

PREGUNTA CLÍNICA Nº 8

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ELECCIÓN EN CASO DE FRACASO DE LA TERAPIA INICIAL CON METFORMINA Y SULFONILUREAS?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Introducción.

En la guía sobre DM2 del Ministerio se proponía añadir insulina en caso de fracaso de la terapia oral con MET+SU. En el algoritmo de tratamiento, propone añadir insulina si persisten cifras de HbA1c por encima de 7%. Sin embargo, en el texto se especifica que pueden ser apropiados objetivos menos estrictos en diversas situaciones, entre ellas a la hora de introducir el tratamiento con insulina. Desde que se publicó la guía de diabetes del Ministerio, se han publicado nuevos estudios y revisiones sistemáticas, por lo que es necesario evaluar el papel de los nuevos fármacos como terapia combinada.

2. Resumen respuesta en GPCs base.

En la guía del NICE(1) las recomendaciones de 2009 establecen el inicio de insulina si el paciente está de acuerdo, una vez discutidos los beneficios y riesgos, cuando el control de HbA1c está por encima de 7,5%, estableciendo por tanto unas cifras superiores para el inicio de insulina que para la monoterapia y la biterapia (entre 6,5% y 7,5%). En personas con marcada hiperglucemia recomienda iniciar insulina frente a añadir un tercer fármaco oral, salvo que exista una justificación fuerte (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad por la inyección, otros).

En el algoritmo diagnóstico de la guía de SIGN(2), cuando el control glucémico es inadecuado con la biterapia oral (HbA1c por encima de 7%), recomienda insulina; alternativamente, un agonista de la GLP-1 en caso de IMC >30 kg/m² o si desea perder peso y generalmente si han transcurrido menos de 10 años desde el diagnóstico), o una glitazona (solo en caso de que no haya insuficiencia cardiaca) o un inhibidor de la DPP-4 (si desea perder peso).

3. Resumen de la evidencia.

Hemos encontrado dos RS(3, 4) que analizan las distintas opciones de triple terapia, bien combinaciones de tres fármacos orales o de uno o dos fármacos orales con insulina o un análogo de la GLP-1; son coincidentes en sus conclusiones. Para el GRADE-PRO hemos utilizado la RS del CADTH (3) por su alta calidad y porque aporta detalles de la calidad de los estudios incluidos. Tras la fecha de cierre de la búsqueda, se ha publicado la actualización a 2013 de la revisión sistemática del CADTH (5) sobre las recomendaciones para el uso óptimo de los fármacos en biterapia y en triterapia, así como una revisión sistemática y evaluación económica de los fármacos en triterapia (6). Hemos realizado una búsqueda de ECA posteriores con resultados de morbi-mortalidad, así como RS que comparen insulinas vs análogos de la GLP-1 con variables intermedias.

Hemos incorporado también la evidencia indirecta que procede de los estudios en monoterapia y de algunos ECA que evalúan el control intensivo vs habitual o estrategias de tratamiento escalonado, en la medida en que nos aportan información relevante para establecer la idoneidad de las combinaciones de fármacos en términos de morbi-mortalidad y de efectos adversos relevantes. Para los efectos adversos poco frecuentes, nos remitimos a la monoterapia y biterapia.

Las RS(3) y su actualización(5, 6) acerca de la terapia añadida a MET+SU concluye:

- No hay ECA con poder estadístico suficiente para detectar diferencias entre los fármacos de tercera línea respecto a la incidencia de complicaciones de la diabetes a largo plazo (cardiopatía isquémica, retinopatía, nefropatía, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), por lo que la comparación se establece en términos de variables intermedias (HbA1c y peso) y el perfil de efectos adversos, entre ellos el riesgo de hipoglucemia, así como el coste de las distintas opciones..
- A excepción de los inhibidores de la alfa-glicosidasa y de las metiglinidas, todos los fármacos (TZD, GLP-1, DPP-4, insulina basal e insulina bifásica) alcanzan reducciones significativas en la HbA1c (entre -0.89% a -1.17%) como terapia añadida a MET+SU, sin diferencias relevantes entre ellos, aunque la insulina muestra una tendencia a un mayor efecto que la triple terapia oral. Los resultados son similares en las comparaciones directas y en las mixtas.
- La insulina basal, bifásica, en bolus y las TZD se asocian a un aumento significativo del peso como terapia añadida a MET+SU (entre 1,85 kg y 5,00 kg). Los inhibidores de la DPP-4 tienen efectos neutros sobre el peso, mientras que los análogos de la GLP-1 se asocian a una pérdida de peso de -1.59 kg (CrI 95%: -3.01a -0.20). Las meglitinidas presentan una tendencia al aumento de peso.
- Los episodios de hipoglucemia severa son poco frecuentes con todos los fármacos, incluyendo la insulina. Se observan más hipoglucemias graves con insulina en bolus o bifásica que con insulina basal. Respecto a los episodios de hipoglucemias totales (distintos grados de severidad), la insulina y las TZD en asociación con SU presentan mayor riesgo de hipoglucemia. Los análogos de la GLP-1 tienen mayor riesgo de hipoglucemia que el placebo.
- Entre las opciones de insulinización (basal, bifásica o bolus), las comparaciones mixtas muestran un mayor efecto en disminuir la HbA1c con la insulina en bolus, seguida de la bifásica y después de la basal. En contrapartida, el aumento de peso y el riesgo de hipoglucemia es también mayor con bolus, seguido de bifásica y después de la basal. Cuanto más intensivo es el tratamiento con insulina, mayor es su eficacia sobre la HbA1c, pero también la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia.
- En el análisis económico, la terapia con insulina NPH añadida a MET+SU es la que proporciona una mejor relación coste-efectividad (coste por QALY de \$60.800). Este análisis tiene importantes limitaciones respecto al modelo adoptado (UKPDS) y la transferibilidad de los costes a nuestro medio.
- En base a la evidencia disponible y al análisis económico, el CADTH ([3](#), [5](#), [6](#)) recomienda utilizar insulina NPH como primera opción en pacientes con DM2 mal controlada con MET+SU. En su actualización de 2013([5](#), [6](#)), en situaciones en las que los pacientes no puedan utilizar insulina, recomienda añadir un inhibidor de la DPP-4 al tratamiento de MET+SU.

Los ECA sobre la terapia intensiva vs habitual ([7-9](#)) proporcionan evidencia indirecta acerca de las combinaciones a utilizar y también sobre cuándo está justificado añadir un tercer fármaco o iniciar insulina. Este último aspecto se evalúa también en estudios observacionales bien realizados([10](#), [11](#)). Los datos procedentes del ensayo ACCORD ([12](#)) desaconsejan el control glucémico muy intensivo (6% vs. 7-7,9%); en dicho estudio la bajada de HbA1c se producía en poco tiempo y a base de muchos pacientes tratados con insulina y TZD. El estudio observacional de Currie realizado en Reino Unido advierte sobre una posible relación en forma de U entre los niveles de HbA1c y la mortalidad en la cohorte que inicia el tratamiento con insulina, en el que los resultados más favorables ser producirían entre HbA1c de 7,5% y 8%. Estos hallazgos no se han confirmado en otros estudios observacionales([11](#)). En cualquier caso (Ver pregunta sobre "Cifras Objetivo"), los datos disponibles sobre la mortalidad y sobre los eventos cardiovasculares son poco claros y nos obligan a adoptar una actitud más conservadora a la hora de iniciar un tratamiento con insulina o con más de dos fármacos orales.

Los datos para los análogos de la GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 son aún insuficientes como para definir claramente su papel, tanto a nivel cardiovascular como a nivel de su seguridad a largo plazo. De hecho, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se han publicado los resultados de un ensayo clínico (SAVOR-TIMI 53) ([13](#)), que compara, en pacientes con DM2 y con antecedentes de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares, el efecto de saxagliptina frente a placebo en términos de morbi-mortalidad. Saxagliptina no ha demostrado la superioridad sobre placebo en la reducción de una variable final combinada de muerte cardiovascular, IAM no mortal o ictus isquémico no fatal cuando se añade al tratamiento habitual en los pacientes con DM2. Sin embargo, aumentó la hospitalización por insuficiencia cardiaca. No se observó mayor incidencia de pancreatitis ([14](#)).

Respecto a la comparación de análogos de insulina frente a análogos de la GLP-1 hemos encontrado una RS([15](#)) que los compara en términos de variables intermedias, en pacientes mal controlados con terapia oral; no aporta datos de morbi-mortalidad ni de seguridad a largo plazo. El efecto sobre la HbA1c es similar, al aumento de peso es considerablemente mayor con insulina (5,20 kg (IC95%:5,014-5,35), el riesgo de hipoglucemia es mayor. El riesgo de efectos adversos gastrointestinales es 15 veces superior con análogos de GLP-1 que con insulina. No se analiza la

calidad de los estudios ni se aportan datos sobre la heterogeneidad; por ello esta revisión no se ha incluido en el perfil de GRADE.

Respecto a los efectos adversos de mayor gravedad para los diferentes grupos de fármacos, destacar el riesgo de insuficiencia cardiaca, fracturas óseas y posible cáncer de vejiga(16-18) asociado al uso de pioglitazona y el posible riesgo de pancreatitis asociado a análogos de GLP-1 y i-DPP-4 (19, 20).

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:

En ausencia de datos concluyentes sobre qué combinación de fármacos es más adecuada en términos de morbi-mortalidad, la elección se basa en la evaluación de las variables intermedias (Hb1c y peso), los efectos adversos, la disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo y el coste.

La insulinización es la opción que cuenta con más datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que es la opción preferente en pacientes sin problemas relevantes para la insulinización. Es la opción más efectiva en pacientes con hiperglucemias muy elevadas. Los inconvenientes de la insulina incluyen el aumento de peso, el riesgo de hipoglucemia y la vía de administración. En algunos pacientes las barreras para la insulinización son relevantes, por lo que es necesario tener en cuenta sus valores y preferencias. El coste de los análogos de insulina es aproximadamente el doble que el de la insulina humana.

La triple terapia oral con metformina, sulfonilurea y un i-DPP-4 o pioglitazona cuenta con menos datos de seguridad a largo plazo.

Pioglitazona comporta un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, fracturas y posiblemente de cáncer de vejiga. Su coste es alto.

Con los i-DPP-4 existe importante incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo. Se requieren más estudios para clarificar el riesgo de efectos adversos como la pancreatitis o el mayor riesgo de insuficiencia cardiaca observado en un ECA con saxagliptina. No aumentan el peso ni el riesgo de hipoglucemia. Su coste es alto.

Con los análogos de GLP-1 existe importante incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo. Se requieren más estudios para clarificar el riesgo de efectos adversos como la pancreatitis. Se administran vía subcutánea. Disminuyen el peso y no producen hipoglucemia. Tienen efectos adversos gastrointestinales frecuentes. Su coste es alto.

Razonamiento justificación de la recomendación:

En ausencia de datos entre los fármacos de tercera línea respecto a las variables de morbilidad y mortalidad, las recomendaciones se basan en la comparación de los efectos sobre variables intermedias (como el la HbA1c, el peso o la hipoglucemia). 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 han de ser consideradas, especialmente teniendo en cuenta el impacto que puede tener la insulinización en la vida de los pacientes. Las consideraciones acerca del coste son también relevantes.

Recomendación:

- El tratamiento con un tercer fármaco se debe proponer, una vez discutidos los beneficios y riesgos con el paciente, cuando el control de HbA1c está por encima de 7,5%-8% o de la cifra objetivo marcada teniendo en cuenta las características del paciente.
- Es imprescindible comprobar siempre la efectividad del medicamento nuevo añadido y acordar el objetivo de HbA1c para el seguimiento, habitualmente menos estricto que en la mono y biterapia.
- El objetivo de HbA1c y la terapia a añadir se debe valorar en el contexto de otras intervenciones sobre factores de riesgo cardiovascular (antihipertensivos, estatinas, dieta, ejercicio, etc).
- No hay datos, basados en resultados de morbi-mortalidad, para elegir cuál es el fármaco más adecuado, por lo que la elección se basa en su efecto sobre las variables intermedias, las características de los pacientes (edad, tiempo de evolución de la enfermedad, autonomía, aspectos laborales, comorbilidad) y el coste de los tratamientos. Las opciones incluyen:

- Anadir insulina. En personas con marcada hiperglucemia (HbA1c >9%) se recomienda iniciar insulina frente a añadir un tercer fármaco oral o un análogo GLP-1, salvo que exista una justificación fuerte (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad por la inyección, otros) que desaconseje el uso de insulina. Entre las pautas posibles de insulina (basal, bifásica y bolus), la opción de inicio más recomendable es la insulina basal.
- Triple terapia oral. En personas con problemas para la insulinización, se sugiere una triple terapia oral con la combinación de un iDPP-4 o pioglitazona, metformina y una sulfonilurea. Si se opta por la triple terapia oral, se recomienda evaluar la efectividad y continuar solo si reducción es de al menos 0,5 % en HbA1c en 6 meses. Los problemas para la insulinización pueden minimizarse con una adecuada información.
- Análogos de GLP-1. Se sugiere considerar un análogo de la GLP-1 como terapia de tercera línea en lugar de insulina en pacientes obesos con IMC \geq 35 kg/m², o con problemas importantes para la insulización o por falta eficacia o intolerancia con otras pautas anteriores. Se recomienda continuar con el tratamiento con GLP-1 solo si hay reducción de al menos 1% en HbA1c y una pérdida de peso de al menos el 3 % del peso inicial en 6 meses.
- En personas con HbA1c entre 8% y 9%, sin problemas para la insulinización y con IMC < 35 kg/m², se sugiere el tratamiento con insulina como opción preferente. No obstante, la elección entre insulinización y triple terapia oral se debe considerarse individualmente, sopesando las ventajas e inconvenientes de las distintas opciones. Las ventajas de la insulinización son: mayor experiencia de uso, menor incertidumbre sobre la eficacia y seguridad a largo plazo y la posibilidad de intensificar el tratamiento en función de la evolución de la enfermedad. Entre las desventajas, destacan la interferencia en la vida del paciente, el aumento de peso y la hipoglucemia.

Consideraciones para la implementación:

- El objetivo de HbA1c y la terapia a añadir se debe valorar en el contexto de otras intervenciones sobre factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, estatinas, dieta, ejercicio, etc). Muchas veces, puede ser más razonable insistir en la presión arterial o en las medidas higiénico dietéticas antes que intensificar la terapia hipoglucemiante.
- Es imprescindible comprobar siempre la efectividad del medicamento nuevo añadido y acordar el objetivo de HbA1c para el seguimiento, probablemente menos estricto que en la mono y biterapia, debido al riesgo de efectos adversos.
- Con la gran incertidumbre acerca de los efectos cardiovasculares de todas las alternativas de triple terapia y de la seguridad a largo plazo de las nuevas terapias, es necesario transmitir cautela a la hora de decidir la intensificación del tratamiento en pacientes en biterapia oral. Las recomendaciones difieren sustancialmente de las de la versión anterior de la guía.
- Es importante discutir los beneficios y riesgos potenciales de cada terapia con el paciente.
- Es importante considerar las barreras para la insulinización: miedo a los pinchazos, limitación de las actividades diarias, percepción de mayor gravedad por los demás, miedo a efectos secundarios, aumento de peso, hipoglucemias, u otros aspectos menos estudiados como el estigma social o la percepción de carga de enfermedad. Los problemas para la insulinización pueden minimizarse con una adecuada información.

Factibilidad:

Es factible en nuestro medio, aunque la presión de la industria farmacéutica puede ser una barrera importante para implementar las recomendaciones.

Evaluación y prioridades para la investigación:

Se requieren ECA con resultados de morbi-mortalidad para las distintas opciones (insulinización, triple terapia oral o tratamientos combinados con análogos de la GLP-1). Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.

5. Bibliografía.

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. www.nice.org.uk. 2009.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline Nº 116. 2010.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonyleurea. 2010.
4. Gross JL, Kramer CK, Leitaó CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonyleurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2011;154(10):672-9. Epub 2011/05/18.
5. 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).
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1b).
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-72. Epub 2008/06/10.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59. Epub 2008/06/10.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-39. Epub 2008/12/19.
10. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-9. Epub 2010/01/30.
11. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Journal of internal medicine*. 2010;268(5):471-82. Epub 2010/09/02.
12. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. Epub 1998/09/22.
13. Saxagliptina, no inferior a placebo, no superior a placebo: estudio SAVOR-TIMI 53. <http://www.hemosleido.es/2013/06/20/saxagliptina-no-inferior-a-placebo-no-superior-a-placebo-estudio-savor-timi-53/>.
14. 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. *The New England journal of medicine*. 2013. Epub 2013/09/03.
15. Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, Defronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled Type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(3):168-73. Epub 2012/04/24.
16. 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.
17. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. Epub 2005/10/11.
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;184(12):E675-83. Epub 2012/07/05.
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. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA internal medicine*. 2013;1-6. Epub 2013/02/27.