

PREGUNTA 14:

¿QUÉ ESTRATEGIAS DE COMBINACIÓN DE FÁRMACOS SON RECOMENDABLES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES CON MAL CONTROL GLUCÉMICO TRAS LA UTILIZACIÓN DE BITERAPIA ORAL (TRIPLE TERAPIA ORAL FRENTE A INSULINA)?

AUTORES

- Manel Mata Cases *Centro de atención primaria La Mina. Sant Adrià del Besòs (Barcelona)*
- Jaime Amor Valero *Centro de salud de Aldea del Fresno. Aldea del Fresno (Madrid)*

■ Abril 2021 (Última revisión)

INTRODUCCIÓN

El curso progresivo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) puede requerir la utilización de una combinación de diferentes fármacos para controlar la hiperglucemia. Durante algunos años las guías de práctica clínica recomendaron añadir insulina basal tras el fracaso de la terapia oral con metformina (MET) más sulfonilureas (SU). En los últimos 20 años la aparición de nuevos grupos farmacológicos como las tiazolidindionas (TZD), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (iDPP-4), agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) e inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2), abren la posibilidad de nuevas combinaciones farmacológicas en el tercer escalón del tratamiento del paciente con DM2¹⁻⁶. Los riesgos e inconvenientes asociados al tratamiento insulínico y la evidencia aportada en los estudios de algunos de los nuevos fármacos (beneficios en la reducción de mortalidad cardiovascular y en la progresión de la enfermedad renal crónica, disminución de peso y bajo riesgo de hipoglucemia) hace necesario evaluar las ventajas e inconvenientes de cada una de las posibles combinaciones farmacológicas¹⁻⁶.

EFFECTOS SOBRE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Aunque en algunos ensayos clínicos comparativos los resultados son favorables a la insulinización, se dispone de estudios observacionales en los que, tras ajustar por los valores basales de HbA_{1c}, las reducciones son similares entre los diferentes fármacos antidiabéticos⁷. No hemos considerado la adición de insulina rápida como alternativa al tercer ADNI, ya que todos los algoritmos¹⁻⁶ consideran de elección la insulinización basal en la DM2.

En un metaanálisis reciente que incluyó 46 ensayos clínicos aleatorizados que incluían 16.590 pacientes con DM2 se analizó el efecto del tercer fármaco en pacientes con tratamiento estable con una combinación de antidiabéticos orales (MET más SU o MET más TZD)⁷. En el seguimiento a 24-36 semanas de los pacientes tratados con MET más SU, las mayores reducciones de HbA_{1c} (frente a placebo) se mostraron con insulina rápida (1,6 %; IC del 95 %: 0,8-2,3 %), seguida de arGLP-1 (1 %; IC del 95 %: 0,7-1,2 %), insulina basal (0,7 %; IC del 95 %: 0,5-0,9 %) e iSGLT-2 (0,7 %; IC del 95 %: 0,5-0,9 %). La adición de arGLP-1, mostró reducciones de HbA_{1c} mayores que la insulina basal (-0,2 %; IC del 95 %: -0,4 a -0,1 %) e iDPP-4 (-0,3 %; IC del 95 %: -0,6 a -0,1 %). Tras 52 semanas de seguimiento, las reducciones de HbA_{1c} frente a placebo fueron mayores con TZD (1,1 %; IC del 95 %: 0,8-1,4 %), arGLP-1 (0,9 %; IC del 95 %: 0,6-1,2 %) e iSGLT-2 (0,8 %; IC del 95 %: 0,6-1,1 %), sin que se encontrasen diferencias estadísticamente significativas entre estos. En

cambio, los pacientes a los que se añadió insulina basal como tercer fármaco, tras 52 semanas de seguimiento, mostraron reducciones de HbA_{1c} de 0,4 % (IC del 95 %: 0,1-0,8 %), valores similares a los de los tratados con iDPP-4 (0,4 %; IC del 95 %: 0,09-0,76 %).

En los pacientes tratados con la combinación inicial MET más TZD en seguimiento a 24-36 semanas, cuando el tercer fármaco fue SU hubo una reducción de HbA_{1c} del 1 % (IC del 95 %: 0,6-1,4 %) frente a placebo, seguidos de arGLP-1 (0,9 %; IC del 95 %: 0,7-1,1 %), iSGLT-2 (0,7 %; IC del 95 %: 0,4-1 %) e iDPP-4 (0,7 %; IC del 95 %: 0,4-1 %) sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas⁷.

En un estudio en la vida real en nuestro medio⁸ en 15.205 pacientes (67,5 años de edad media, con 9,7 años de evolución promedio de DM y con tratamiento MET más SU en el 83,8 % de los casos) y seguimiento a cinco años, se evaluó el control glucémico tras la intensificación en pacientes con DM2 no controlados con dos o más antidiabéticos no insulínicos, observándose que las mayores reducciones observadas ocurrieron en los pacientes tratados con insulina (1,12 %) y las menores con iDPP-4 (0,56 %). Sin embargo, una vez ajustada la HbA_{1c} al valor basal, la reducción observada fue de 0,85 % en el caso de arGLP-1, 0,84 % con MET, 0,81 % con insulina, 0,76 % para TZD (pioglitazona), 0,74 % en SU y glinidas y 0,69 % con iDPP-4. Así pues, las reducciones observadas en este estudio, dependen de los niveles de partida de HbA_{1c}, pues con cifras de HbA_{1c} superiores a 10 %, se consiguieron descensos del 2,17 % al añadir insulina, 1,71 % con SU o glinidas, 1,7 % con arGLP-1, 1,5 % con pioglitazona y 1,54 % con iDPP-4⁸. Estos valores refuerzan las guías de práctica clínica que proponen considerar la insulinización con valores de HbA_{1c} > 9^{1,2,4}.

También en otro estudio de vida real en EE.UU., que analizó datos de 101.729 pacientes que iniciaban un tercer fármaco, con una edad media de 60 años y una HbA_{1c} de 8,5 %⁹, se comprobó que, tras un seguimiento medio de 6-12 meses la probabilidad de obtener reducciones de HbA_{1c} superiores al 1 % fue similar en los pacientes que recibieron SU, TZD, arGLP-1, iSGLT-2 e insulina (IC del 95 % mínimos y máximos entre 0,61 y 0,68) y significativamente inferior, aunque probablemente poco relevante, en el grupo tratado con iDPP-4 (IC del 95 %: 0,56-0,59). La máxima reducción se obtuvo con la insulina (IC del 95 %: 0,61-0,68). Sin embargo, la probabilidad de obtener un buen control glucémico, definido como una HbA_{1c} inferior a 7,5 %, fue significativamente menor en el grupo que recibió tratamiento con insulina (IC del 95 %: 0,31-0,33) o iDPP-4 (IC del 95 %: 0,36-0,38) frente al resto de antidiabéticos (IC del 95 %, mínimos y máximos entre 0,41 y 0,49)⁹.

EFECTOS SOBRE EL PESO

La repercusión de los tratamientos antidiabéticos sobre el peso corporal es un aspecto que puede contribuir a la elección del tratamiento en el paciente con DM2¹⁻⁶. En los resultados comparativos mostrados en el anterior metaanálisis⁸ se demuestra reducción de peso de 1,9 kg y 0,8 kg, respectivamente, al añadir iSGLT-2 y arGLP-1 al tratamiento estable de MET más SU en un seguimiento de 24-36 semanas. Cuando la intensificación se hizo sobre la combinación MET más TZD, hubo reducciones de peso de 3,7 kg en pacientes tratados con iSGLT-2 y 2,4 kg en los que recibieron arGLP-1.

En cambio, el tratamiento con insulina basal, insulina rápida o TZD al añadirse a tratamiento previo de MET más SU incrementó el peso corporal en 2,8 kg, 3 kg y 4,1 kg, respectivamente⁷. También se comprobó aumento de peso de 1,1 kg en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con SU al intensificar la terapia previa de MET más TZD.

Los fármacos iDPP-4 y los inhibidores de α -glucosidasas han mostrado neutralidad en cuanto a modificación del peso.

RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

El empleo de fármacos que actúan a través de la secreción de insulina (insulina subcutánea, SU y glinidas) incrementan el riesgo de hipoglucemia, que es mayor cuanto más compleja sea la pauta o exista combinación entre ellos. Los tratamientos con arGLP-1, iDPP-4, iSGLT-2 y pioglitazona tienen bajo riesgo de hipoglucemia, aunque pueden aumentarlo en pacientes tratados previamente con SU, glinidas o insulina, situación que requiere una reducción en la dosis de estos últimos cuando se asocia un tercer fármaco de otro tipo.

ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES OPCIONES EN TRIPLE TERAPIA

El actual enfoque del abordaje del tratamiento farmacológico del paciente con DM2 contempla diversos aspectos a la hora de escoger la terapia más adecuada, entre los que figura el coste del tratamiento. Los fármacos más baratos como sulfonilureas o pioglitazona se proponían como tercer fármaco en la anterior edición, por su mayor coste-efectividad.

Sin embargo, los análisis coste-efectividad publicados antes del 2016 no incluyen los beneficios cardiorrenales de arGLP-1 e iSGLT-2 que son fármacos recomendados actualmente para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular o renal, insuficiencia cardíaca o con riesgo cardiovascular elevado¹⁻⁶ concretamente los iSGLT-2 podrían ser considerados el grupo de antidiabéticos más coste-efectivos según una revisión publicada más recientemente¹⁰. Por lo que en pacientes con estas comorbilidades serían preferibles a la insulinización, ya que esta no ha demostrado esos beneficios, aunque sí neutralidad (véanse las preguntas 13, 52 y 55).

También cabe recordar que las guías de la ADA² y ADA/EASD¹ recomiendan como primer inyectable un arGLP-1 antes que la insulinización, lo que estaría justificado basándonos en los resultados del metaanálisis previamente comentado. Debemos recordar que este grupo farmacológico en nuestro país está únicamente financiado en pacientes con IMC > 30 kg/m².

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS

Los hallazgos de los numerosos estudios de seguridad cardiovascular publicados en los últimos años, respecto a fármacos iSGLT-2 y arGLP-1 han determinado modificaciones en las guías de práctica clínica, por lo que se recomiendan en el segundo escalón del tratamiento de los pacientes con DM2 en situaciones de muy alto riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular establecida, riesgo de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica¹. Por tanto, en un paciente tratado con biterapia (MET más SU o iDPP-4 o TZD) sería preferible la adicción de un arGLP-1 o un iSGLT-2 con beneficios demostrados en dicha situación (véanse las preguntas 52 y 55). Así, por ejemplo, según el consenso ADA/EASD¹, con enfermedad cardiovascular establecida, se podría prescribir indistintamente un arGLP-1 o un iSGLT-2 mientras que en insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica sería preferible un iSGLT-2, siempre teniendo en cuenta las condiciones de prescripción según ficha técnica o de reembolso en nuestro país.

EFEKTOS ADVERSOS

Entre los efectos secundarios de mayor relevancia cabe destacar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y cáncer de vejiga asociado al uso de pioglitazona y el riesgo de pancreatitis con los iDPP-4, pero que no se ha confirmado con los arGLP-1 en los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular y estudios poblacionales^{11,12}. Respecto a los iSGLT-2 existe riesgo aumentado de infecciones genitourinarias (más

frecuentemente en mujeres), depleción hídrica y cetoacidosis¹³. El riesgo de fracturas asociado a los fármacos iSGLT-2 es controvertido, al evidenciarse un aumento de riesgo de fracturas en el estudio CANVAS en los pacientes que recibieron tratamiento con canagliflozina, sin que este dato se haya confirmado en ensayos clínicos con pacientes con alto riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica (CREDENCE) o estudios en vida real¹³.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

El actual abordaje de tratamiento de la DM2 se orienta desde la toma de decisiones centradas en el paciente con el objetivo de la prevención de complicaciones asociadas a la enfermedad y a optimizar la calidad de vida de los pacientes¹. La elección del tratamiento farmacológico combinado requiere valorar la presencia de comorbilidades del paciente (enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca), la necesidad de control de peso, el objetivo de HbA_{1c}, el riesgo de hipoglucemia o el coste. Es necesario realizar una elección cuidadosa e individualizada, considerando las preferencias de los pacientes ya que el impacto que puede tener la insulinización en la calidad de vida puede ser determinante. En ausencia de criterios de insulinización inmediata o transitoria, actualmente se considera la triple terapia no insulínica una alternativa menos compleja y más cómoda y segura para el paciente, lo que la haría preferible en atención primaria.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1+	En el tercer escalón, se debe considerar en primer lugar los fármacos con beneficios demostrados: los iSGLT-2 y los arGLP-1 han demostrado disminuciones de morbilidad cardiovascular en personas con DM2 y antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo de padecerla. Además los iSGLT-2 han mostrado reducciones de la progresión de la enfermedad renal crónica y de hospitalizaciones y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con FE reducida.
1+	Las reducciones de HbA _{1c} entre las distintas combinaciones de triple terapia oral o arGLP-1 son similares y no difieren de la insulinización basal, aunque esta permite progresar a pautas de mayor complejidad intensificando la terapia cuando se requiera una mayor reducción de la HbA _{1c} .
1+	La adición de insulina, pioglitazona, SU o repaglinida se asocia a un aumento de peso al añadirlas en pacientes tratados con biterapia.
1+	La adición de arGLP-1 e iSGLT-2 se asocia a disminución de peso frente a la terapia con insulina, pioglitazona, sulfonilureas o glinidas.
1+	La adición de pioglitazona, iSGLT-2, iDPP-4 y arGLP-1 se asocia a menor riesgo de hipoglucemia que la adición con insulina.
Grado de recomendación	
A	La elección de un tercer fármaco no insulínico debe hacerse valorando los condicionantes clínicos del paciente (edad, esperanza de vida, antecedentes de eventos cardiovasculares, riesgo de hipoglucemia, enfermedad renal crónica, control en el peso, fragilidad) sobre los valores de HbA _{1c} y considerando sus preferencias.

A	En caso de hiperglucemia sintomática (clínica cardinal) se recomienda el uso de terapia con insulina frente a combinaciones de fármacos no insulínicos.
A	En el tercer escalón, se debe considerar en primer lugar los fármacos con beneficios demostrados: un iSGLT-2 en pacientes con enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca con FE reducida, y un iSGLT-2 o un arGLP-1 en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo cardiovascular muy elevado.
C	En el tratamiento oral combinado de fármacos antidiabéticos no insulínicos no se recomiendan asociaciones con mecanismo de acción sinérgico (iDPP-4 con arGLP-1 o SU con repaglinida).
C	Las mayores reducciones de HbA _{1c} se han observado con arGLP-1 e insulina. En pacientes con obesidad que requieren una terapia inyectable, se debe considerar la utilización de arGLP-1 en primer lugar y, si es insuficiente, añadir posteriormente insulina.
C	B/C: Cuando uno de los objetivos importantes del tratamiento sea la reducción de peso se debe valorar la adición de un arGLP-1 o un iSGLT-2, por su mayor reducción de peso frente a otras combinaciones.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	"glycaemic control" AND "type 2 diabetes" AND "intensification"	Año 2016-enero 2021
PubMed	"triple" AND "antidiabetic" AND "therapy"	Año 2016-enero 2021
PubMed	"diabetes" AND "antidiabetic drugs" AND "meta-analysis" AND "comparison"	Año 2016-enero 2021

BIBLIOGRAFÍA

- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487-493.
- 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.
- Lipscombe L, Boot G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42:S88-S103.
- Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):4176.
- Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018 Dec;65(10):611-624.
- Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero, MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes. *Atención Primaria* 2019;51(7):442-451.
- Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, Webb DR. Comparison of glucose-lowering agents

- after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018 Apr;20(4):985-997.
8. Canivell S, Mata-Cases M, Real J, Franch-Nadal J, Vlachos B, Khunti K, et al. Glycaemic control after treatment intensification in patients with type 2 diabetes uncontrolled on two or more non-insulin antidiabetic drugs in a real-world setting. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019;21(6):1373-1380.
 9. Koye DN, Montvida O, Paul SK. Third-Line Antidiabetic Therapy Intensification Patterns and Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes in the USA: A Real-World Study. *Drugs* 2020;80(5):477-487.
 10. Zozaya N, Capel M, Simón SA. Systematic review of economic evaluations in non-insulin antidiabetic treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2019;1-26. Published Online 2019 September 30.
 11. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(4):699-704. Epub 2019 Dec 11.
 12. Singh AK, Gangopadhyay KK, Singh R. Risk of acute pancreatitis with incretin-based therapy: a systematic review and updated meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; Apr;13(4):461-468. Epub 2020 Mar 4.
 13. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):582-589. Epub 2017 Oct 11.