

PREGUNTA CLÍNICA Nº 11

CUANDO SE INICIA EL TRATAMIENTO CON INSULINA, ¿SE DEBE CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Paciente diabético tipo 2 en los que se inicia tratamiento con insulina.
Intervención	Insulina + MET; Insulina + SU, Insulina +TZD; Insulina + iDPP-4.
Comparación	Insulina sin ADO.
Resultados	Morbimortalidad macro y microvascular; Control glucémico (HbA1c); peso; Efectos adversos; hipoglucemias; fracturas; pancreatitis.
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECA.

2. Introducción.

La combinación de insulina NPH en dosis única nocturna asociada a la toma de antidiabéticos orales proporciona un control glucémico comparable a la monoterapia con insulina humana (no análogos) cada 12 horas o en pauta múltiple. El aumento de peso es menor con pautas nocturnas de insulina asociada a metformina (con sulfonilureas o sin ellas) comparada con insulina solo. Los resultados sobre la frecuencia de hipoglucemias son contradictorios, si bien parece que aumentan a medida de que se intensifica el tratamiento. No existen datos sobre morbimortalidad. (1)

GPC DM2 2008 <http://www.guiasalud.es/> Cuando se inicia el tratamiento con insulina se recomienda mantener la terapia con metformina y/o sulfonilureas (A)

Se debe de revisar la necesidad de continuar con una sulfonilurea o de disminuir la su dosis por el riesgo de hipoglucemias.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN	Continuar con tratamiento oral de metformina o sulfonilureas cuando se inicia tratamiento con insulina para mantener o mejorar el control glucémico (A).	Goudswaard AN, (Cochrane Review). 2004.	

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 11.

<p>NICE</p>	<p>Al comenzar el tratamiento con insulina basal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - continuar con metformina y las sulfonilureas (y acarbosa si se está usando). - revisar el uso de sulfonilurea si se produce hipoglucemia. <p>Al comenzar el tratamiento con insulina premezclada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - continuar con metformina. - continuar la sulfonilurea inicialmente, pero revisar y suspender si se produce hipoglucemia. <p>Considerar la combinación con pioglitazona con la terapia de insulina para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aquellos que previamente hayan tenido una marcada respuesta hipoglucemiante al tratamiento con tiazolidinediona. - aquellos con altas dosis de insulina, con glucemias inadecuadamente controladas. Advertir al paciente que deje la pioglitazona si desarrolla clínicamente importante retención de líquidos. 	<p>Goudswaard AN (2004), Kokic SB (2003), Olsson PO (2004), Altuntas Y (2003), Kabadi MU (2003), Zargar AH (2002), Douek IF (2005), Goudswaard AN (2004), Janka HU (2005), Stehouwer MH (2003), Raz I (2005), Kvapil M (2006).</p>	<p>NICE 2006</p> <p>La guía 2010 analiza específicamente la combinación de insulina + pioglitazona</p>
--------------------	---	--	--

Resumen GPC Base: Las dos guías SIGN (1) y NICE (2) son consistentes al realizar recomendaciones fuertes a favor de continuar con el tratamiento oral de metformina y sulfonilurea cuando se inicia el tratamiento con insulina. La NICE además añade pioglitazona si previamente se está usando y ha sido muy eficaz para disminuir la glucemia.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión: Desde la RS Cochrane (2004), otras dos RS más recientes 2009 para pioglitazona y 2012 para metformina abordan la cuestión, sobre todo para resultados intermedios. Sería necesario disponer de más información sobre resultados clínicos de morbi-mortalidad para todas las comparaciones. Para las combinaciones Insulina con iDPP-4 e insulina con sulfonilureas hemos revisado ECAs.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECAs
Período de búsqueda	2003-Mayo 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. Tabla resumen de los nuevos ECAs publicados desde el 2008.

Autor, año	Objetivos y duración	Población	Intervención/Comparación	Variables de resultado	Comentarios
Hemmingsen B 2012 RS	<p>Evaluar beneficios y daños de la metformina mas insulina frente a insulina (con o sin placebo) en personas con DM2</p> <p>T: más de 12 semanas a 4,3 años.</p>	23 ECAs con 2.117 participantes.	Dosis de metformina variaba entre 1000 y 2550 mg, además las dosis y los tipos de insulina difieren entre los ECAs y también entre grupos de algunos ECAs.	<p>R. Primario: mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular.</p> <p>R. Secundario: Enfermedades macro y microvasculares consideradas como un compuesto de resultados y cada una por separado, cáncer, calidad de vida, costos de intervención, valor de HbA1c, dosis de insulina, cambio en el peso corporal, hipoglucemia, TA.</p>	Los ensayos tenían alto riesgo de sesgo.
Clar C 2009 RS	<p>Evaluar en que medida la pioglitazona agregada a la insulina influye en resultados de eficacia (HbA1c y peso) y efectos adversos en DM2.</p> <p>T: entre 12 semanas y 34,5 meses.</p>	<p>8 ECAs uno de ellos abierto con 3.092 pacientes</p> <p>(2 ECAs publicados sólo como resúmenes).</p>	Pioglitazona dosis de entre 15 hasta 45 mg/día, las dosis y los tipos de insulina difieren entre los ECAs y también entre grupos de algunos ECAs.	<ul style="list-style-type: none"> . Hipoglucemia. . Peso. . Dosis diaria total de insulina. . Hipoglucemia. . Efectos adversos. . Parámetros lipídicos. 	<p>Algunos ECAs mantenían tto oral adicional con MET o SU. Los ECAs presentan riesgo de sesgo alto.</p> <p>El peso y la dosis diaria total de insulina no se pudo analizar.</p>

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 11.

<p>Lau ANC 2012 RS</p>	<p>Evaluar iniciación de tratamiento con insulina, tipos y asociación con ADOs en relación a resultados de eficacia (HbA1c, peso, unidades diarias de insulina) y efectos adversos.</p>	<p>56 ECAs, 39 estudios cualitativos y 3 RS, de estos para la comparación Insulina vs. Insulina + ADOs 25 ECAs y 1 RS.</p>	<p>Insulina vs. ADOs Insulina vs. Insulina + ADOs Comparaciones entre distintos tipos de insulina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Valor de HbA1c, . Dosis diaria de insulina, . Cambio en el peso corporal. . Hipoglucemia. 	<p>La calidad metodológica fue variable entre los ensayos.</p>
----------------------------	---	--	--	--	--

4.2. GRADE Evidence profile

Bibliografía: Hemmingsen B, Lundby L, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund S, Almdal T, Comparasion of metformin and insulin versus insulin alone for type2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses, BMJ 2012;344:e1771 doi: 10.1136/bmj.e1771(3)

Comparación 1: Insulina + MET vs. Insulina

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
16	ECA	Si	I2=0% P=0,53	No	Si	Pocos eventos Corta duración	12/815	9/812	1,30 (0,57 a 2,99)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
15	ECA	Si	I2=0% P=0,52	No	Si	Idem	4/749	2/749	1,70 (0,35 a 8,30)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace3: Morbilidad macrovascular												
3	ECA	Si	I2= 0% P=0.44	Si	Si	Idem	--	--	0,98 (0,79 a 1,22)		⊕⊕⊕⊕ MUY B AJA	CRÍTICA
Desenlace4: HbA1c%												
20	ECA	Si	I2= 82%, P<0.001	No	No		948	963		-0.60 (-0.31 a -0.89)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg)												
13	ECA	Si	I2= 36%, P=0.09	No	No		733	746		-1.68 (-1,13 a -2,22)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace6: Dosis de insulina U/día												
12	ECA	Si	I2= 81%, P<0.001	No	Si		562	568		-18.65(-14.60 a -22.70)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace7: Hipoglucemia moderada												
7	ECA	Si	I2=27% P=0,23	No	No		148/431	141/438	1,01 (0,85 a 1,20)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 11.

Bibliografía: Clar C, Royle P, Waugh N (2009) Adding Pioglitazone to Insulin Containing Regimens in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 4(7): e6112. doi:10.1371/journal.pone.0006112. (4)

Comparación 2: Insulina + Pioglitazona vs. Insulina

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
8	ECA	Si (-1)	I ² = 18% P=0,29	No	No		1.429	1.472		-0,58(-0,46 a -0,70)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
6	ECA	Si (-1)	I ² =76% P=0,001	No	No		571/1.407	439/1.449		1,27 (0,99 a 1,63)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA

Comparación 3: Insulina + iDPP-4 vs. Insulina. Ver bibliografía.

Estudio / Fármaco-dosis Número de participantes	% cambio HbA1c	Cambio de peso Kg	Hipoglucemia	Calidad
Fonseca V 2007 Vildagliptina 100 mg. al día N= 296 (144 vs. 152)	-0,3+/- 0,1% (p=0.01)	0,7± 0,4 kg. (p=0,067) Sin cambios significativos	33/113 vs. 45/185 Menos frecuentes y menos severos con vildagliptina.	⊕⊕⊕⊕ MODERADA
Hong ES 2012 Sitagliptina 100 mg. al día N= 124 (61 vs. 63)	-0,6 ± 0,1% vs. -0,2 ± 0,1%, (p <0,01).	68,6 ± 11,6 vs. 68,1 ± 11,4 kg.) Sin cambios	(7,0 vs.14,3 casos paciente-año, p<0,05). Menos frecuentes y menos severos con sitagliptina	⊕⊕⊕⊕ MODERADA
Vilsbøll T 2010 Sitagliptina 100 mg. al día N= 641 (322 vs. 319)	-0,6% (-0,7-- -0,4) (p < 0,001)	0,1 kg. vs. 0,1 kg. Sin cambios	16% vs. 8% Mas hipoglucemia en general leve con sitagliptina	⊕⊕⊕⊕ MODERADA
Barnett AH 2012 Saxagliptina 5 mg. al día N= 455 (304 vs. 151)	-0,41%, (p < 0.0001)	0,39 kg. vs. 0,18 kg. Sin cambios	5,3% vs. 3,3% Mas hipoglucemia en general leve con saxagliptina	⊕⊕⊕⊕ MODERADA
Rosenstock 2009 Alogliptina 12,5 mg. al día Alogliptina 25 mg. día N= 390 personas (131/129/130)	alogliptina 12,5 mg. (-0.63 ± 0.08%) alogliptin 25 mg. (-0.71 ± 0.08%) placebo (-0.13 ± 0.08%; p < 0.001).	alogliptin 12,5 mg. (0.7±0.2kg.) alogliptin 25 mg. (0.6 ± 0.2 kg.) placebo (0.6 ± 0.2 kg.) Sin cambios	alogliptina 12,5 mg. (27%) alogliptina 25 mg. (27%) placebo (24%),	⊕⊕⊕⊕ MODERADA

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 11.

Bibliografía: Lau ANC, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu CHY. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. CMAJ Canadian Medical Association Journal. 2012;184(7):767-76.(5)

Comparación 4: Insulina vs. Insulina con MET± SU

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
25	ECA	Si	--	No	No		2.566		-0,14 (-0,36 a 0,08)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
21	ECA	Si	I2= 0%	No	No		2.060			-0,83 (-0,33 a -1,32)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace1: Mortalidad total												
17	ECA	Si	I2=95,35%	No	Si		1.308			-17,7 (-9,2 a -26,1)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
5	ECA	Si	I2= 0%	No	No		838			0,75 (0,56 a 1,00)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

4.3. Resumen de la evidencia.

Para responder a la pregunta se ha seleccionado la RS Hemmingsen 2012 (3), con 23 ECAs y 2117 participantes, compara insulina con metformina vs. insulina para variables clínicas de morbilidad, resultados intermedios (HbA1c, dosis de insulina y peso) y efectos secundarios. Para la comparación de sulfonilurea con insulina, desde la revisión de 2004 (6) no se han encontrado RS específicas para la comparación; se han utilizado 2 revisiones más generales, McFarland (7) y la de Lau (5), y algún ECA individual. La RS Clar 2009 (4) evalúa la adición de pioglitazona a insulina, con 8 ensayos con diferentes enfoques, analizando resultados intermedios y adversos. En el momento de la fecha de cierre de la búsqueda, no se dispone de una RS para la asociación iDPP-4 con insulina vs. insulina, por lo que se han utilizado 5 ECAs (8-12) (vildagliptina, 2 con sitagliptina, saxagliptina, alogliptina). La RS narrativa McFarland (7) analiza y resume las ventajas e inconvenientes de las distintas asociaciones para control glucémico, riesgo de hipoglucemia, variaciones en el peso y coste económico para el paciente.

Tras la fecha de cierre de la búsqueda, el CADTH ha actualizado las recomendaciones para el uso de la biterapia y la triterapia y ha incluido también como nueva pregunta la asociación de incretinas (i-DPP-4 y análogos de la GLP-1) (13, 14). No obstante, respecto a los i-DPP-4, los 5 ECA que incluye la revisión (14) son idénticos a los que habíamos seleccionado en nuestra revisión (8-12) y tampoco realizad metanálisis, por lo que no hemos modificado el GRADE profile.

Resultados clínicos de mortalidad y complicaciones macro y microvasculares

RS Hemmingsen (3) concluye que la metformina más insulina no afecta significativamente a la mortalidad total o cardiovascular y que se necesitan más ensayos antes de establecer conclusiones. Aunque no se encontró ninguna evidencia o incluso una tendencia que mejorara la mortalidad total o cardiovascular con metformina más insulina, sin embargo, varios factores limitan la confianza en las estimaciones del efecto, debido a la insuficiente información y consecuente alto riesgo de errores aleatorios. Todos los ensayos excepto dos fueron catalogados de baja calidad, de corta duración (<2 años), con pocos casos, la mayoría no incluía estos resultados como primarios y alguno de estos datos no fueron notificados o no se explicitaron claramente.

Entre los ECAs incluidos, el HOME (15), tiene un notable peso en el metaánalisis, importante para complicaciones macrovasculares y el único que informa de complicaciones microvasculares. Tiene una aceptable calidad, duración de 4,3 años y se diseñó para evaluar una variable compuesta para enfermedad macro y microvascular. El grupo con metformina no redujo el compuesto primario HR de 0,92 (IC del 95%, 0,72-1,18; P =.33). En el análisis de objetivos secundarios no mostraba mejora para la enfermedad microvascular. El acumulado macrovascular se asociaba a una mejora HR 0,60 (IC del 95%, 0,40-0,92; P =.04), desaparecía después de ajustar por cambio de peso HR 0,77 (IC del 95%, 0,55-1,09; P =.33) resultados que deben interpretarse con cautela.

La RS Clar (4) que compara pioglitazona más insulina frente a insulina solo, consideró analizar resultados clínicos de mortalidad y morbilidad cardiovascular, pero tuvo que desecharlo por no disponer de suficientes datos, se desconocen sus efectos.

No se dispone de estudios que comparen la asociación de SU con insulina frente a insulina y de iDPP-4 con insulina frente a solo insulina a nivel de las complicaciones macro y microvasculares.

Resultados clínicos intermedios (HbA1c, peso y unidades de insulina)

RS Hemmingsen (3) la asociación metformina con insulina parece que se relaciona con una disminución significativa de la HbA1c (%), del peso (Kg) y de la dosis diaria de Insulina (U/día). En HOME (15) los efectos se mantuvieron a los 4,3 años de tratamiento. La RS Cochrane (6) llegaba a conclusiones parecidas con insulina NPH dosis nocturna asociada a metformina.

Swinnen (16), en un ECA diseñado para comparar dos tipos distintos de insulina en pacientes que previamente tomaban metformina e insulínsecretagogos, aleatorizaron a 498 pacientes que tomaban insulínsecretagogos (94,3% sulfonilurea) a ambos grupos, comparando continuar vs. detener secretagogos. La reducción media de HbA1c no fue significativa, disminuyó la dosis diaria de insulina y aumentó el peso corporal en los que tomaron secretagogos. Según McFarland (7) La sulfonilureas añadidas a insulina han demostrado reducir dosis diarias totales de insulina. La ganancia de peso depende de la pauta de insulina utilizada. Más recientemente Lau (5) compara insulina vs. insulina con MET± SU en un metanálisis con 25 ECAs no encontrando reducción de % HbA1c, pero la combinación de esta terapia se asocia con disminución del peso corporal y dosis de insulina.

La RS de Clar (4) compara pioglitazona más insulina frente a insulina solo, en los 8 ensayos, cuya calidad en general fue baja. Casi en su mayoría financiados por la industria farmacéutica. Variaron ampliamente entre los estudios los objetivos primarios, los criterios de inclusión con respecto al tratamiento anterior, las dosis de pioglitazona (desde 15 hasta 45 mg/día) y las dosis y los tipos de insulina. La pioglitazona más insulina conseguía una reducción media de HbA1c de -0,58%. Aunque 6 ECAs informaron sobre el cambio de peso, solo uno informó de la variación, por lo que no se hizo metanálisis. En la mayoría de los estudios, el grupo de insulina más pioglitazona ganó más peso, pero

con efectos variables (diferencia de medias 2,91 kg, entre -3.50 kg a +3,85 Kg). Lo mismo ocurrió con las dosis de insulina diaria, de 6 estudios solo 2 informaron de las desviaciones estándar, no realizándose metanálisis. En general los grupos de insulina más pioglitazona requirieron menos unidades de insulina al día (-12 U/día).

Los 5 ECAs (Tabla 1) que comparan iDPP-4 con insulina frente a insulina, tienen una duración de 24-26 semanas, 4 ECAs (7-10) incorporan a ambos brazos de tratamiento, otros antidiabéticos orales (en general metformina) distribuidos de manera uniforme y manteniendo la dosis. Esta asociación es eficaz en el descenso del % de HbA1c los valores de los ECAs oscilan entre -0,3 a -0,71% frente a su comparador, no observándose cambios significativos en el peso. Se necesitarían más estudios para conocer la verdadera eficacia de esta asociación, y entre los distintos iDPP-4.

Resultados sobre seguridad

Según la RS de Hemmingsen (3) la hipoglucemia no fue variable principal en ninguno de los ECAs. Para hipoglucemia severa se metaanalizaron 11 ensayos con 1303 participantes. Solo en 3 ECAs informaron de casos en 24 pacientes (18 en insulina con metformina y 6 en insulina con placebo), el resto no tenía ningún caso. Esta diferencia no fue suficiente en el modelo de efectos aleatorios, aunque sí lo fue (2,83, 1.17 a 6,86) en el de efectos fijos. En el estudio HOME (15), a los 4,3 años de tratamiento, no apreció diferencias significativas (0,3 hipoglucemia severa por persona y año, para cada grupo). Para hipoglucemia leve los datos de 6 ECAs no mostraron ningún efecto significativo al comparar metformina con insulina frente a insulina solo.

Según McFarland (7) la hipoglucemia tiende a ser la principal complicación, cuando se utiliza sulfonilureas añadidas a insulina, aunque depende de la pauta de insulina utilizada que varía mucho en los estudios. Según Swinnen (16) los episodios de hipoglucemia son más frecuentes en los que tomaron secretagogos. Según Lau (5), al comparar insulina vs. insulina con MET± SU, parece que esta asociación posiblemente presente un riesgo menor de hipoglucemia.

En la RS Clar (4), la definición y clasificación de la hipoglucemia varía entre los 6 ECAs incluidos, los episodios hipoglucémicos aumentaron en el grupo de pioglitazona con insulina. Otro evento adverso registrado con frecuencia en el grupo con pioglitazona fue edema (periférico), leve a moderado. Existe un exceso de riesgo de padecer fracturas entre mujeres en tratamiento con pioglitazona (17), y riesgo de padecer un cáncer de vejiga (18).

Los 5 ECAs (Tabla 1) que comparan iDPP con insulina frente a insulina presentan resultados para hipoglucemias. Los 2 ECAs (9, 10) que utilizan sitagliptina (100 mg/día) presentan resultados discordantes, el estudio con menos pacientes (124) las hipoglucemias eran menos frecuentes y severas mientras que en el otro con más pacientes (641) hubo más hipoglucemias, en general leves. Alogliptina (11) y saxagliptina (10) registraban mayor porcentaje de hipoglucemias y la vildagliptina (9) presentaba menos hipoglucemias. Aunque actualmente no hay cambios en las recomendaciones sobre el uso de estas medicinas, la FDA y la EMA (19, 20) están investigando los resultados de un grupo de investigadores independientes que sugieren un mayor riesgo de pancreatitis y cambios celulares precancerosos en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con terapias basadas en GLP-1 (agonistas de GLP-1 e inhibidores de la DPP-4).

Según la RS de Lau (5) en general, la iniciación de insulina en adultos mayores de 65 años, es segura y eficaz. Al no haber suficiente evidencia que sugiera el tratamiento óptimo en esta población de pacientes, la elección de la insulina debe hacerse teniendo en cuenta las características y preferencias de cada paciente. Continuar tratamiento con ADOs parece ser seguro, cuando se inicie un tratamiento con de insulina de acción intermedia o prolongada

Según la RS narrativa de McFarland (7) la combinación de fármacos orales con insulina es inevitable en el curso de la enfermedad. Al tomar decisiones para asociar uno u otro antidiabético, se tendrá en cuenta, la eficacia hipoglucemiante, presencia de hipoglucemia, aumento de peso y coste. Asociar la insulina con metformina reduce la glucemia sin riesgo de aumento de hipoglucemias, disminuyendo el peso y el coste para el paciente. Usar sulfonilureas con insulina reduce la glucemia pero con una supervisión constante de signos y síntomas de hipoglucemia. No se apoya la asociación de sulfonilurea con insulina en bolus por falta total de eficacia, aumento de peso y riesgo de hipoglucemia. Utilizar insulina con tiazolidindionas reduce la HbA1c y la dosis total de insulina, pero se debe considerar el riesgo de edema y el coste económico para el paciente. No se recomienda el uso de incretinas con insulina en este momento por falta de datos suficientes y por el coste económico de esta terapia para el paciente.

Finalmente, las conclusiones a las que llega el CADTH son similares a las nuestras; argumenta que no hay evidencia suficiente para evaluar la efectividad clínica de añadir una incretina (GLP-1 o i-DPP-4) a insulina, y que los costes añadidos son importantes. Considera además que posiblemente los pacientes requeriría una intensificación de la dosis de insulina, a pesar del tratamiento con la incretina, por lo que la relación beneficio-coste es incierta (13, 14).

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 11: Cuando se inicial el tratamiento con insulina, ¿se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales?

Población: Pacientes con DM 2
Intervención: Distintos ADOs con insulina
Comparación: Insulina
Perspectiva: Sistema sanitario

Comparación 1: Insulina vs Insulina + MET
 Comparación 2: Insulina vs Insulina + Pioglitazona
 Comparación 3: Insulina vs Insulina + iDPP-4
 Comparación 4: Insulina vs. Insulina con MET± SU

Calidad	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																																
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C2</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C3</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C4</td><td>Moderada</td></tr> </table> <p>A: Alta Mo: Moderada B: Baja MB: Muy baja</p>	C1	Moderada	C2	Moderada	C3	Moderada	C4	Moderada	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Mortalidad</td><td>B</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>2. Mortalidad CV</td><td>B</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>3. Morbilidad macrovascular</td><td>MB</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>4. HbA1c%</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td></tr> <tr><td>5. Peso (Kg)</td><td>Mo</td><td>B</td><td>Mo</td><td>Mo</td></tr> <tr><td>6. Dosis de insulina U/día</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>B</td></tr> <tr><td>7. Hipoglucemia moderada</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	1. Mortalidad	B	-	-	-	2. Mortalidad CV	B	-	-	-	3. Morbilidad macrovascular	MB	-	-	-	4. HbA1c%	Mo	Mo	Mo	Mo	5. Peso (Kg)	Mo	B	Mo	Mo	6. Dosis de insulina U/día	Mo	Mo	Mo	B	7. Hipoglucemia moderada	Mo	Mo	Mo	Mo		Desconocimiento sobre los efectos de estas asociaciones sobre variables de mortalidad y morbilidad cardiovascular.
		C1	Moderada																																																		
C2	Moderada																																																				
C3	Moderada																																																				
C4	Moderada																																																				
Desenlaces:	C1	C2	C3	C4																																																	
1. Mortalidad	B	-	-	-																																																	
2. Mortalidad CV	B	-	-	-																																																	
3. Morbilidad macrovascular	MB	-	-	-																																																	
4. HbA1c%	Mo	Mo	Mo	Mo																																																	
5. Peso (Kg)	Mo	B	Mo	Mo																																																	
6. Dosis de insulina U/día	Mo	Mo	Mo	B																																																	
7. Hipoglucemia moderada	Mo	Mo	Mo	Mo																																																	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C3</td><td>B=R</td></tr> <tr><td>C4</td><td>B=R</td></tr> </table> <p>B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes. B=R: Los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados.</p>	C1	B>R	C2	B=R	C3	B=R	C4	B=R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Mortalidad</td><td>SE</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>2. Mortalidad CV</td><td>SE</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>3. Morbilidad macrovascular</td><td>SE</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr> <tr><td>4. HbA1c%</td><td>B-I/M</td><td>P-B</td><td>P-B</td><td>SE</td></tr> <tr><td>5. Peso (Kg)</td><td>B-I/M</td><td>P-R</td><td>SE</td><td>P-B</td></tr> <tr><td>6. Dosis de insulina U/día</td><td>B-I/M</td><td>P-B</td><td>-</td><td>P-B</td></tr> <tr><td>7. Hipoglucemia moderada</td><td>P-B</td><td>P-B</td><td>P-B</td><td>SE</td></tr> </tbody> </table> <p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	1. Mortalidad	SE	-	-	-	2. Mortalidad CV	SE	-	-	-	3. Morbilidad macrovascular	SE	-	-	-	4. HbA1c%	B-I/M	P-B	P-B	SE	5. Peso (Kg)	B-I/M	P-R	SE	P-B	6. Dosis de insulina U/día	B-I/M	P-B	-	P-B	7. Hipoglucemia moderada	P-B	P-B	P-B	SE		Para las SU aumenta el riesgo de hipoglucémias, para la PIO se considera también el aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas y cáncer de vejiga. Para los iDPP-4 la incertidumbre de los efectos a largo plazo, tanto cardiovasculares como los relacionados con efectos adversos (pancreatitis, etc.).
		C1	B>R																																																		
C2	B=R																																																				
C3	B=R																																																				
C4	B=R																																																				
Desenlaces:	C1	C2	C3	C4																																																	
1. Mortalidad	SE	-	-	-																																																	
2. Mortalidad CV	SE	-	-	-																																																	
3. Morbilidad macrovascular	SE	-	-	-																																																	
4. HbA1c%	B-I/M	P-B	P-B	SE																																																	
5. Peso (Kg)	B-I/M	P-R	SE	P-B																																																	
6. Dosis de insulina U/día	B-I/M	P-B	-	P-B																																																	
7. Hipoglucemia moderada	P-B	P-B	P-B	SE																																																	

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 11.

<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>	<p>Conocimiento a través de las opiniones que los pacientes expresan en las consultas</p>	<p>Aunque la introducción de insulina siempre supone una opción que suele provocar miedo e incertidumbre a los pacientes, mantener un ADO conocido y utilizado previamente y poder iniciar el tto con insulina con menos dosis podría aligerar la carga que podría suponer empezar con insulina.</p>
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes están en el límite en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>	<p>Ver Anexo de costes. En ausencia de datos sobre la morbi-mortalidad, la diferencia de costes es muy grande entre la Pio o los iDDP-4 con las demás, ocurre lo mismo con la insulina NPH y las demás opciones y desde el punto de vista del sistema sanitario, probablemente son claves para las recomendaciones.</p>	<p>Considerar así mismo la implantación próxima del copago, donde los pacientes deberán de abonar un % del coste total de su tratamiento.</p>

Balance de las consecuencias:	
C1: Insulina vs Insulina + MET	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C2: Insulina vs Insulina + Pioglitazona	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C3: Insulina vs Insulina + iDPP-4	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C4: Insulina vs. Insulina con MET± SU	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

Recomendación:	
C1: Insulina vs Insulina + MET	Se recomienda la opción.
C2: Insulina vs Insulina + Pioglitazona	Se sugiere no considerar la opción.
C3: Insulina vs Insulina + iDPP-4	Se sugiere no considerar la opción.
C4: Insulina vs. Insulina con MET± SU	Se sugiere considerar la opción (matizada).

Redacción de la recomendación:

Cuando se inicia un tratamiento con insulina se recomienda continuar el tratamiento con metformina.

Se sugiere continuar con una sulfonilurea inicialmente, supervisando la aparición de hipoglucemia; si hay riesgo de hipoglucemia, se recomienda disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

No se recomienda la asociación de sulfonilurea con insulina en bolus.

En general no se recomienda la combinación de insulina con pioglitazona, por los efectos adversos de este fármaco.

Hasta disponer de datos sobre los efectos cardiovasculares y de seguridad a largo plazo de los iDPP4, se sugiere no mantener el iDDP-4 al iniciar la insulina, ya que su efecto sobre la HbA1c es limitado, su seguridad a largo plazo desconocida y su coste muy elevado.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: No hay evidencia de calidad sobre variables de mortalidad y morbilidad. Las recomendaciones se basan en la comparación de los efectos sobre variables intermedias (como la HbA1c, el peso o la hipoglucemia) obtenidas en algunos casos de ECAs cuyas comparaciones incluían añadidos otros ADOs. La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos hace aconsejable mantener una actitud de prudencia. Las preferencias de los pacientes se deben de considerar muy especialmente, ya que junto a un ADO se propone iniciar la insulinización. Las consideraciones acerca del coste son también importantes.

Consideraciones para la implementación:

Factibilidad: Es factible en nuestro medio

Evaluación y prioridades de investigación: Se requieren ECA con resultados de morbi-mortalidad para las distintas opciones. Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>Busqueda de ECA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.diabetes*.mp. or exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or exp Diabetes Mellitus/ 2.insulin.mp. or exp Insulin/ 3.(glargina or lantus or determir or lispro or lyspro or glulisin* or apidra).mp 4.2 or 3 5. exp Metformin/ or metformin.mp 6. exp Sulfonylurea Compounds/ or sulfonylurea *.mp. 7.(glibenclamid* or glybenclamid* or glimepiride or glicazide).mp. 8.6 or 7 9.(repaglinide or nateglinide or meglitinide* or glinide*).mp. 10.dipeptidyl-peptidase IV inhibitors.mp. or exp Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/ 11.(sitagliptin* or vildagliptin* or gliptin* or saxagliptin* or alogliptin*).mp. 12.10 or 11 13.(exenatid* or liraglutid* or lixisenatid*).mp. 14. exp Glucagon-Like Peptide 1/ or glucagon like peptid*.mp. 15.13 or 14 16.1 and 4 and (5 or 8 or 9 or 12 or 15) 17.randomized controlled trial.mp. or Randomized Controlled Trial/ 18.clinical trial.mp. or exp Clinical Trial/ 19. exp Random Allocation/ 20.random*.mp. 21.(double adj3 blind*).mp. 22. expDouble-Blind Method/ 23.placebo*.mp. or Placebos/ 24.or/17-23 25.limit 24 to yr="2009 -Current" <p>Para RS:</p> <p>Limit 24 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" and to yr="2009 -Current"</p>	2009-abril 2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane (Willey)	Adaptada	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Hemmingsen 2012	Si
Lau 2012	No
Clar 2009	No

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

ANTI-DIABÉTICOS EN MONOTERAPIA. DATOS COMPARATIVOS

	Principio activo	Precio € recetas/NDDD
SULFONILUREAS	Glibenclamida	0,04
	Gliclazida	0,19
	Glipentina o glisentida	0,09
	Glipizida	0,07
	Gliquidona	0,15
	Glimepirida	0,09
SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA	Repaglinida	0,29
	Goma guar	0,43
BIGUANIDAS	Metformina	0,10
GLITAZONAS	Pioglitazona	1,70
INCRETINAS	Linagliptina	2
	Saxagliptina	2
	Sitagliptina	2
	Vildagliptina	2,19

INSULINAS DE ACCIÓN INTERMEDIA

	Principio activo	COSTE/100UI
INSULINA HUMANA	Insulina isofánica (Humulina NPH®/Humulina NPH Kiwkpen®/Insulatard®/Insulatard Flexpen®)	1,5/2,5/1,5/2,6
ANÁLOGOS DE INSULINA	Insulina lispro-protamina (Humalog basal Kiwkpen®)	3,3

INSULINAS DE ACCIÓN PROLONGADA

	Principio activo	Coste Tto./día
ANÁLOGOS DE INSULINA	Insulina glargina (Lantus Solostar®/Lantus vial®)	2,05/2,05
	Insulina detemir (Levemir Innolet®/Levemir Flexpen®)	2,09/2,09
INSULINA HUMANA	Insulina isofánica (Humulina NPH®/Humulina NPH Kiwkpen®/Insulatard®/Insulatard Flexpen®)	0,6/1/0,6/1,04

Anexo V. Bibliografía.

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline Nº 116. 2010.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. www.nice.org.uk. 2009.
3. 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. PubMed PMID: 22517929. Epub 2012/04/21. eng.
4. 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. PubMed PMID: 19568428. Pubmed Central PMCID: 2701605. Epub 2009/07/02. eng.
5. Lau AN, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu CH. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012 Apr 17;184(7):767-76. PubMed PMID: 22470171. Pubmed Central PMCID: 3328521. Epub 2012/04/04. eng.
6. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (4):CD003418. PubMed PMID: 15495054. Epub 2004/10/21. eng.
7. 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. *Southern medical journal*. 2010 Jan;103(1):58-65. PubMed PMID: 19996858. Epub 2009/12/10. eng.
8. 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 Jun;50(6):1148-55. PubMed PMID: 17387446. Epub 2007/03/28. eng.
9. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012 Sep;14(9):795-802. PubMed PMID: 22443183. Epub 2012/03/27. eng.
10. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010 Feb;12(2):167-77. PubMed PMID: 20092585. Epub 2010/01/23. eng.
11. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current medical research and opinion*. 2012 Apr;28(4):513-23. PubMed PMID: 22313154. Epub 2012/02/09. eng.
12. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009 Dec;11(12):1145-52. PubMed PMID: 19758359. Epub 2009/09/18. eng.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1c).
15. 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. *Archives of internal medicine*. 2009 Mar 23;169(6):616-25. PubMed PMID: 19307526. Epub 2009/03/25. eng.
16. 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, obesity & metabolism*. 2010 Oct;12(10):923-5. PubMed PMID: 20920046. Epub 2010/10/06. eng.
17. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011. PubMed PMID: 21735563. eng.
18. 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 : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012 Sep 4;184(12):E675-83. PubMed PMID: 22761478. Pubmed Central PMCID: 3447078. Epub 2012/07/05. eng.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 11.

19. FDA Drug Safety Communication. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013.
20. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type 2 diabetes. EMA/178662/2013 Press Office. 26 March 2013.