapias con insulina[6,7]. Además, tanto arGLP-1 como pioglitazona proporcionaron una mayor probabilidad de mantenimiento de este descenso de HbA_{1c} a largo plazo, en comparación con otras opciones de tratamiento[8].

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en las personas con DM2 y la propia DM2 confiere un mayor riesgo cardiovascular (CV) de forma independiente[9]. En comparación con el placebo, los arGLP-1 redujeron el riesgo de MACE (IAM no mortal, ICTUS no mortal, muerte CV) entre un 11 y un 13 %, con un NNT de 73-75. Las reducciones de MACE con arGLP-1 fueron significativas solamente en personas con DM2 y ECV establecida[10,11,12]. Los iSGLT-2 han demostrado beneficios sobre MACE e importantes beneficios sobre la progresión de la enfermedad renal diabética[13,14,15]. Un metaanálisis realizado con iSGLT-2 halló una reducción del riesgo de MACE de un 12 % sin diferencias significativas entre personas con o sin ECV y beneficios importantes de hasta un 39 % sobre la progresión de la enfermedad renal diabética[13]. En personas con insuficiencia cardíaca los iSGLT-2 en comparación con placebo redujeron significativamente en un 23 % el riesgo de la variable combinada de insuficiencia cardíaca (IC) o muerte cardiovascular, en un 13 % la mortalidad cardiovascular y en un 11 % la mortalidad por todas las causas [15]. En pacientes con alto riesgo CV, tanto los arGLP-1 como los iSGLT-2 redujeron la mortalidad por todas las causas y la muerte cardiovascular. Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina tuvieron un efecto favorable sobre la hospitalización por IC y el desarrollo de enfermedad renal, mientras que los arGLP-1 redujeron el riesgo de ictus[7]. Según un metaanálisis que compara iSGLT-2 y arGLP-1 *versus* placebo y realiza una comparación indirecta entre ambos, los iSGLT-2 mostraron mejores resultados y más consistentes en mortalidad total e IC y los arGLP-1 en accidente cerebrovascular arteriosclerótico [16]. En eventos MACE, en la

comparación indirecta entre iSGLT-2 y arGLP-1 no se hallaron diferencias entre ambos grupos[16]. El tratamiento con pioglitazona, como tratamiento complementario a la metformina, se asoció con menor riesgo de ECV grave o muerte cardiovascular en comparación con el tratamiento complementario de sulfonilurea a la metformina[17,18]. En comparación con las terapias hipoglucemiantes más nuevas (iDPP-4, iSGLT-2, arGLP-1), el tratamiento con sulfonilureas e insulina basal se asoció con un mayor riesgo de eventos CV [19,20], aunque en una revisión de Cochrane no se encontró evidencia sólida sobre si la combinación de metformina con SU en comparación con la combinación de metformina con otro agente hipoglucemiante o metformina sola aumentaba las complicaciones CV [21].

Tanto iSGLT-2 como arGLP-1 conllevan a una pérdida de peso, mientras que metformina y iDPP-4 tienen un efecto neutro y SU, insulina y pioglitazona producen aumento de peso[6,22,23,24].

Según la ADA, si tras iniciar tratamiento con metformina, no se alcanza el objetivo de HbA_{1c} establecido en tres meses, la metformina se puede combinar con cualquiera de las opciones de tratamiento disponibles. La elección de qué agente añadir se basa en los efectos específicos del fármaco, las características del paciente y las preferencias de este. En pacientes con enfermedad CV establecida, alto riesgo CV, antecedentes de IC o enfermedad renal diabética, recomienda utilizar un iSGLT-2 o arGLP-1 con beneficio CV demostrado. En pacientes que no presenten estas características, la elección de un segundo agente para agregar a la metformina aún no está guiada por evidencia empírica que compare entre múltiples clases y la elección del fármaco se basará en la eficacia, la ausencia de efectos secundarios (en particular, la hipoglucemia y el aumento de peso), el coste y las preferencias del paciente[25].

La guía canadiense de diabetes establece recomendaciones en la misma línea que la ADA en pacientes con enfermedad CV establecida, y recomienda que para los pacientes en que reducir el riesgo de hipoglucemia es una prioridad, un fármaco derivado de las incretinas, un iSGLT-2 y/o pioglitazona deben considerarse como terapia adicional antes que un secretagogo (sulfonilurea o meglitinida) o insulina debido a su menor riesgo de hipoglucemia. Para aquellos en quienes la pérdida de peso es una prioridad, un arGLP-1 y/o un iSGLT-2 deben considerarse como primeras opciones para la terapia complementaria, ya que se asocian con una pérdida de peso significativamente mayor que otros agentes[26].

Por el contrario, la guía NICE, recomienda para aquellos pacientes que no alcanzan el objetivo de control de HbA_{1c}, a pesar del tratamiento con metformina, asociar un iDPP-4, una SU o pioglitazona, dejando el iSGLT-2 solo para aquellos pacientes en los que las SU estén contraindicadas o no se toleren y en pacientes que tienen un riesgo alto de presentar hipoglucemias[27].

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1++	Empagliflozina y canagliflozina reducen los MACE en personas con DM2 y ECV establecida.
1++	Los iSGLT-2 reducen las hospitalizaciones por IC en personas con DM2 independiente de los antecedentes de IC.
1++	Los iSGLT-2 reducen el deterioro renal en personas con DM2 .
1++	Los iSGLT-2 en personas con ERC y macroalbuminuria, sean o no DM2, retrasan el empeoramiento a enfermedad renal terminal.

1++	Los arGLP-1 análogos del GLP1 humano (dulaglutida, semaglutida, liraglutida) han demostrado reducir los MACE en personas DM2 con enfermedad CVS establecida y enfermedad renal crónica (ERC).
1+	Los arGLP-1 han demostrado reducir de forma significativa el riesgo de ictus en personas con DM2.
1+	Los arGLP-1 disminuyeron el desarrollo de macroalbuminuria en las personas con DM2 y ERC.
1+	La pioglitazona redujo los MACE en personas con DM2 y ECV establecida.
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+	Tanto iSGLT-2 como arGLP-1 inducen pérdida de peso, metformina e iDPP-4 tienen un efecto neutro y tiazolidinedionas, sulfonilureas e insulina se asocian a una ganancia ponderal.

Grado de recomendación	
A	La intensificación del tratamiento con un segundo ADNI se realizará priorizando los condicionantes clínicos de la persona con DM2 sobre el objetivo de HbA_{1c}.
A	En pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o pacientes con alto/muy alto riesgo CV, se recomienda añadir al tratamiento, independientemente del objetivo de HbA_{1c}, iSGLT-2 o arGLP-1 con beneficio CV demostrado.
A	En pacientes con DM2 y ERD/IC se recomienda asociar iSGLT-2. Si presenta ICFE < 40 %, se recomienda asociar empagliflozina o dapagliflozina.
B	En caso de personas con DM2 y obesidad se priorizará un iSLT-2 o arGLP-1.
B	En pacientes con DM2 que no se consigue el objetivo terapéutico en tratamiento con monoterapia, no se debe retrasar la intensificación del tratamiento.
B	En caso de no presentar ECV establecida o alto riesgo CV o ERC o IC u obesidad, se puede asociar cualquier familia de fármacos.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	“Diabetes Mellitus” AND “Type 2/drug therapy” AND “Network Meta-Analysis”	Enero 2016-marzo 2021
PubMed	“Diabetes Mellitus” AND “type 2/drug therapy” AND “second-line treatment”	Enero 2016-marzo 2021
Cochrane Library	“Diabetes mellitus type 2” AND “treatment”	Enero 2016-marzo 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilding J, Godec T, Khunti K, Pocock S, Fox R, Smeeth L, et al. Changes in HbA1c and weight, and treatment persistence, over the 18 months following initiation of second-line therapy in patients with type 2 diabetes: results from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink. BMC Med 2018 Jul 16;16(1):116.
2. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021 Jan;44(Suppl 1):S7-S14.
3. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Ann Med 2016;48(4):224-34.
4. Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2018 Jan;20(1):113-120.
5. Rathmann W, Bongaerts B, Kostev K. Change in glycated haemoglobin levels after initiating second-line therapy in type 2 diabetes: a primary care database study. Diabetes Obes Metab 2016 Aug;18(8):840-3.
6. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suárez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2016 Jun 7;164(11):740-51.
7. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2020 Aug 18;173(4):278-286.
8. Montvida O, Shaw JE, Blonde L, Paul SK. Long-term sustainability of glycaemic achievements with second-line antidiabetic therapies in patients with type 2 diabetes: A real-world study. Diabetes Obes Metab 2018 Jul;20(7):1722-1731.
9. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021 Jan;44(Suppl 1):S125-S150.
10. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes Obes Metab 2019 Nov;21(11):2576-2580.
11. Mannucci E, Dicembrini I, Nreu B, Monami M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with and without prior cardiovascular events: An updated meta-analysis and subgroup analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2020;22:203-211.
12. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-85.
13. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2021 Mar 12. doi: 10.1111/dom.14374. PMID: 33710721.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. Erratum in: Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):30. PMID: 30424892.
15. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail 2020 Dec;7(6):3298-3309.
16. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj 2021;13(372).
17. Zghebi SS, Steinke DT, Rutter MK, Emsley RA, Ashcroft DM. Comparative risk of major cardiovascular events

associated with second-line antidiabetic treatments: a retrospective cohort study using UK primary care data linked to hospitalization and mortality records. Diabetes Obes Metab. 2016 Sep;18(9):916-24.

18. Ekström N, Svensson AM, Miftaraj M, Franzén S, Zethelius B, Eliasson B, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register. Diabetes Obes Metab 2016 Oct;18(10):990-8.
19. O'Brien MJ, Karam SL, Wallia A, Kang RH, Cooper AJ, Lancki N, Moran MR, Liss DT, Prospect TA, Ackermann RT. Association of Second-line Antidiabetic Medications With Cardiovascular Events Among Insured Adults With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2018 Dec 7;1(8):e186125.
20. Raparelli V, Elharram M, Moura CS, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behlouli H, Pilote L. Sex Differences in Cardiovascular Effectiveness of Newer Glucose-Lowering Drugs Added to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Heart Assoc 2020 Jan 7;9(1):e012940.
21. Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 18;4(4):CD012368.
22. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: Pros and cons of SGLT2 and DPP-4 inhibitors as a second line therapy. Diabetes Metab Res Rev 2018 May;34(4):e2981.
23. Wilkinson S, Williamson E, Pokrajac A, Fogarty D, Stirnadel-Farrant H, Smeeth L, et al. Comparative effects of sulphonylureas, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors added to metformin monotherapy: a propensity-score matched cohort study in UK primary care. Diabetes Obes Metab 2020 May;22(5):847-856.
24. Chen Z, Li G. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Compared with Sulfonylureas in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Investig. 2019 Jun;39(6):521-531.
25. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021 Jan;44(Suppl 1):S111-S124.
26. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes 2020 Oct;44(7):575-591.
27. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights. Último acceso: abril de 2021.