

## PREGUNTA CLÍNICA Nº 6

### ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DEL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 QUE NO ALCANZA CRITERIOS DE CONTROL GLUCÉMICO ADECUADOS?

Fecha de edición: Septiembre 2013

## RESUMEN

### 1. Introducción.

La GPC DM2 200 8 (1) recomendaba que, si tras tres-seis meses con dieta y ejercicio no se consiguen las cifras objetivo (orientativas del 7%), se iniciara un tratamiento con fármacos, supervisando su respuesta, mediante la HbA1c.

La metformina es el tratamiento de elección en personas con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>) y sin sobrepeso. Las sulfonilureas serían una alternativa cuando la metformina no se tolera o está contraindicada, y puede considerarse su uso como primera opción en personas sin sobrepeso. Las glinidas se pueden tener en cuenta si el paciente no mantiene comidas regulares u omitidas. Las glitazonas no deberían utilizarse al inicio de un tratamiento con fármacos, en caso de considerarlo necesario, seleccionar la pioglitazona por su perfil de seguridad más favorable. Tampoco las incretinas (iDPP-4 y GLP-1) por desconocer su perfil de seguridad a largo plazo.

Desde la publicación de la guía se dispone de nuevos estudios de iDPP-4 que necesitan ser evaluados. En esta pregunta sobre monoterapia no se analiza la rosiglitazona por la suspensión de su comercialización ni tampoco los análogos de GLP-1, ya que no tienen la indicación aprobada en monoterapia.

### 2. Resumen respuesta en GPCs base.

Las guía de NICE(2) y SIGN(3) son consistentes en realizar recomendaciones fuertes a favor del tratamiento inicial con metformina para el control glucémico, especialmente en pacientes con sobrepeso y obesos. Recomiendan como una opción también de primera línea las sulfonilureas en personas no obesas. El uso de fármacos como glitazonas o iDPP-4 se contempla sobre todo cuando hay contraindicación o intolerancia a sulfonilureas y metformina.

### 3. Resumen de la evidencia.

De las RS seleccionadas, la de Bennet publicada en un extenso informe AHRQ en 2011(4) compara las distintas opciones de monoterapia para resultados clínicos a largo plazo, resultados intermedios (HbA1c y peso) y efectos secundarios. Para evitar la "contaminación", no incluye ensayos que comparan estrategias de tratamiento escalonado o los que evalúan control intensivo frente a control habitual. La RS de Boussageon (5) incluye distintas estrategias de tratamiento. La RS Cochrane(6) evalúan los resultados de morbilidad con metformina, aunque el ECA que más contribuye a los resultados es el UKPDS(7), ensayo que hemos incluido en la revisión como evidencia indirecta. Hemos incorporado las RS de Monami(8) y Karagiannis(9) para evaluar la eficacia y seguridad de los iDPP-4. En abril de 2013 se ha publicado una RS Cochrane(10) que compara las sulfonilureas en monoterapia frente a otros ADOs e insulina, centrándose sobre todo en resultados de morbi-mortalidad.

#### Resultados clínicos de mortalidad, complicaciones macrovasculares y microvasculares

La calidad de la evidencia para estas variables fue baja o muy baja.

En la RS Bennett (4) los estudios comparan diferentes antidiabéticos orales en monoterapia y en tratamiento combinado. El ECA ADOPT(11) informa de riesgos similares de mortalidad por todas las causas, mortalidad y morbilidad cardiovascular y accidente cerebrovascular en los 3 grupos de estudio (metformina, rosiglitazona,

gliburida). En los ensayos de corta duración tampoco hubo diferencias, aunque tenían pocos o ningún evento. En los estudios observacionales la metformina se asocia generalmente con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular que las sulfonilureas (4). El UKPDS 34 (a)(Z) comparó el control intensivo vs. tratamiento convencional (principalmente dieta); mejoraron los resultados de una variable compuesta de eventos relacionados con la diabetes (RR 0,68, IC 95%: 0,58 a 0,87), muerte relacionada con diabetes (RR 0.58, IC 95%: 0,37 a 0,91) y mortalidad por cualquier causa (RR 0.64, IC 95%: 0,45 a 0,91). Mostró una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio (RR 0.61, IC 95%: 0,41 a 0,89). Respecto a la comparación entre terapia intensiva con metformina frente a terapia intensiva con sulfonilurea o insulina, metformina mostró resultados significativamente favorables en las variables de “eventos relacionados con la diabetes”, mortalidad global e ictus.

La RS de *Boussageon* (5) evalúa el efecto de la metformina sobre la morbilidad cardiovascular o la mortalidad en pacientes con DM2, incluyendo datos procedentes de monoterapia, combinaciones y tratamiento intensivo frente a convencional, cuestionando el beneficio de metformina en términos de morbi-mortalidad.

La RS Monami (8) evalúa los efectos cardiovasculares de los iDPP-4 vs. placebo u otros fármacos antidiabéticos incluida la insulina. Apuntan a un posible beneficio a nivel cardiovascular; no obstante, estos datos requieren confirmación. Hay varios ECA en marcha que evaluarán los efectos cardiovasculares de los análogos de la GLP-1 y de los iDPP-4, cuyos resultados probablemente estarán disponibles en los próximos años. De hecho, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se han publicado los resultados de un ensayo clínico (SAVOR-TIMI 53), 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. Aumentó la hospitalización por insuficiencia cardiaca. No se observó mayor incidencia de pancreatitis (12).

La reciente RS Cochrane (10) no encuentra diferencias entre las sulfonilureas de segunda generación (glibenclamida, gliclazida, glipizida) y metformina, tiazolidindionas, incretinas e insulina en las variables de mortalidad total y cardiovascular y eventos cardiovasculares.

### Resultados clínicos intermedios ( HbA1c y peso)

La calidad de la evidencia para estas variables fue en general moderada.

En la RS *Bennett*, (4) la mayoría de los medicamentos para la diabetes mostraron una eficacia similar cuando se utilizan en monoterapia, con una reducción absoluta de HbA1c en torno al 1 % en comparación con placebo. La metformina en monoterapia, fue más eficaz para reducir HbA1c que los iDPP-4.. La metformina comparada con placebo (6) no presenta diferencias significativas para el IMC o el peso, pero comparada con tiazolidindionas, sulfonilureas(4) e iDPP-4 (9) disminuyó el peso corporal. Las sulfonilureas y las meglitinidas incrementan el peso de forma similar. Con sulfonilureas se observó un menor aumento de peso que con tiazolidinedionas. Las glinidas tienen menor efecto sobre la HbA1c, si bien repaglinida tiene mayor efecto que nateglinida.

### Resultados sobre seguridad

La calidad de la evidencia para estas variables fue en general moderada, y baja para la pancreatitis.

Ningún estudio se centró en la seguridad como resultado principal. En la RS *Bennet*, (4), la hipoglucemia severa no parece ocurrir con más frecuencia al analizar distintos antidiabéticos en monoterapia. El riesgo de hipoglucemia leve o moderada aumenta con sulfonilureas, hasta cuatro veces más si se compara con metformina, mientras que los iDPP-410 comparados con metformina no presentan diferencias. En la RS *Bennett* (4) las tiazolidindionas aumentan el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva con respecto a sulfonilureas y mayor riesgo de fracturas óseas que con metformina. Se ha descrito un pequeño aumento de riesgo de cáncer de vejiga con el uso de la pioglitazona. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue mayor con metformina.

En la RS *Cochrane* (13) no se encontró ningún caso de la acidosis láctica entre los que tomaban metformina. Se sugiere que la aparición de acidosis láctica es muy rara y la incidencia no difiere al compararla con otros ADOs.

La FDA y EMA (14, 15), están investigando los resultados de un estudio que sugiere un mayor riesgo de pancreatitis y cambios celulares precancerosos en pacientes con DM2 tratados con GLP-1 (agonistas de GLP-1 e inhibidores de la DPP-4). Por el momento no hay cambios en las recomendaciones sobre el uso de estos fármacos. .

#### 4. De la evidencia a la recomendación.

##### **Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos:**

Se necesita más investigación para emitir un juicio sobre el efecto de los distintos fármacos antidiabéticos sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y sobre otros desenlaces críticos. Metformina es el fármaco del que más información consistente disponemos en términos de morbi-mortalidad y de seguridad a largo plazo, si bien la calidad de la evidencia sigue siendo baja.

Ante la escasez de datos de morbi-mortalidad para la mayoría de los fármacos antidiabéticos y la escasez de datos acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos (como i-DPP-4 o análogos de GLP-1), la elección del antidiabético en monoterapia debe tener en cuenta la eficacia hipoglucemiante, la presencia de hipoglucemia y de otros efectos adversos, el aumento de peso, los inconvenientes del tratamiento y el coste para el paciente y para el sistema sanitario.

La metformina y sulfonilureas tienen una eficacia similar en la reducción de HbA1c y bajo coste, pero la metformina presenta efectos adversos gastrointestinales y la sulfonilurea aumento de peso y mayor frecuencia de hipoglucemia. La pioglitazona provoca aumento de peso, mayor riesgo de fracturas en mujeres, edemas y una posible relación con cáncer de vejiga, con un coste económico mucho más elevado que metformina y sulfonilureas. Los iDPP-4 tienen una eficacia hipoglucemiante menor que la metformina e incertidumbre importante acerca de efectos adversos potencialmente graves como la pancreatitis, con un coste económico mucho más elevado que la metformina y sulfonilurea. El paciente informado debe de ser un participante activo en la elección del fármaco.

Los análogos de GLP-1 no tienen aprobada la indicación en monoterapia.

##### **Balance de las consecuencias:**

La metformina es la mejor opción para iniciar un tratamiento con fármacos en la DM2: disminuye la HbA1c y el peso corporal, no aumenta el riesgo de hipoglucemias y es un fármaco de bajo coste y gran experiencia de uso. Aumenta efectos adversos gastrointestinales, que se pueden atenuar con aumento gradual de la dosis.

Las sulfonilureas también presentan ventajas disminuyendo la HbA1c, pero aumentan el peso corporal y tienen más riesgo de hipoglucemia, son fármacos de bajo coste y amplia experiencia de uso.

Se desaconseja la utilización de pioglitazona como primera opción por su perfil de seguridad y su elevado coste.

Se desaconseja la utilización de los iDPP-4 como primera opción debido a las incertidumbres a cerca de la seguridad a largo plazo y su elevado coste.

##### **Razonamiento justificación de la recomendación:**

La calidad de la evidencia es baja para variables críticas (mortalidad y morbilidad). Las recomendaciones se basan en comparaciones de variables intermedias (HbA1c, peso o hipoglucemias). La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos y su coste (mucho más elevado) hace aconsejable una actitud de prudencia.

##### **Recomendación:**

Si tras un periodo de al menos 3-6 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico.

Los tratamientos hipoglucemiantes deben prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, usando como medida de eficacia la HbA1c.

Se recomienda metformina como primera opción de tratamiento oral para pacientes con DM2..

Se sugiere utilizar una sulfonilurea en pacientes que tienen intolerancia o contraindicación a metformina.

Repaglinida puede ser una alternativa a las sulfonilureas en pacientes con comidas irregulares u omitidas, y en insuficiencia renal.

No se recomienda el uso de pioglitazona ni de los i-DPP-4 como tratamiento inicial de la DM2.

Los análogos de la GLP-1 no están autorizados para su uso en monoterapia.

##### **Consideraciones para la implementación:**

Aunque, según la ficha técnica, el uso de metformina está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular menor de 60 ml/min, su uso parece seguro en pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 ml/min, aunque entre 30 y 45 ml/min se recomienda reducir la dosis.

Los profesionales sanitarios deberán informar a los pacientes, al iniciar un tratamiento con secretagogos (sulfonilureas y glinidas) acerca de la prevención, reconocimiento y tratamiento de la hipoglucemia inducida por estos medicamentos.

Gliclazida y glimepirida tienen menor riesgo de hipoglucemias graves y son de toma única diaria, por lo que son una elección adecuada en ancianos o para facilitar el cumplimiento. Glibenclamida tiene un riesgo de hipoglucemia aumentado. En insuficiencia renal leve-moderada (FG 45-60 ml/min) usar preferentemente gliclazida, gliquidona o (ajustando la dosis) glipizida; no utilizar glibenclamida.

En pacientes sintomáticos con hiperglucemia severa está indicado el uso temporal de insulina para corregir la hiperglucemia.

**Factibilidad:**

Es factible en nuestro medio. La presión de la industria farmacéutica puede ser una barrera a la hora de seleccionar alternativas a metformina.

**Evaluación y prioridades para la investigación:**

Es necesario contar con ensayos clínicos con resultados de morbi-mortalidad que añadan evidencia de mayor calidad. Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.

## 5. Bibliografía.

1. Grupo de trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA, No 2006/08.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). 2009.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Guideline Nº 116. 2010.
4. 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.
5. Bousageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS medicine*. 2012;9(4):e1001204. Epub 2012/04/18.
6. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD002966. Epub 2005/07/22.
7. 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.
8. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):112-20. Epub 2012/08/29.
9. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369. Epub 2012/03/14.
10. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD009008. Epub 2013/05/02.
11. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*. 2006;355(23):2427-43. Epub 2006/12/06.
12. 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.
13. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD002967. Epub 2010/04/16.
14. 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.
15. 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.

