

PREGUNTA CLÍNICA N° 7

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

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Adultos con diabetes tipo 2, mal controlado con un antidiabético oral (metformina).
Intervención	MET+SU; MET+Glitazona; MET+Meglitinidas; MET+DPP-4; MET+ GLP-1.
Comparación	Monoterapia con MET; Comparaciones MET+SU (vs. resto de combinaciones en biterapia).
Resultados	Mortalidad; Complicaciones macrovasculares y microvasculares; Control glucémico; Peso; Efectos adversos; Coste.
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA.

2. Introducción.

En la guía sobre DM2 del Ministerio se proponía las sulfonilureas (SU) como terapia añadida a metformina (MET) o bien MET en caso de haber iniciado el tratamiento con SU. Desde entonces, el uso de los inhibidores de la Dipeptidil dipeptidasa (DPP-4) y de los análogos de GLP-1 ha ido en un constante aumento y se han publicado nuevos estudios sobre estos y otros fármacos, con datos de eficacia y seguridad. Por todo ello es necesario evaluar el papel de los nuevos fármacos como terapia combinada.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN	Opciones de biterapia (algoritmo): -SU -TZD si: hipoglucemia es un problema (conductores, peligro laboral, caídas, etc) y en ausencia de insuficiencia cardíaca. -DPP-4: si: hipoglucemia es un problema (conductores, peligro laboral, caídas, etc) o el aumento de peso es un problema.	MET+SU: Belsey J, 2008 (RS) UKPDS 34: Turner R, 1998 (ECA) ADOPT: Kahn SE, 2006 (ECA)	

	PIO puede añadirse a MET o a SU, o sustituir cualquiera de los dos en caso de intolerancia (A). PIO no puede utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca (A). Debe considerarse el riesgo de fracturas en mujeres (B). Se debe advertir sobre el riesgo de edema periférico (click). Los inhibidores de la DPP-4 pueden utilizarse para mejorar el control glucémico (A). Meglitinidas: no se ha evaluado a largo plazo su efectividad sobre el riesgo macro y microvascular y son más caros que otros ADOs.	TZD: Czoski-Murray C, 2004 (RS) PROactive (ECA): Wilcox R, 2007; Erdmann E, 2007 Cardiovascular (RS): Richter B, 2006; Lincoff AM, 2007; Lago RM, 2007. Fracturas (RS): Loke YK, 2009. Meglitinidas: Black 2007 (RS Cochrane), Ristic 2007 (ECA), Plsker 2004 DPP-4: Nauck 2007 y Ferrannini 2009 (ECA), Amari 2007 y Richter 2009 (RS)	
NICE	MET+SU: Añadir una SU como biterapia cuando el control sea insuficiente con MET. Seleccionar una SU de bajo coste de adquisición. Cuando la pauta sea un problema, prescribe una SU de larga duración de acción. Al prescribir un secretagogo, educar sobre la hipoglucemia, especialmente si la función renal está alterada. Considerar un secretagogo de acción rápida en personas con estilos de vida erráticos. MET+DPP-4 y MET+TZD: Considera añadir un inhibidor de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) o una TZD en lugar de una SU como biterapia con MET cuando el control es insuficiente ($HbA_{1c} \geq 6.5\%$, u otro objetivo pactado con el paciente) si: la persona tiene riesgo de padecer hipoglucemia o sus consecuencias (por ejemplo, personas mayores que trabajan en alturas o con maquinaria pesada) o personas con determinadas circunstancias sociales (viven solos) o no toleran una SU o SU está contraindicada. SU+DPP-4 y SU+TZD. Considera añadir un inhibidor de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptin) o TZD en lugar de una SU como biterapia con SU cuando el control es insuficiente ($HbA_{1c} \geq 6.5\%$, u otro objetivo pactado con	MET+SU: UKPDS 34: Turner R, 1998 (ECA) ADOPT: Kahn SE, 2006 (ECA)	

	el paciente) si: no tolera metformina o está contraindicada. Mantener el tratamiento con el inhibidor de la DPP-4 o la TZD solo si la persona presenta una respuesta metabólica beneficiosas (al menos 0,5% en 6 meses). Discutir los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento con DPP-4. Un inhibidor de la DPP-4 puede ser preferible a una glitazona si: el aumento de peso es problemático, la glitazona está contraindicada, la respuesta a la glitazona ha sido mala o no la tolera. A veces tanto el DPP-4 como la glitazona pueden ser adecuados. No comenzar ni continuar un tratamiento con TZD en personas con insuficiencia cardíaca o alto riesgo de fractura.		
--	--	--	--

Resumen GPC Base: Todas las guías están de acuerdo en que SU sigue siendo el segundo fármaco a añadir a MET. No obstante, tanto la guía del NICE como la de SIGN concretan en qué situaciones puede estar indicado el uso de TZD, inhibidores de la DPP-4 o glinidas, en función de las características de los pacientes, del perfil de efectos adversos de los distintos fármacos y del coste.

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: Se decide actualizar la búsqueda desde 2008 hasta la actualidad, en busca de nuevas RS o ECA que incorporen resultados de morbi-mortalidad o de RS que integren los datos sobre resultados intermedios (HbA1c) y efectos adversos de las distintas combinaciones de fármacos. No se incorporan ECA que aporten únicamente datos de control glucémico, peso o hipoglucemia. Tras evaluar las guías, las combinaciones en biterapia oral que requieren una búsqueda adicional son las de MET+SU vs monoterapia con MET, MET+TZD, MET+glinidas, MET+DPP-4., SU+TZD, SU+DPP-4. Las combinaciones con GLP-1 e insulinas se evalúan en el escalón siguiente (triple terapia oral, insulina o terapia añadida con GLP-1).

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, ECA con resultados de morbilidad. En ausencia de éstos, estudios observacionales; Estudios observacionales sobre efectos adversos poco frecuentes pero potencialmente graves.
Período de búsqueda	2008-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).

0.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: 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.(1)

Comparación 1: Metformina+Sulfonilurea vs. Metformina (MET+SU vs. MET)

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												
4 6	ECA Obs	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)		30.211		Pequeño, no favorece a ninguno		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
2	Obs		No	No	Sí (-1)		4.968		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
1 1	ECA Obs	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)		10.449		Pequeño, favorece a MET		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: HbA1c (%)												
14	ECA	No	NA	No	No		3.619			-1,00 (-0,75 a -1,25)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg)												
10	ECA	No	No	No	No		2.510				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
7	ECA	No	Sí (I2=0,73)	No	No	Ver riesgo en monoterapia (E. indirecta)	194/1194	52/947	Rango OR= 2-25, En MT OR=4,60 (3,20 a 6,50)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace7: EA Gastrointestinales												
10	ECA	No	No	No	Sí		2.786		MET: 32%, MET (dosis menor)+SU: 8%		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de AHRQ.

Comparación 2: Metformina+Tiazolidindiona vs. Metformina (MET+TZD vs. MET)

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												
5	ECA	No	No	No	Sí (-2)		2.554		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
3	ECA	No	No	No	Sí (-2)		1.479		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
6 1	ECA Obs	No Calidad baja	Sí	No	Sí (-1)	PIO y ROSI distinto perfil, ver texto	486.276		Pequeño, favorece a MET		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: HbA1c (%)												
11	ECA	No	No	No	No		3.495			-0,66 (-0,45 a -0,86)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg.)												
5	ECA	No	No	No	No		2.647			2,2 (1,9 a 2,6)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
7	ECA	Sí (-1)	No	No	No		34/1543	51/1530	1,57 (1,01 a 2,43)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace7: Fracturas. Ver comparación MET+SU vs. MET+TZD												
1 1	ECA Obs	Sí (-1)	Sí	No	Sí (-1)	Vs, MET+SU ALTA calidad	441 77.864		2,1 (1,35 a 3,27)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace8: Insuficiencia cardiaca. Ver comparación MET+SU vs. MET+TZD												
												CRITICA
Desenlace9: Cáncer de vejiga(*)												
4 6	ECA Obs		No	Sí (viene de MT)	No	Pioglitazona	10/2.545	155/52.383	1,22 (1,07-1,39)	0,34	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA

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. 2012;184(12):E675-83 (continuación)

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de AHRQ.

Comparación 3: Metformina+Meglitinida vs. Metformina (Meg METvs. MET)

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												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		350		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		350		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		350		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: HbA1c (%)												
3	ECA	Sí (-1)	No	No	No	Repaglinida más eficaz que nateglinida	1.023			Nat:-0,5 a -1,08; Repa más eficaz	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg.)												
2	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	Repaglinida mayor aumento de peso	521			Repa=3 kg, Nat=0,9 kg	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
5	ECA	Sí (-1)	No	No	No		12/276	5/283	2,70 (1,00 a 7,70))		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de AHRQ.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 7.

Bibliografía: 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. (1)

Para variables de morbilidad CV, evidencia indirecta de: 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. (2)

Comparación 4: Metformina+inhibidores de DPP-4 vs. Metformina (MET+DPP-4 vs. MET)

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 (ver monoterapia)												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		350		No claro		⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular (ver monoterapia)												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		350		No claro		⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular (ver monoterapia)												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		350		No claro		⊕⊕OO BAJA	CRITICA
Desenlace4: HbA1c (%)												
6	ECA	Sí (-1)	No	No	No		4.236			-0,69 (-0,56 a -0,82)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg)												
3	ECA	Sí (-1)	No	No	No		4.263			0,2 (-0,2 a 0,7)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
4	ECA	Sí (-1)	No	No	No		12/844	9/604	0,9 (0,40-2,40)		⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace7: Pancreatitis (**)												
1	Obs		NA	No	No		1.269	1.269		2,01(1,37-3,18)	⊕⊕OO BAJA	CRITICA

(*) Monami, cualquier comparación de DPP-4 vs. Placebo o Tto activo.

(**)Singh . JAMA internal medicine. 2013:1-6.

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de AHRQ.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 7.

Bibliografía: 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.(1)

Comparación 5: MET + TZD vs MET + SU

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							N° de pacientes		Magnitud del efecto			
N° 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												
2	ECA	No	No	No	Sí (-2)		970		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	Sí	Sí (-1)		4.447		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	Sí	Sí (-1)		4.447		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: HbA1c (%)												
6	ECA	No	Sí	No	No		2.729			0,06 (-0,06 a 0,17)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg.)												
5	ECA	No	No	No	Sí (-1)		2.407			0,9 (0,4 a 1,3)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
6 1	ECA Obs	No	No	No	No		186/816	32/853	0,12 (0,08 a 0,18)**		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace7: Insuficiencia cardiaca: Ver datos de MET+TZD vs MET y monoterapia												

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de AHRQ.

** Datos recalculados, grupo intervención: MET+TZD, grupo control: MET+SU

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 7.

Comparación 6: Metformina + DPP-4 vs Metformina + Sulfonilurea

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							N° de pacientes		Magnitud del efecto			
N° 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												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		1.172		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		1.172		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Morbilidad cardiovascular												
1	ECA	No	NA	No	Sí (-2)		1.172		No claro		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
Desenlace4: HgA1c (%)												
1	ECA	No	NA (a)	No	No		1.172			No inferior	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace5: Peso (Kg.)												
1	ECA	No	NA (a)	No	No		1.172			-2,5 (-3,1 a -2)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace6: Hipoglucemia leve a moderada												
1	ECA	Sí (-1) Definición	NA (a)	No	No		1.172				⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de AHRQ.

(a)resultados basados en un único estudio.

0.2. Resumen de la evidencia.

Varias RS recientes abordan la eficacia y seguridad de los fármacos para la diabetes tipo 2 como terapia añadida ([1](#), [3-6](#)), especialmente cuando se añaden a metformina ([3](#), [4](#), [6](#)).

La RS de Bennet ([5](#)), publicada también en un extenso informe de la AHRQ en 2011 ([1](#)), analiza la evidencia disponible para todas las comparaciones directas entre fármacos hasta octubre de 2010. Para evitar la “contaminación”, no incluye ensayos que comparan estrategias de tratamiento escalonado o los que evalúan control intensivo vs. control habitual.

La RS realizada por de Phung en 2010 ([4](#)) evalúa el efecto de los AD distintos a insulina en terapia añadida a metformina sobre el control glucémico, ganancia de peso e hipoglucemia, realizando, además del metanálisis tradicional, un metanálisis de comparaciones mixtas (metanálisis en red) que permite incorporar los datos de comparaciones indirectas entre distintas clases de fármacos.

La revisión sistemática de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH) del 2010 ([3](#)) analiza la eficacia y seguridad de los fármacos antidiabéticos en pacientes inadecuadamente controlados con metformina y realiza también un análisis de coste-efectividad de las distintas opciones, concluyendo que las sulfonilureas son las más coste-efectivas.

La RS realizada por Liu de 2012 ([6](#)) realiza un metanálisis de comparaciones mixtas sobre el efecto de los antidiabéticos añadidos a metformina en el control glucémico, hipoglucemia y peso; no obstante, no especifica la calidad de los ensayos incluidos.

Los resultados de las citadas revisiones son coincidentes en sus resultados y conclusiones. Sin embargo, la RS de Boussageon de 2012 ([7](#)) realiza un metanálisis sobre los resultados de morbi-mortalidad de metformina, sola y en terapia añadida a SU, y cuestiona la seguridad de la combinación de MET + SU. No obstante, el peso fundamental de estos datos proceden de una rama del UKPDS 34 ([8](#)) con un total de 537 pacientes en los que se valora, en pacientes con control subóptimo con dosis máximas de SU, la estrategia de añadir de forma temprana metformina (pasando a insulina si se tenía marcada hiperglucemia) frente a permanecer con SU (añadiendo MET si hiperglucemia marcada). Más que una comparación directa, estos datos comparan dos estrategias de tratamiento con distinta intensidad y tras una modificación en el protocolo del estudio.

Para responder a nuestra pregunta hemos utilizado las revisiones sistemáticas citadas anteriormente, siendo la de Bennet ([1](#)) la que incorporamos en el perfil de GRADE, por tratarse de la más extensa y reciente.

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.

Finalmente, comentar que, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se ha publicado ([9](#)) una revisión del CADTH 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 biterapia ([10](#)). No se ha incluido en el perfil de GRADE, ya que sus conclusiones son plenamente coincidentes con las nuestras y porque, a diferencia de la revisión de Bennet, no utiliza el método GRADE para clasificar la evidencia y las recomendaciones.

Variables de morbi-mortalidad cardiovascular y complicaciones microvasculares

Según Bennett ([1](#), [5](#)) la evidencia para evaluar los resultados de mortalidad total y cardiovascular, eventos cardiovasculares y complicaciones microvasculares para la mayoría de las combinaciones es insuficiente y no se pueden extraer conclusiones, basadas en comparaciones directas, acerca de cuál es la combinación de fármacos con resultados más favorables en términos de morbi-mortalidad. Calidad de la evidencia baja.

La asociación de MET + rosiglitazona aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en comparación con MET ([1](#)), por lo que rosiglitazona se retiró del mercado. Pioglitazona no se ha asociado a este exceso de riesgo ([11](#)), aunque los datos proceden fundamentalmente del ensayo Proactive ([12](#)), realizado en 5238 pacientes con DM2, HbA1c >6,5% y enfermedad isquémica, sin insuficiencia cardíaca. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir pioglitazona o placebo añadido a la terapia estándar. A los 3 años, no se observaron diferencias significativas en la variable principal compuesta (mortalidad global, infarto no fatal, ictus, síndrome coronario agudo, intervención quirúrgica o endovascular coronaria o de extremidades inferiores o amputación por encima del tobillo), aunque sí redujo los eventos en una variable secundaria relevante, aunque no descrita en el protocolo del ensayo (compuesta por muerte, infarto de miocardio no fatal y ACV), HR 0,84, IC 95%:0,72-0,98). En este mismo ensayo ([12](#)) se observó un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca grave (5,7% vs. 4,1%, p=0,007), confirmado en un metanálisis posterior ([11](#)). Faltan comparaciones directas con rosiglitazona ([5](#)). Los efectos adversos de insuficiencia cardíaca y las fracturas hace que la combinación de MET+ PIO no se considere una opción de primera línea para la mayoría de los pacientes con

DM2 (1, 3, 5). Pioglitazona se ha asociado a un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga (13)

No hay datos sólidos que sugieran beneficio o riesgo de las SU en resultados de morbi-mortalidad cardiovascular. Las comparaciones directas no permiten establecer el efecto sobre la mortalidad y la morbilidad CV de la asociación de MET+SU vs. MET (1, 5). La evidencia acerca de los efectos de SU a nivel de complicaciones microvasculares es muy indirecta (calidad de la evidencia: baja) y procede del estudio UKPDS 33 (14) que evalúa, entre otros, la monoterapia intensiva con SU frente al control habitual, y del ensayo ADVANCE (15) sobre terapia intensiva (HbA1c < 6,5%) frente a habitual.

En el UKPDS 33 (14), la terapia inicial intensiva con SU demostró reducir las complicaciones microvasculares en comparación con una terapia menos intensiva en pacientes con DM2 recién diagnosticados. En el estudio ADVANCE (15) el control intensivo se mostró eficaz en reducir las complicaciones microvasculares en pacientes con DM2 de varios años de evolución (promedio 8 años); la asociación de MET+SU (gliclazida) fue una de las combinaciones más utilizadas. Estos datos apoyarían la utilización de SU como terapia añadida (evidencia indirecta).

En el metanálisis de Boussageon (7) la combinación de MET+SU vs. SU mostró un aumento de la mortalidad global, RR= 1,53 (95% CI: 1,02-2,31), y de la mortalidad cardiovascular, RR= 2,20 (95% CI: 1,20-4,03). El ECA que contribuye a este efecto es una rama del estudio UKPDS 34 (8), con 537 pacientes. La calidad de la evidencia es baja (riesgo moderado de sesgo, evidencia indirecta, datos imprecisos).

No hay datos suficientes sobre los efectos de las meglitinidas a nivel cardiovascular en pacientes con DM2 (1, 5). En pacientes con intolerancia a la glucosa, nateglinida no mejoró los resultados cardiovasculares frente a placebo (16).

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 (1, 5). En una RS (2) que analiza los efectos de los DPP-4 a nivel cardiovascular, no se mostraron efectos perjudiciales y apuntan a un posible beneficio a nivel cardiovascular; no obstante, estos datos requieren confirmación. 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 algo 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 cardíaca. No se observó mayor incidencia de pancreatitis (17).

La CADTH y el Canadian Drug Expert Committee (CDEC) (9), en base a su revisión sistemática y evaluación económica (10), recomienda utilizar una sulfonilurea añadida a metformina para la mayoría de los pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola. Las razones de esta recomendación son dos. Por un lado, todos los grupos de fármacos han demostrado mejoras similares en la HbA1c y las SU son la opción más coste-efectiva. En segundo lugar, hay datos considerable sobre la seguridad a largo plazo de las sulfonilureas en comparación con los nuevos grupos de fármacos para la diabetes. Resalta que, a pesar de que la RS (10) incluye 69 ECA, la evidencia es limitada debido a la ausencia de datos adecuados para variables clínicamente relevantes, tales como las complicaciones de la diabetes o la hipoglucemia severa.

Los datos acerca de los análogos de la GLP-1 se basan también en sus efectos sobre la HbA1c y el peso, con datos insuficientes sobre los efectos cardiovasculares y de seguridad a largo plazo.

Recientemente, tanto la FDA como la EMA han emitido sendas notas en las que informan del inicio de la evaluación de los posibles efectos adversos de pancreatitis asociados al uso de i-DPP-4 y análogos de GLP-1 (18, 19), tras la publicación de un estudio de casos y controles que relaciona el uso de estos fármacos con casos de pancreatitis y posibles lesiones celulares precancerosas (20).

La evidencia indirecta procedente de ECA que evalúan el control intensivo frente al habitual no apoya la introducción temprana de insulina añadida a metformina (21, 22); tampoco un ECA que avalúa el tratamiento inicial con insulina glargina frente a la terapia habitual según las guías locales en términos de morbilidad cardiovascular y seguridad a largo plazo (23).

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 y el coste.

Hay varios ECA en marcha que evaluarán los efectos CV de las análogos de la GLP-1 y de los inhibidores de la DPP-4 a nivel cardiovascular, cuyos resultados probablemente estarán disponibles en los próximos 5 años: el TECOS (sitagliptina, 14.000 pacientes, NCT00790205), EXAMINE (alogliptina, 6000 pacientes, NCT00968708, publicado recientemente), SAVOR (saxagliptina, 165000 pacientes, NCT01107886, publicado recientemente), EXSCel (exenatida, 12000 pacientes, NCT0144338), ELIXA (liraglutida, 6000 pacientes, NCT01147250), LEADER

(liraglutide a 9000 pacientes, NCT01179048).

HbA1c, peso, hipoglucemia y efectos adversos (EA)

Para las variables de HbA1c, peso e hipoglucemia, en la mayor parte de las comparaciones la calidad es moderada-alta.

Las terapias de combinación de dos fármacos tienen un efecto aditivo y reducen la HbA1c más que la monoterapia con MET, con una reducción absoluta entre 0,66% y 1% aproximadamente (MET+SU, MET+TZD, MET+DPP-4, MET+repaglinida), de magnitud similar.

Las combinaciones de MET+SU, MET+glinida y MET+TZD incrementan el peso en comparación con la monoterapia; la ganancia de peso es ligeramente menor con MET+SU que con MET+TZD y SU+TZD. La combinación MET+DPP-4 no aumenta el peso respecto a MET. La reducción de peso es mayor con MET+GLP-1 frente al resto de las combinaciones, pero la evidencia es de baja calidad.

En comparación con la monoterapia con MET, el riesgo de hipoglucemia es considerablemente mayor con MET+SU y MET+glinidas, modestamente mayor con MET+TZD (OR: 1,6) y similar con MET+DPP-4. El riesgo de hipoglucemia con MET+SU es unas 6 veces mayor que con MET+TZD.

Metformina presenta más efectos adversos GI que las TZD, SU y DPP-4. Las combinaciones de MET+SU y MET+TZD presentan menos efectos GI que MET cuando la dosis utilizada es menor en la asociación que en la monoterapia. MET+SU presentan más efectos GI que SU+TZD.

Insuficiencia cardíaca: Las TZD se asocian a mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Cáncer: la evidencia no permite extraer conclusiones definitivas acerca del riesgo de cáncer en ninguna comparación de fármacos antidiabéticos.

Fracturas: las TZD, solas o en asociación, producen mayor riesgo de fractura (no de cadera) que MET o en combinación con SU.

Pancreatitis: un estudio observacional apunta a un mayor riesgo de pancreatitis con incretinas, la evidencia es de baja calidad, datos que requieren confirmación.

Acidosis láctica: No hay aumento de riesgo de acidosis láctica con MET frente a SU o MET+SU.

Coste: el coste es unas 5-7 veces mayor con MET+DPP-4 o MET-PIO vs MET+SU (glipizida o glimepirida o gliclazida).

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

Pregunta N° 7: ¿Cual es el tratamiento inicial del paciente diabético tipo 2 que no alcanza criterios de control glucemico/glicada adecuado?

Población: Pacientes con DM 2
Intervención: SU, Meg, DPP-4, TZD
Comparación: MET, MET+SU
Perspectiva: Sistema Sanitario

C1: Metformina+Sulfonilurea vs. Metformina (MET+SU vs. MET)
 C2: Metformina+Tiazolidindiona vs. Metformina (MET+TZD vs. MET)
 C3: Metformina+Meglitinida vs. Metformina (Meg METvs. MET)
 C4: Metformina+inhibidores de DPP-4 vs. Metformina (MET+DPP-4 vs. MET)
 C5: MET + TZD vs MET + SU
 C6: Metformina + DPP-4 vs Metformina + Sulfonilurea

Criterios		Juicio		Detalles del juicio							Evidencia disponible	Información adicional																																																																																					
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1	Baja	<table><tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th><th>C4</th><th>C5</th><th>C6</th></tr><tr><td>1. Mortalidad</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td></tr><tr><td>2. Mortalidad CV</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td></tr><tr><td>3. Morbilidad CV</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td></tr><tr><td>4. Nefropatía</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>B</td><td></td></tr><tr><td>5. HbA1c (%)</td><td>A</td><td>Mo</td><td>A</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td></tr><tr><td>6. Peso (Kg.)</td><td>A</td><td>Mo</td><td>A</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td></td></tr><tr><td>7. Hipoglucemia</td><td>Mo</td><td>B</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>A</td><td></td></tr><tr><td>8. EA Gastrointestinales</td><td>Mo</td><td></td><td>Mo</td><td>B</td><td>B</td><td>B</td></tr><tr><td>9. Insuficiencia cardiaca</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>B</td><td></td></tr><tr><td>10. Fracturas óseas</td><td></td><td></td><td>B</td><td></td><td>A</td><td></td></tr><tr><td>11. Pancreatitis</td><td></td><td></td><td></td><td>B</td><td></td><td></td></tr><tr><td>12. Cáncer de vejiga</td><td></td><td></td><td>B</td><td></td><td>B</td><td></td></tr></table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	1. Mortalidad	B	B	B	B	B	B	2. Mortalidad CV	B	B	B	B	B	B	3. Morbilidad CV	B	B	B	B	B	B	4. Nefropatía					B		5. HbA1c (%)	A	Mo	A	Mo	Mo	Mo	6. Peso (Kg.)	A	Mo	A	Mo	Mo		7. Hipoglucemia	Mo	B	Mo	Mo	A		8. EA Gastrointestinales	Mo		Mo	B	B	B	9. Insuficiencia cardiaca					B		10. Fracturas óseas			B		A		11. Pancreatitis				B			12. Cáncer de vejiga			B		B		Baja para variables de morbilidad. Moderada/alta para variables intermedias, HbA1c, peso e hipoglucemia.Evidencia muy indirecta con respecto a variables de morbi-mortalidad, procedente de ECA en monoterapia o de control glucémico intensivo vs. habitual	
		Desenlaces:	C1		C2	C3	C4	C5	C6																																																																																								
		1. Mortalidad	B		B	B	B	B	B																																																																																								
		2. Mortalidad CV	B		B	B	B	B	B																																																																																								
		3. Morbilidad CV	B		B	B	B	B	B																																																																																								
		4. Nefropatía						B																																																																																									
		5. HbA1c (%)	A		Mo	A	Mo	Mo	Mo																																																																																								
		6. Peso (Kg.)	A		Mo	A	Mo	Mo																																																																																									
		7. Hipoglucemia	Mo		B	Mo	Mo	A																																																																																									
		8. EA Gastrointestinales	Mo			Mo	B	B	B																																																																																								
		9. Insuficiencia cardiaca						B																																																																																									
		10. Fracturas óseas				B		A																																																																																									
		11. Pancreatitis					B																																																																																										
		12. Cáncer de vejiga				B		B																																																																																									
C2	Baja																																																																																																
C3	Baja																																																																																																
C4	Baja																																																																																																
C5	Baja																																																																																																
C6	Baja																																																																																																
A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja																																																																																																	

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?

C1	B>R
C2	B=R
C3	B>R
C4	B>R
C5	B=R
C6	B=R

B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes

B=R: Los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados

Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6
1. Mortalidad	*	*	*	*	*	*
2. Mortalidad CV	*	*	*	*	*	*
3. Morbilidad CV	*	*	*	*	*	*
4. Nefropatía					*	
5. HbA1c (%)	B-I/M	P-B	B-I	B-I/M	SE	SE
6. Peso (Kg.)	R-I/M	R-I/M	R-I/M	SE	R-I/M	P-B
7. Hipoglucemia	R-I/M	R-I/M	R-I/M	P-R	P-B	P-B
8. EA Gastrointestinales	R-I/M	P-R	P-R	P-R	SE	SE
9. Insuficiencia cardíaca		R-I/M	R-I/M			
10. Fracturas óseas		R-I/M	R-I/M			
11. Pancreatitis				R-I/M		R-I/M
12. Cáncer de vejiga		P-R		P-R		

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

*No hay datos suficientes para concluir decisiones sobre los beneficios y riesgos.

Los efectos y el balance sobre variables CV es desconocido. Los inconvenientes principales de la combinación MET+SU son el aumento de peso y la hipoglucemia. En contrapartida, no se han reportado riesgo de efectos adversos más graves pero poco frecuentes, como la pancreatitis o la insuficiencia cardíaca. Se aconseja una actitud prudente debido a que el perfil de efectos adversos de los nuevos fármacos como son los inhibidores de la DPP-4..

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 7.

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierto Parcialmente en desacuerdo		Es probable que EA como la hipoglucemia y el peso tengan significados diferentes para distintos pacientes.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo Parcialmente de acuerdo		Los costes son bajos solo en el caso de elegir una sulfonilurea; los costes con TDZ, inhibidores de la DPP-4 y análogos de la GLP-1 son elevados . Las evaluaciones económicas se han realizado en otros contextos (Reino Unido, Canadá), mostrando que la relación coste beneficio es favorable para MET+SU, debido sobre todo al bajo coste de adquisición de las SU. Es probable que las conclusiones de las evaluaciones económicas de los antidiabéticos de otros contextos sean extrapolables a nuestro medio, aunque podría considerarse evidencia indirecta.

Balance de las consecuencias:	
C1: Metformina+Sulfonilurea vs. Metformina (MET+SU vs. MET)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C2: Metformina+Tiazolidindiona vs. Metformina (MET+TZD vs. MET)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C3: Metformina+Meglitinida vs. Metformina (Meg METvs. MET)	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C4: Metformina+inhibidores de DPP-4 vs. Metformina (MET+DPP-4 vs. MET)	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C5: MET + TZD vs MET + SU	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C6: Metformina + DPP-4 vs Metformina + Sulfonilurea	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas

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

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. Los inconvenientes principales de la combinación MET+SU son el aumento de peso y la hipoglucemia. En contrapartida, existen más datos sobre su seguridad a largo plazo. El coste es bajo. Con los i-DPP-4 y análogos de GLP-1 se aconseja una actitud de prudencia debido a que el perfil de seguridad a largo plazo es desconocido. Es coste es alto. En los últimos 6 años el gasto en fármacos para la diabetes se ha duplicado en Osakidetza (de 21 millones de euros a 42), debido a un desplazamiento de la prescripción hacia fármacos nuevos; el número de dosis diarias definidas dispensadas se ha mantenido constante.

Recomendación:	
C1: Metformina+Sulfonilurea vs. Metformina (MET+SU vs. MET)	Se sugiere considerar la opción.
C2: Metformina+Tiazolidindiona vs. Metformina (MET+TZD vs. MET)	Se sugiere no considerar la opción.
C3: Metformina+Meglitinida vs. Metformina (Meg METvs. MET)	Se sugiere no considerar la opción.
C4: Metformina+inhibidores de DPP-4 vs. Metformina (MET+DPP-4 vs. MET)	Se sugiere considerar la opción.
C5: MET + TZD vs MET + SU	Se sugiere no considerar la opción.
C6: Metformina + DPP-4 vs Metformina + Sulfonilurea	Se sugiere no considerar la opción.

Redacción de la recomendación:

Se sugiere añadir una sulfonilurea como biterapia cuando el control sea insuficiente con metformina.

Se sugiere añadir un inhibidor de DPP-4 o pioglitazona en lugar de una sulfonilurea si la persona tiene riesgo de padecer hipoglucemia con consecuencias importantes (por ejemplo, personas mayores, pacientes que trabajan en alturas o con maquinaria pesada) o en personas con determinadas circunstancias sociales (viven solos) o cuando la sulfonilurea no se tolera o está contraindicada.

Los inhibidores de la DPP-4 son preferibles a pioglitazona cuando el aumento de peso es problemático. Pioglitazona está contraindicada en personas con insuficiencia cardíaca; tampoco debe usarse en pacientes con alto riesgo de fractura ósea.

En pacientes que están tratados con sulfonilurea en monoterapia y no pueden tomar metformina, se puede añadir un inhibidor de DPP-4 o pioglitazona.

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

En ausencia de datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo y, teniendo en cuenta la vía de administración y su coste elevado, se sugiere restringir el uso de los análogos de la GLP-1 en biterapia a pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m², cuando las demás opciones están contraindicadas, no se han tolerado o no han sido eficaces.

Consideraciones prácticas:

- i-DPP-4: Se recomienda mantener el tratamiento con el inhibidor de la DPP-4 o pioglitazona solo si la persona presenta una respuesta metabólica beneficiosa (al menos 0,5% de disminución de HbA1c en 6 meses).
- GLP-1: Se recomienda supervisar la respuesta y mantener el tratamiento con análogos de 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.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: 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.

Las preferencias de los pacientes han de ser consideradas.

Las consideraciones acerca del coste son determinantes a la hora de elegir las sulfonilureas como primera opción para la terapia añadida a metformina.

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

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 7.

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, aunque la presión de la industria farmacéutica puede ser una barrera importante para implementar las recomendaciones. El uso de los nuevos fármacos, especialmente de i-DPP-4 y de análogos de GLP-1 está aumentando con rapidez en nuestro medio.

Evaluación y prioridades de investigación: Se requieren ECA con resultados de morbi-mortalidad para las distintas opciones de biterapia. 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)	1 hypoglycemic agents.mp. or exp Hypoglycemic Agents/ 2 metformin.mp. or exp Metformin/ 3 exp Sulfonylurea Compounds/ 4 sulfonylurea*.mp. 5 (glibenclamid* or glybenclamid* or glimepirid* or glicazid*).mp. 6 glyburide.mp. or exp Glyburide/ 7 or/3-6 8 (nateglinide or repaglinide or metiglinide* or glinide*).mp. 9 exp "Dipeptidyl-Peptidases and Tripeptidyl-Peptidases"/ 10 (dipeptidyl?peptidase or (dipeptidyl adj2 peptidase)).mp 11 (sitagliptin* or vildagliptin* or alogliptin* or saxagliptin* or gliptin*).mp. 12 or/9-11 13 exp Glucagon-Like Peptide 1/ 14 (exenatid* or liraglutid* or lixisenatid*).mp 15 13 or 14 16 exp Insulin/ 17 insulin*.mp. 18 (aspart or glargin* or lantus or detemir or lispro or lyspro or glulisin* or apidra or (insulin adj2 nph)).mp. 19 or/16-18 20 exp Diabetes Mellitus, Type 2/ 21 (diabetes adj3 "2").mp. 22 20 or 21 23 1 or 2 or 7 or 8 or 12 or 15 or 19 24 22 and 23 25 limit 24 to "therapy (maximizes specificity)" Para la búsqueda de ECA o RS con resultados de morbilidad: 26. exp Cardiovascular Diseases/ or exp Cerebrovascular Disorders// 27 exp Kidney Diseases/ 28 26 or 27 29 limit 24 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 30 28 and 29	2009-2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane	Adaptada	

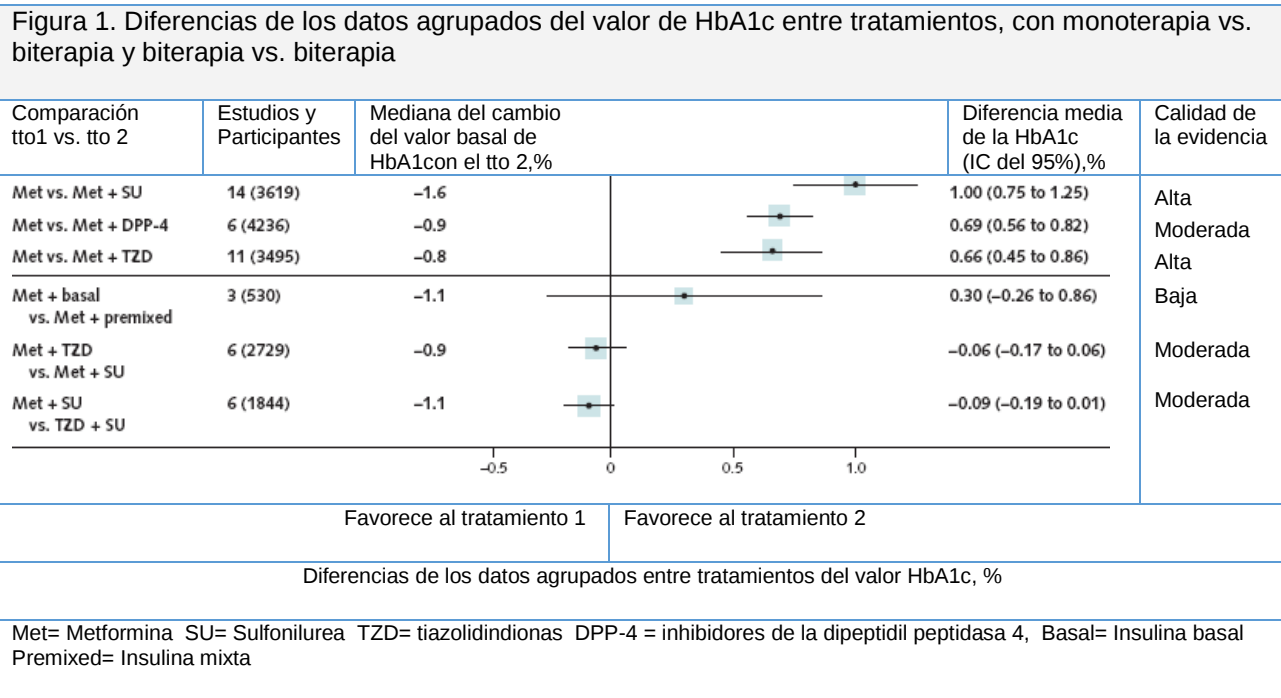
(Willey)		
----------	--	--

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Bennet, 2011	No

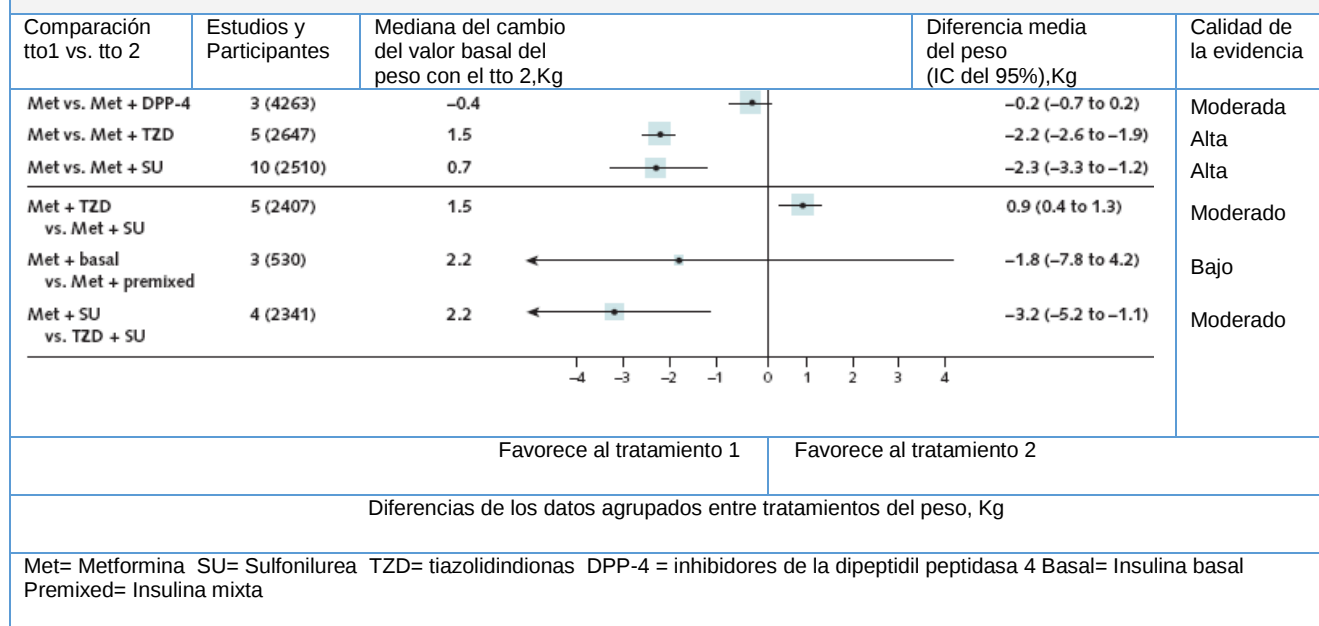
Anexo III. Forest Plot.

Variable: HbA1c



Variable: Peso

Figura 2 Diferencias de los datos agrupados del peso entre tratamientos, con monoterapia vs. biterapia y biterapia vs. biterapia



Variable: Riesgo de hipoglucemia leve a moderada

Figura 3. Probabilidades de los datos agrupados de hipoglucemia leve o moderada entre tratamientos, con Monoterapia vs. Biterapia y Biterapia vs. Biterapia

Comparación tto 1 contra tto 2	Tratamiento 1		Tratamiento 2		Odds Ratio (IC del 95%)	Calidad de la Evidencia
	Casos	Personas	Casos	Personas		
Met vs. Met + DPP-4	9	604	12	844	0.90 (0.40 to 2.40)	Moderada
Met vs. Met + TZD	34	1543	51	1530	1.60 (1.00 to 2.40)	Moderada
Met vs. Met + Meg	5	283	12	276	2.70 (1.00 to 7.70)	Baja
Met + TZD vs. Met + SU	32	853	198	816	5.80 (4.30 to 7.70)	Alta

0.5 1 2 5

Favorece al tratamiento 2 Favorece al tratamiento 1

Odds-Ratio (IC 95%) de los datos agrupados de hipoglucemia leve o moderada

Met= Metformina SU= Sulfonilurea Meg= Meglitinidas TZD= tiazolidindionas DPP-4 = inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Metanálisis de Phung: terapia añadida a metformina

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010;303(14):1410-8.

Table 2. Results of Traditional Meta-analysis Comparing Noninsulin Antidiabetic Drugs With Placebo on Change in HbA_{1c}, HbA_{1c} Goal Achieved, Change in Body Weight, and Overall Hypoglycemia

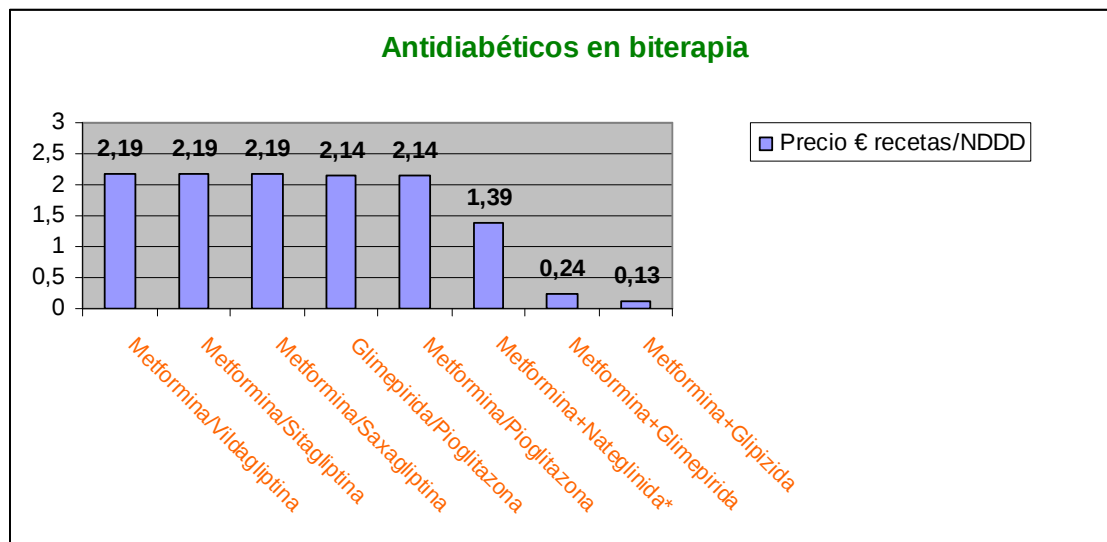
Group vs Placebo	% Change in HbA _{1c}		HbA _{1c} Goal Achieved		Change in Body Weight, kg		Overall Hypoglycemia	
	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)	No. of Trials	WMD (95%CI)	No. of Trials	RR (95%CI)
All drugs	20	-0.79 (-0.90 to -0.68) ^a	10	2.56 (1.99 to 3.28) ^b	12	0.14 (-1.37 to 1.65) ^a	19	1.43 (0.89 to 2.30)
Sulfonylureas	3	-0.79 (-1.15 to -0.43) ^a	1	3.38 (2.02 to 5.83)	2	1.99 (0.86 to 3.12)	3	2.63 (0.76 to 9.13) ^a
Glinides	2	-0.71 (-1.24 to -0.18)	1	3.20 (1.47 to 7.58)	2	0.91 (0.35 to 1.46)	2	7.92 (1.45 to 43.21)
Thiazolidinediones	3	-1.00 (-1.62 to -0.38) ^b	1	1.69 (1.24 to 2.33)	1	2.30 (1.70 to 2.90)	2	2.04 (0.50 to 8.23)
AGIs	2	-0.65 (-1.11 to -0.19)	0	NA	1	-1.80 (-2.83 to -0.77)	2	0.60 (0.08 to 4.55)
DPP-4 inhibitors	8	-0.79 (-0.94 to -0.63) ^b	6	2.44 (1.78 to 3.33) ^b	4	-0.09 (-0.47 to 0.30) ^b	8	0.67 (0.30 to 1.50)
GLP-1 analogs	2	-0.99 (-1.19 to -0.78)	1	3.96 (2.37 to 6.79)	2	-1.76 (-2.90 to -0.62)	2	0.94 (0.42 to 2.12)

Abbreviations: AGIs, α -glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; NA, not applicable; RR, relative risk; WMD, weighted mean difference.

^a $P \geq 75\%$.

^b $P = 50\%-75\%$.

Anexo IV. Costes.



Anexo V. Bibliografía.

1. 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.
2. 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.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *CADTH*. 2010;4(2):i-224.
4. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;303(14):1410-8. Epub 2010/04/15.
5. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*. 2011;154(9):602-13. Epub 2011/03/16.
6. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(9):810-20. Epub 2012/04/11.
7. Boussageon 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.
8. 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.
9. 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).
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1a).
11. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(10):1180-8. Epub 2007/09/13.

12. 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.
13. 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.
14. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. Epub 1998/09/22.
15. 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.
16. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2010;362(16):1463-76. Epub 2010/03/17.
17. 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.
18. 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.
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.
21. 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.
22. Duckworth W, Abaira 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.
23. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.