

PREGUNTA 14

¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de personas con diabetes y mal control glucémico?

Javier Mediavilla Bravo

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva. Con el tiempo se va a producir un paulatino deterioro de las células β pancreáticas, lo que dará lugar a que la mayoría de los pacientes necesite la combinación de varios fármacos para obtener los objetivos glucémicos¹.

El uso inicial de combinaciones con dosis submáximas de fármacos antihiper glucemiantes produce un mejor control de la glucemia y menos efectos secundarios en comparación con la monoterapia en dosis máxima².

La evidencia para evaluar los resultados de mortalidad total y cardiovascular, eventos cardiovasculares y complicaciones microvasculares para la mayor parte de las combinaciones es insuficiente, y no se pueden extraer conclusiones sobre cuál es la combinación de fármacos con resultados más favorables en términos de morbilidad. La calidad de la evidencia es baja^{3,4}.

Las distintas combinaciones de fármacos antidiabéticos con metformina producen reducciones de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) mayores que el tratamiento con metformina sola, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre cualquiera de los tratamientos. Las estimaciones del efecto sobre el descenso de HbA_{1c} varían del $-0,64$ % (intervalo de confianza del 95 %: $-0,92$ a $-0,38$) para las meglitinidas al $-1,04$ % (intervalo de confianza del 95 %: $-1,30$ a $-0,78$) para las insulinas bifásicas^{4,5}.

Sulfonilureas, meglitinidas, glitazonas e insulinas se asociaron con aumentos estadísticamente significativos en el peso corporal que van desde 1,8 hasta 3,1 kg en relación con la metformina sola. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y los inhibidores de las α -glucosidasas no afectan al peso corporal. Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) ($-1,7$ kg) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) hacen descender el peso.

Existen en la literatura umbrales variables para el cambio de peso mínimo que puede considerarse clínicamente significativo; estos oscilan entre una pérdida del 5 y del 10 % del peso corporal. Las diferencias observadas en el peso con las distintas combinaciones son, probablemente, modestas en la mayor parte de los pacientes. Rara vez llegan a pérdidas del 5 %^{4,6}.

Los secretagogos y la insulina se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemias frente a placebo, mientras que no lo hacen las glitazonas, los iDPP-4, los arGLP-1 y los iSGLT-2. La prevalencia de hipoglucemias graves varía mucho según los estudios, y se observan raramente con todas las clases de fármacos, incluyendo secretagogos e insulina^{4,6}.

Existen pocos estudios que comparen los efectos adversos entre las diversas combinaciones de antidiabéticos orales. Varios estudios observacionales han sugerido que las sulfonilureas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y muerte en comparación con la metformina. No queda claro si estos resultados son atribuibles a los efectos cardioprotectores de la metformina, cardiotoxicidad de las sulfonilureas o ajuste insuficiente de factores de confusión conocidos o desconocidos^{4,7}. Existen algunas evidencias de que las glitazonas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas y cáncer de vejiga (pioglitazona)^{4,8}. Se necesitan más estudios para aclarar la posible asociación entre pancreatitis e incretinas^{4,9}.

La combinación de metformina + sulfonilureas y la de metformina + pioglitazona presentan costes y una relación coste/utilidad similares, pero la combinación de metformina con pioglitazona muestra una mejor relación calidad-precio¹⁰.

La American Diabetes Association (ADA) aconseja intensificar el tratamiento mediante la combinación de dos fármacos cuando en un período aproximado

de tres meses no se alcanzan los objetivos de HbA_{1c} con monoterapia. Los fármacos que se han de combinar con metformina pueden ser uno de los siguientes: sulfonilureas, glitazonas, iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 e insulina. La elección de uno de ellos en particular vendrá marcada por las características del paciente, los distintos fármacos y la enfermedad¹¹. Por su parte, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹² recientemente editada, se recomienda prescribir como primera intensificación en caso de no conseguir los objetivos individuales de HbA_{1c} del 7 % (partiendo de HbA_{1c} > 7,5 %) los i-DPP4, sulfonilureas, pioglitazona o i-SGLT2.

Recientemente el estudio de seguridad cardiovascular realizado con empaglifozina (EMPA-REG)¹² en pacientes DM2 con alto riesgo cardiovascular (haber sufrido un evento cardiovascular o arteriopatía periférica) y tras 3,1 años de seguimiento se obtuvo una disminución del objetivo primario conjunto (muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal) en el grupo intervención con empaglifozina, HR: de 0,86 (IC 95 % 0,74- 0,99; p: 0,04).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Los tratamientos de combinación tienen un efecto aditivo y reducen la HbA _{1c} más que la monoterapia
1+	Los datos sobre las comparaciones de las diferentes combinaciones de antidiabéticos no son concluyentes debido a la diversidad metodológica y al número insuficiente de ensayos clínicos aleatorizados
1+	La adición al tratamiento con metformina del resto de hipoglucemiantes se asocia a reducciones similares de los valores de HbA _{1c} , aunque difieren respecto a su actuación frente al peso y el riesgo de hipoglucemia
1+	El mayor aumento de peso se produce con la combinación de metformina con secretagogos, glitazonas e insulina, mientras que la mayor tasa de hipoglucemias se produce con la combinación de metformina más insulina, metiglinidas o sulfonilureas
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la mayoría de los casos, los i-DPP4, las sulfonilureas o la pioglitazona deberían añadirse a la metformina cuando el control glucémico no sea adecuado en monoterapia
A	En pacientes que han padecido ECV o de alto RCV con FG > 30 ml/min se recomienda preferentemente añadir empaglifozina al tratamiento con metformina y/u otro fármaco antidiabético
B	Cuando el control glucémico no es adecuado en monoterapia se debe añadir un segundo fármaco
B	En caso de intolerancia a la metformina, la pioglitazona o las sulfonilureas, se puede utilizar cualquier otro antidiabético

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Chronic Copnditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 1):S1-212.
3. 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. Ann Intern Med 2011;154(9):602-13.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second- and third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes: update. CADTH Optimal Use Report, n.º 3.1. 2013. Disponible en: URL: <http://www.cadth.ca/en/products/optimal-use/>

- diabetes-month/second-and-third-line-therapy [último acceso: febrero de 2015].
5. 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;303:1410-8.
 6. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):457-66.
 7. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157(9):601-10.
 8. 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.
 9. Meler JJ, Nauck MA. Risk of pancreatitis in patients treated with incretin-based therapies. *Diabetologia* 2014;57:1320-4.
 10. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults draft for consultation. 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-inconsultation/resources/type-2-diabetes-guideline-consultation> [último acceso: febrero de 2015].
 11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S41-8.
 12. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management .NICE guidelines [NG28]. December 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: enero 2016].
 13. Zinman B1, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117–2128.