

8. Control glucémico

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuáles son las cifras objetivo de HbA_{1c}?
- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes con diabetes que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado en caso de fracaso de la terapia inicial?
- ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico?
- ¿Qué estrategias de combinación de fármacos son recomendables en el tratamiento de pacientes con diabetes con mal control glucémico tras la utilización de doble terapia oral (triple terapia oral vs. insulina)?
- ¿Se debe continuar el tratamiento con antidiabéticos orales en pacientes en los que se inicia el tratamiento con insulina?
- ¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?
- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los análogos de insulina frente a las insulinas convencionales en pacientes con DM 2 que requieren insulina?

8.1. Control glucémico con antidiabéticos orales (ADO)

8.1.1. Cifras objetivo de HbA_{1c}

La incidencia de complicaciones clínicas de la diabetes, especialmente las microvasculares, está relacionada con los niveles basales de HbA_{1c}. El estudio observacional UKPDS 35 (104) valoró el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en función de los niveles de HbA_{1c} a lo largo del tiempo, ajustando por potenciales factores de confusión. Cada reducción del 1% de HbA_{1c} se asoció a disminuciones del riesgo del 21% para cualquier problema relacionado con la diabetes, 21% para muertes relacionadas con la diabetes, 14% para IAM, y 37% para complicaciones microvasculares. El riesgo más bajo lo presentaron aquellos con valores de HbA_{1c} más cerca de la normalidad (<6,0%). Los resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos de cohorte realizado en pacientes con DM 2 (105) concluyeron que, por cada 1% de incremento en la HbA_{1c}, el riesgo cardiovascular se incrementaba en un 18% [RR 1,18 (IC 95%: 1,10-1,26)].

Estudios de
cohorte
2++

Por otro lado, el ensayo clínico UKPDS 33 de 10 años de duración demostró que, en pacientes con DM 2, la terapia intensiva reducía las complicaciones producidas por la diabetes (106). Los niveles de HbA_{1c} fueron del 7% en el grupo asignado al tratamiento intensivo y del 7,9% en el grupo control. El tratamiento intensivo se asoció a una reducción del 12% en la variable agregada que incluía muerte relacionada con diabetes, complicaciones macrovasculares y microvasculares. Es de destacar que este efecto se debió fundamentalmente a la reducción en las complicaciones microvasculares, [RR 0,75 (IC 95%: 0,60-0,93)] y, más en concreto, a la reducción de la fotocoagulación. Asimismo, se observó una tendencia no significativa en la disminución de otros eventos, como IAM o amputaciones. El principal efecto adverso observado fue el importante incremento de episodios de hipoglucemia grave; éste es uno de los motivos que hace que los objetivos glucémicos deban individualizarse. Sólo el 50% de los pacientes asignados al tratamiento intensivo lograron cifras por debajo del 7%.

ECA
1+

Por lo tanto, las cifras objetivo de HbA_{1c} tienen que tener en cuenta los beneficios del control estricto frente al riesgo de hipoglucemia, y los inconvenientes del tratamiento para el paciente y su familia. Las guías consultadas coinciden en señalar objetivos glucémicos entre 6,5% y 7,5% de HbA_{1c}, basándose fundamentalmente en los estudios citados. Recientemente se ha publicado una revisión sobre esta cuestión en las principales GPC sobre diabetes (107). Los autores concluyen que unas cifras objetivo menores del 7% de HbA_{1c} son razonables para muchos pacientes, aunque no para todos. El objetivo para el nivel de HbA_{1c} debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo para complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes. Los objetivos de tratamiento deberían estar basados en una discusión con el paciente sobre las ventajas y los riesgos de los niveles específicos del control glucémico. En general, se recomiendan cifras inferiores de HbA_{1c} en pacientes con microalbuminuria en el contexto de una intervención multifactorial para la reducción del riesgo cardiovascular (108). Asimismo pueden ser apropiados objetivos menos estrictos en pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos, con comorbilidad o con historia previa de hipoglucemias (2).

GPC y ECA
1+

Recientemente, el ensayo ACCORD ha comparado un control glucémico estricto (HbA_{1c} <6% con fármacos orales y, en caso necesario, insulina) frente a un control menos estricto (HbA_{1c} 7%-7,9%) en pacientes con DM 2 de muchos años de evolución (promedio de 10 años) y dos factores de riesgo, o diabéticos con enfermedad cardiovascular. El ensayo se interrumpió prematuramente debido a una mayor mortalidad en el grupo asignado al control glucémico estricto (109).

Por otro lado es importante tener en cuenta que la evaluación de distintos estudios realizados en diferentes países, y en nuestro medio (8), muestran que el control glucémico de los pacientes con DM 2 sigue siendo deficiente a pesar de los avances en los tratamientos. Estos datos, junto con los hallazgos del UKPDS 33, han llevado a que algunos autores (110) aboguen por unos objetivos más realistas e individualizados en función de las características de los pacientes, tanto para el control glucémico como para otros factores de riesgo.

Estudios
transversales
3

Resumen de evidencia

2++	La incidencia de complicaciones clínicas en pacientes con DM 2 depende de los niveles basales de HbA _{1c} . Se estima que por cada 1% de incremento en la HbA _{1c} el riesgo cardiovascular se incrementa en un 18% (105).
1+	En el ensayo clínico UKPDS 33 (106), la terapia intensiva se asoció a una reducción significativa del 12% de complicaciones microvasculares (sobre todo a expensas de la disminución de la necesidad de fotocoagulación con láser). El objetivo de lograr una HbA _{1c} del 7% se consiguió en el 50% de los casos a costa de una mayor incidencia de hipoglucemias.
4	Las guías consultadas coinciden en señalar objetivos de HbA _{1c} inferiores al 7% como orientativos (107). Se recomienda un control más estricto para personas con riesgo cardiovascular elevado (79) o microalbuminuria (108).
1+	En pacientes con diabetes de muchos años de evolución y con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares, el control de HbA _{1c} <6% produjo un aumento de la mortalidad en comparación con objetivos de 7%-7,9% (109).

Recomendaciones

D	En general, se recomiendan unas cifras objetivo orientativas menores del 7% de HbA _{1c} . No obstante, el objetivo debería estar basado en la evaluación individualizada del riesgo de complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes. Se recomienda un control más estricto para las personas con microalbuminuria en el contexto de una intervención multifactorial para la reducción del RCV. Asimismo, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos en pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos e individuos con condiciones de comorbilidad, con historia previa de hipoglucemias o en pacientes con diabetes de larga evolución.
---	--

8.1.2. Tratamiento inicial con monoterapia

Si tras un periodo de al menos tres a seis meses con tratamiento no farmacológico no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico. Los tratamientos hipoglucemiantes deberían prescribirse en monoterapia con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, utilizando como medida la HbA_{1c}.

Opinión de expertos
4

Metformina es el fármaco recomendado como primera elección por la GPC NICE (79).

RS de ECA
1+

Metformina ha demostrado ser tan eficaz en la reducción de la glucemia/HbA_{1c} como otros antidiabéticos orales, con disminuciones entre el 1%-2% de la HbA_{1c} (111; 112). Es el tratamiento de elección para diabéticos con sobrepeso u obesidad.

Según resultados del UKPDS 34 (113), los pacientes con sobrepeso u obesos en tratamiento intensivo con metformina presentaron una reducción significativa del riesgo del 32% en el resultado combinado de eventos relacionados con las diabetes (muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, infarto de miocardio fatal o no fatal, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación de al menos un dedo, hemorragia vítrea, retinopatía que requería fotocoagulación, ceguera en un ojo o extracción de cataratas) y una reducción significativa de mortalidad total y atribuible a la diabetes.

ECA
1+

Además, en comparación con sulfonilureas e insulina, el tratamiento con metformina produce pérdida de peso (~1-5 kg) sin aumentar el riesgo de hipoglucemia (111; 113).

RS de ECA
1+

En estudios retrospectivos recientes, metformina consiguió reducciones similares de HbA_{1c} en pacientes obesos y no obesos (114; 115). Según sus autores, estos hallazgos sugieren que metformina es una opción válida como terapia inicial en diabéticos tipo 2 no obesos.

Estudios de cohorte
2+

La dosis óptima en la mayor parte de pacientes está alrededor de 2.000 mg/día (116).

ECA
1+

Los efectos adversos más comunes de metformina son los gastrointestinales (dolor abdominal, náusea y diarrea), que pueden presentarse entre el 2%-63% de los casos frente 0%-32% con sulfonilureas de segunda generación y 0%-36% con glitazonas (111). Estos síntomas pueden ser atenuados con el consumo de alimentos y con la titulación lenta de la dosis. En menos del 5% de los pacientes es necesario retirar el fármaco (117).

La acidosis láctica es otro efecto adverso importante y grave que ha sido estudiado recientemente en una RS (118), sin que se haya objetivado un exceso de casos en el grupo tratado con metformina. La incidencia de la acidosis láctica en el grupo con metformina fue de 6,3 casos por cada 100.000 pacientes/año frente a 7,8 casos en el grupo sin ella.

RS de ECA
1+

Sin embargo, la RS incluye un número insuficiente de pacientes con insuficiencia renal o hepática, lo que hace difícil evaluar el riesgo en estos grupos. De acuerdo a la ficha técnica, el uso de metformina está contraindicado en pacientes con niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres. No se ha evaluado la seguridad de metformina en pacientes con insuficiencia renal grave, con aclaramientos de creatinina inferior a 30 ml/min.

Los insulínsecretagogos (sulfonilureas y glinidas) actúan estimulando la liberación de insulina por las células beta del páncreas, por lo que se requiere cierta reserva insulínica. Son eficaces en la reducción de HbA_{1c}.

Las sulfonilureas se mostraron eficaces en la reducción de la morbilidad relacionada con la diabetes y en la microangiopatía (106), mientras que las glinidas no cuentan con estudios sobre morbimortalidad (119).

ECA
1+

Las sulfonilureas deberían considerarse una alternativa de tratamiento de primera línea cuando metformina no se tolera o está contraindicada, o en personas que no tengan sobrepeso. Las sulfonilureas y glinidas producen aumento de peso y aumento del riesgo de hipoglucemias.

RS de ECA
1+

Como primera opción se debería elegir una sulfonilurea, ya que, aunque no sean claramente superiores a los nuevos ADO en control glucémico, existe mucha mayor experiencia de uso, han demostrado su eficacia en ECA de larga duración y tienen un coste muy inferior (111).

Entre las sulfonilureas, glibenclamida, gliclazida y glimepirida son las más utilizadas en nuestro país (120). Glibenclamida es la más potente del grupo y tiene un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemias (111).

Gliclazida y glimepirida podrían ser útiles en ancianos o cuando existe insuficiencia renal leve-moderada, por el menor riesgo de hipoglucemias graves (120); además, las sulfonilureas de toma única diaria (gliclazida y glimepirida) pueden ser útiles cuando se sospechen problemas con el cumplimiento terapéutico (79; 120).

GPC, Opinión de expertos
4

Las glinidas (repaglinida y nateglinida) tienen un inicio rápido de acción y corta duración en su actividad; se aconseja su toma poco antes de cada comida principal.

Estos fármacos pueden tener un papel en el control de la glucemia en pacientes con modelos diarios no rutinarios (pacientes con comidas irregulares o que omitan algunas comidas) (79).

Opinión de Expertos
4

Su eficacia ha sido evaluada en una reciente RS Cochrane. Repaglinida disminuye entre un 0,1-2,1% la HbA_{1c} frente a placebo, mientras que nateglinida lo hace entre un 0,2% y 0,6%. Repaglinida reduce más la HbA_{1c} que nateglinida. En comparación con metformina, repaglinida consigue una disminución similar de HbA_{1c}, pero con un aumento de peso mayor (hasta 3 kg en tres meses) (121).

RS de ECA
1+

Repaglinida, comparada con sulfonilureas, presenta una frecuencia similar de hipoglucemias, aunque menos graves en algunos subgrupos, como ancianos o personas que omiten alguna comida (111).

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosea y miglitol) inhiben de forma competitiva y reversible las alfa-glucosidasas de las microvellosidades intestinales, retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial. Acarbosea disminuye la HbA_{1c} en relación a placebo en un -0,8% (IC 95%: -0,9 a -0,7) (122).

RS de ECA
1+
ECA
1+

En comparación con las sulfonilureas, las alfa-glucosidasas son inferiores en lo que respecta al control de la glucemia y producen efectos adversos con mayor frecuencia. Dosis superiores a 50 mg tres veces al día de acarbosea no producen efectos adicionales sobre la HbA_{1c} y aumentan los efectos adversos, principalmente de origen gastrointestinal (flatulencia en el 30%-60% de los

casos y diarrea) con el consiguiente abandono del tratamiento. En el estudio UKPDS (123), la tasa de abandonos fue del 58% con acarbosa frente al 39% con placebo.

En los últimos años se han comercializado las tiazolidindionas o glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona). Su principal mecanismo de acción consiste en incrementar la captación y uso de la glucosa en los tejidos, básicamente en músculo y tejido graso sin estimular la secreción de insulina.

RS de ECA
1++

En dos RS Cochrane, pioglitazona (124) y rosiglitazona (125) se mostraron eficaces en la mejora del control glucémico (HbA_{1c}), pero sin datos suficientes sobre morbilidad. La eficacia de ambas glitazonas en la disminución de HbA_{1c} es similar a la de otros antidiabéticos (111; 112).

RS de ECA
1+

Recientemente se ha cuestionado la seguridad cardiovascular de las glitazonas. Se han publicado varias RS que describen los efectos desfavorables de rosiglitazona (126-128) y pioglitazona (129).

Sobre rosiglitazona existe consistencia entre las RS en señalar un aumento significativo del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca [RR 2,09 (IC 95%: 1,52-2,88)] (127; 128), IAM [RR 1,42 (IC 95%: 1,06-1,91)] (126; 128), sin aumento de la mortalidad total (128).

Pioglitazona ha sido evaluada en dos RS recientes (127; 129). Ambas son consistentes en mostrar el aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca, RR 1,41 (129). Respecto a otros eventos cardiovasculares, la evidencia es más controvertida.

La segunda RS incluye estudios en prevención primaria y secundaria (pacientes con cardiopatía isquémica) realizados con pioglitazona y halla una disminución del riesgo en un resultado combinado de muerte, ACV e IAM [RR 0,82 (IC 95%: 0,72-0,94)] (129). El peso determinante en estos hallazgos corresponde al estudio Proactive (130) realizado en pacientes con enfermedad isquémica cardiovascular sin insuficiencia cardiaca. En dicho estudio no hubo diferencias favorables a pioglitazona en la variable principal, aunque sí en la variable compuesta utilizada en la RS, por lo que se requiere cautela en la interpretación de estos hallazgos (131).

Estos resultados se recogen en una nota de seguridad de la Agencia Española del Medicamento (132).

El uso de glitazonas se acompaña de un aumento de riesgo de fracturas en mujeres. Según los análisis realizados por el fabricante (130), el uso de pioglitazona comporta un exceso de fracturas de 0,8 casos/anuales por cada 100 mujeres en tratamiento. Este exceso es similar al observado para rosiglitazona en el estudio ADOPT (133). La mayoría de las fracturas se presentaron en las extremidades. Se desconoce el mecanismo.

ECA
1+

Estos datos aparecen recogidos en sendas alertas farmacológicas de la FDA (134) y de la Agencia Española del Medicamento (135).

El efecto incretina es el aumento de la secreción de insulina estimulada por el aumento de glucosa, a través de péptidos intestinales. El sistema incretina se compone de dos péptidos, el GLP-1 (glucagon-like peptide 1) y GIP (glucosa-dependent insulinotropic polypeptide). Las incretinas son inactivadas rápidamente por el enzima DPP4 (dipeptidil peptidasa 4). Recientemente se han desarrollado fármacos análogos a los receptores GLP-1 (exenatida) que interactúan con el receptor del GLP-1 y tienen resistencia a ser degradados por el enzima DPP4. Estos fármacos requieren administración parenteral. Exenatida y liraglutide se pueden administrar una o dos veces al día por vía subcutánea e incluso una vez a la semana (exenatida).

Otro grupo de fármacos lo constituyen los inhibidores de la DPP4, que se administran por vía oral (sitagliptina, vildagliptina y otros).

Una reciente RS (119) ha analizado los 29 ECA que comparaban la adición de estos nuevos grupos de fármacos frente a placebo, mostrando una reducción de la HbA_{1c} de 0,97% (IC 95%: 0,81-1,13) para los análogos de la GLP-1 y de 0,74% (IC 95%: 0,62-0,85) para los inhibidores de la DPP4, por lo que no son inferiores a otros hipoglucemiantes. Los análogos de la GLP-1 producen pérdida de peso (1,4 kg y 4,8 kg frente a placebo e insulina, respectivamente), mientras que los inhibidores de la DPP4 no tienen efecto sobre el peso. Los análogos de la GLP-1 tienen efectos adversos gastrointestinales (RR 2,9 para náuseas y 3,2 para vómitos). Los inhibidores de la DPP4 presentan un mayor riesgo de infección (RR de 1,2 para nasofaringitis y 1,5 para infección urinaria) y de cefaleas. La mayoría de los ECA tiene una duración máxima de 30 semanas, por lo que la seguridad a largo plazo no se ha evaluado todavía.

Resumen de evidencia

1++	Metformina, sulfonilureas de segunda generación, repaglinida y glitazonas presentan una eficacia similar en cuanto a la reducción de HbA _{1c} (nateglinida y los inhibidores de alfa-glucosidasas parecen ser menos eficaces) (111; 112).
1 +	En diabéticos obesos, el tratamiento con metformina, comparado con la terapia convencional (sulfonilureas o insulina), reduce el riesgo para cualquier evento relacionado con la diabetes (113).
2+	El control glucémico conseguido con metformina, medido como reducción de la HbA _{1c} , en pacientes no obesos es similar al de los obesos (114; 115).
1++	El tratamiento con metformina produce una mayor reducción de peso que las glitazonas o sulfonilureas, pero con una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (111).
1+	Metformina no ha demostrado un aumento de acidosis láctica en la población general diabética, aunque faltan datos para poder extender con seguridad esta información a los pacientes con insuficiencia renal o hepática (118).

1++	Las sulfonilureas producen más hipoglucemias que metformina o glitazonas (111).
1++	Glibenclamida tiene un riesgo más elevado de hipoglucemias que el resto de sulfonilureas (111).
1+	La incidencia de hipoglucemias con repaglinida y sulfonilureas es similar, aunque repaglinida produce hipoglucemias menos graves en ancianos y pacientes que omiten alguna comida (111).
1+	Acarbosa produce con frecuencia efectos adversos gastrointestinales que pueden llegar a causar el abandono del tratamiento (123).
1+	Pioglitazona y rosiglitazona aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca tanto a dosis altas como bajas (127-129).
1+	Rosiglitazona aumenta el riesgo de infarto de miocardio (126; 128).
1++	La terapia con incretinas es eficaz en la mejora del control glucémico medido como disminución de la HbA _{1c} (119). Los análogos de la GLP-1 producen pérdida de peso, mientras que los inhibidores de la DPP4 no tienen efecto sobre el peso. Los análogos de la GLP-1 tienen efectos adversos gastrointestinales frecuentes. Los inhibidores de la DPP4 tienen un mayor riesgo de infección (nasofaringitis, infección urinaria) y de cefaleas. Faltan datos de seguridad a largo plazo.

Recomendaciones

D	Si después de tres-seis meses de tratamiento con medidas no farmacológicas no se consiguen las cifras objetivo, se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico.
D	Los tratamientos hipoglucemiantes deberían prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, utilizando como medida la HbA _{1c} .
A	Metformina es el fármaco de elección en personas con sobrepeso u obesidad (IMC $\times 25,0$ kg/m ²).
B	Metformina es también una opción de primera línea para las personas sin sobrepeso.
C	Metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres).
A	Las sulfonilureas deberían considerarse como tratamiento inicial cuando metformina no se tolera o está contraindicada, y puede considerarse su uso en personas sin sobrepeso.
D ^{GPC}	Una sulfonilurea de toma única diaria puede ser útil cuando se sospeche un problema de incumplimiento terapéutico.
B	Las glinidas pueden tener un papel en la mejora del control glucémico en pacientes con modelos diarios no rutinarios (comidas no regulares u omitidas).

B	Acarbosa puede considerarse una terapia alternativa cuando existe intolerancia o contraindicación al resto de ADO.
B	Las glitazonas no deberían utilizarse como fármacos de primera elección.
B	En caso de considerar necesario el uso de una glitazona, se recomienda seleccionar pioglitazona por su perfil de seguridad más favorable.
⊗	Se requieren ensayos adicionales con variables de morbimortalidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con incretinas en la DM 2.

8.1.3. Terapia asociada tras el fracaso de la monoterapia inicial

En el estudio UKPDS 49, tres años después del diagnóstico de DM 2, aproximadamente el 50% de los pacientes necesitaban más de un antidiabético oral para mantener una HbA_{1c} inferior a 7%, porcentaje que aumenta al 75% a los nueve años (79). Debido al progresivo deterioro en el control de la diabetes, la mayoría de los pacientes necesitan terapias combinadas para mantener los objetivos glucémicos a largo plazo.

La combinación metformina-sulfonilurea es la asociación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso; sin embargo, no está claro si el efecto que tiene esta asociación sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total es distinto del que tienen metformina o las SU como monofármaco, ya que no existen ECA sobre esta cuestión. Existen algunos estudios de cohorte en los que se investiga este aspecto, pero no están ajustados por los principales factores de confusión y no permiten establecer conclusiones para la toma de decisiones clínicas (111).

Estudios de cohorte
2+

Respecto al control glucémico, el estudio UKPDS 28 (136) sugiere que, en pacientes no controlados con sulfonilureas, la adición de metformina es más efectiva que continuar con dosis máximas de sulfonilureas.

ECA
1+

No hay información sobre resultados de morbimortalidad con el resto de combinaciones de antidiabéticos orales (111).

ECA
1+

Según una reciente RS (111), las terapias combinadas tienen un efecto aditivo y consiguen disminuir la HbA_{1c} más que la monoterapia (reducción absoluta del orden de un 1%). Sin embargo, la incidencia y gravedad de los efectos adversos aumenta también, a no ser que los antidiabéticos se utilicen a dosis menores.

RS de ECA
1+

En esta revisión encuentran que la frecuencia de hipoglucemia leve y grave es más alta con las combinaciones que incluyen SU respecto a la monoterapia (diferencias de riesgo absolutas del 8%-14 %) (111).

RS de ECA
1+

La combinación de metformina más rosiglitazona tiene un riesgo similar de hipoglucemia leve comparado con la monoterapia con metformina; en este grupo de tratamiento no se detectan hipoglucemias graves (111). **RS de ECA 1+**

Por otra parte, la terapia combinada de metformina con sulfonilureas o glitazonas se ha asociado a menos efectos adversos gastrointestinales que metformina en monoterapia a dosis más altas (metformina + SU 1%-35%, metformina + glitazonas 17%, metformina en monoterapia 2%-63%) (111). **RS de ECA 1+**

Las revisiones sistemáticas Cochrane sobre pioglitazona (124), rosiglitazona (125), glinidas (121) e inhibidores de las alfa-glucosidasas (122) ofrecen resultados globales de los fármacos y no se centran en pautas concretas. Sus resultados no son discordantes con los hallados en la RS de la AHRQ (111). **RS de ECA 1++**

Con posterioridad a la RS (15; 111), se han publicado dos nuevos ensayos clínicos en los que se compara el control glucémico y los efectos adversos de la asociación de metformina y rosiglitazona frente a la asociación de metformina y una sulfonilurea. Los resultados del primero de estos estudios (137) son consistentes con las RS citadas anteriormente. **ECA 1+**

No obstante, los datos sobre la seguridad de las glitazonas en la morbilidad cardiovascular (126-129) y ósea hacen aconsejable una actitud prudente también en su uso en la terapia combinada.

En el segundo ensayo (138), la asociación metformina 2.000 mg y glibenclamida 10 mg disminuyó la HbA_{1c} más que metformina 2.000 mg y rosiglitazona 8 mg (-1,5 vs. -1,1%, p <0,001). El 4% de los pacientes en tratamiento con metformina-glibenclamida abandonaron por hipoglucemia frente al 3% de abandonos por hiperglucemia con metformina-rosiglitazona. **ECA 1+**

Resumen de evidencia

1+	Las terapias de combinación tienen un efecto aditivo y reducen la HbA _{1c} más que la monoterapia (reducción absoluta del 1%) (111).
1+	Los datos sobre las comparaciones de las diferentes combinaciones de ADO no son concluyentes, debido a la diversidad metodológica y al número insuficiente de ECA (111).
1+	En pacientes no controlados con sulfonilureas, la adición de metformina es más efectiva en el control glucémico que continuar con dosis máximas de sulfonilureas (136).
1+	La frecuencia de hipoglucemia leve y grave es más alta con las combinaciones que incluyen SU respecto a la monoterapia (111).
1+	La combinación de metformina con rosiglitazona tiene un riesgo similar de hipoglucemia leve comparado con la monoterapia con metformina (111).

1+	La combinación de metformina con sulfonilureas o glitazonas se ha asociado a menos efectos adversos gastrointestinales que metformina en monoterapia (metformina + SU 1%-35%, metformina + glitazonas 17%, metformina en monoterapia 2%-63%), siempre que metformina se administre a dosis inferiores a las que se utilizan en monoterapia (111).
1+	Las glitazonas y las sulfonilureas provocan un aumento de peso similar (unos 3 kg) cuando se utilizan en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales (111).
1++	Acarbosa disminuye la glucemia en monoterapia o como tratamiento combinado, aunque produce una alta incidencia de efectos adversos gastrointestinales (122).

Recomendaciones

B	Cuando el control glucémico no es adecuado en monoterapia, se debería añadir un segundo fármaco.
A	Las sulfonilureas deberían añadirse a metformina cuando el control glucémico no sea adecuado.
A	Cuando el control glucémico es insatisfactorio con una sulfonilurea en monoterapia, se debería añadir metformina.
B	En caso de intolerancia a sulfonilureas o en pacientes con modelos de ingesta no rutinarios, pueden utilizarse las glinidas.
B	Se podría considerar la adición de acarbosa como tratamiento alternativo en personas que no pueden utilizar otros ADO.
B	Las glitazonas son fármacos de segunda elección en la terapia combinada. Podría considerarse su uso de forma individualizada ante un mal control glucémico e intolerancia o contraindicación a los demás ADO. En este caso, se recomienda la utilización de pioglitazona.
B	Las glitazonas no deben utilizarse en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.

8.1.4. Tratamiento tras el fracaso de la terapia asociada de dos fármacos

Previamente a la autorización de la triple terapia oral, la introducción de insulina era la única opción posible en pacientes que no conseguían un buen control glucémico con la doble terapia oral. En el estudio UKPDS (106), insulina fue una de las terapias hipoglucemiantes que, consideradas en su conjunto, disminuyeron las complicaciones vasculares en comparación con únicamente intervenciones de estilo de vida, por lo que es necesario valorar

ECA
1+

la aportación de la triple terapia oral frente a continuar con la doble terapia o administrar insulina (79).

Los ECA disponibles hasta ahora que comparan la triple terapia frente a la doble terapia oral o la utilización de insulina estudian el control glucémico y los efectos adversos. Su diseño y duración no permite evaluar sus efectos sobre la morbimortalidad.

La triple terapia oral ha demostrado ser más eficaz en el control glucémico que la doble terapia oral, aunque provoca también más efectos adversos. Se han publicado dos ensayos clínicos que comparan la triple terapia oral con una sulfonilurea, metformina y una glitazona frente a la doble terapia oral con sulfonilurea y metformina (139) o con metformina y una glitazona (140). En ambos ensayos se consigue un mejor control glucémico (disminución adicional de 1,0% de HbA_{1c}) con la triple terapia, pero también son mayores la incidencia de hipoglucemia y el aumento de peso. Con la triple terapia se observa además una incidencia de edema mayor que con la asociación de metformina y una sulfonilurea (139).

ECA
1+

Se han publicado varios ensayos clínicos (141-143) en los que se compara el control glucémico y los efectos adversos con la triple terapia oral (metformina + secretagogo + glitazona) frente a añadir insulina a metformina o a la asociación de metformina y una sulfonilurea. En ninguno de los ensayos se observan diferencias significativas en el control glucémico, medido como disminución de HbA_{1c}, entre la triple terapia oral y la asociación de insulina y antidiabéticos orales. En los tres ensayos se observan más episodios de hipoglucemia con la asociación de insulina con antidiabéticos orales respecto a la triple terapia oral. Rosiglitazona provocó más efectos adversos que insulina glargina (143), sobre todo por la elevada incidencia de edemas (12,5% frente a ningún caso con insulina).

ECA
1+

Respecto a las glitazonas, la evidencia sobre su eficacia y seguridad (cardiovascular y ósea) se ha comentado en el capítulo de monoterapia y terapia asociada y sus conclusiones son aplicables también al caso de terapia combinada con tres fármacos.

RS de ECA
1+

Resumen de evidencia

1++	Insulina mejora el control glucémico y reduce el riesgo de la morbilidad asociada a la diabetes (79; 106).
1+	La triple terapia oral con una sulfonilurea, metformina y una glitazona consigue mayores disminuciones de la HbA _{1c} que la doble terapia oral con sulfonilurea y metformina (139) o con metformina y una glitazona (140), si bien se observa también una mayor incidencia de hipoglucemia y mayores aumentos de peso.

	La triple terapia oral con una sulfonilurea, metformina y una glitazona provoca una mayor incidencia de edema que la asociación de metformina y una sulfonilurea (139).
1+	La triple terapia oral (metformina + secretagogo + glitazona) consigue un control glucémico, medido como disminución de HbA _{1c} , similar al obtenido con insulina asociada a metformina o a una sulfonilurea (139; 141-143). Se observan más episodios de hipoglucemia con la asociación de insulina y anti-diabéticos orales respecto a la triple terapia oral. No se dispone de datos comparativos sobre morbimortalidad (141-143).

Recomendaciones

A	En caso de un inadecuado control de la glucemia a pesar de utilizar una pauta de doble terapia oral optimizada, se recomienda ofrecer el tratamiento con insulina.
B	La triple terapia oral puede recomendarse, después de una valoración de sus posibles riesgos cardiovasculares, en pacientes seleccionados en los que existan problemas para la insulinización.
B	En caso de considerar necesario el uso de una glitazona, se recomienda seleccionar pioglitazona por su perfil de seguridad más favorable.

8.2. Terapia con insulina

8.2.1. Asociación de insulina con ADO

Una RS Cochrane (144) y varios ensayos clínicos posteriores (145-147) han estudiado el efecto de la combinación de insulina con antidiabéticos orales frente a la monoterapia con insulina. Todos los trabajos evalúan el control glucémico y los efectos adversos, pero ninguno valora el efecto sobre la morbimortalidad. Las pautas y tipos de insulina utilizadas difieren entre los distintos estudios. En la RS (144), la combinación de insulina NPH en dosis única nocturna asociada a ADO proporcionó un control glucémico comparable a la monoterapia con insulina humana (no análogos) cada 12 horas o en pauta múltiple. El aumento de peso fue mucho menor con las pautas nocturnas de insulina asociada a metformina (con sulfonilureas o sin ellas) frente a la monoterapia con insulina (144).

RS de ECA
y ECA
1+

Los resultados de estudios posteriores van en el mismo sentido; en general, la asociación de metformina con insulina mejora el control glucémico (expresado en disminución de HbA_{1c}) (146-148), con una menor ganancia de peso (145-147). Los resultados respecto a la frecuencia de hipoglucemias varían entre los distintos estudios; en la revisión sistemática (144) no se observaron

diferencias en cuanto a episodios de hipoglucemia, pero en otros estudios (145; 148) el tratamiento combinado con una dosis de insulina más metformina se asoció a menos hipoglucemias en comparación con insulina en dos dosis diarias. En el estudio de Douek (146) se observaron más hipoglucemias en el grupo de insulina más metformina en comparación con insulina más placebo.

En general, cuanto más se intensifica el tratamiento, se objetiva mejor control glucémico y una mayor incidencia de hipoglucemia. En ausencia de evidencia concluyente sobre qué pauta es mejor, se deberían tener en cuenta las preferencias del paciente (79) y el riesgo de efectos adversos, especialmente de hipoglucemia.

8.2.2. Análogos de insulina

Son muchas las posibles pautas de insulinización, tanto por la frecuencia de dosificación como por el tipo de insulina: insulinas de acción rápida, intermedias o mixtas de insulina humana o de análogos de insulina humana de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) o lenta (glargina y detemir).

Los análogos de insulina de acción rápida, por su farmacocinética, son absorbidos más rápidamente y consiguen que las concentraciones de insulina en plasma se dupliquen en la mitad de tiempo en comparación con la insulina humana. Esta propiedad produce niveles inferiores de glucosa después de las comidas. Otra ventaja de los análogos de insulina de acción rápida sería la posibilidad de inyectar la insulina justo antes de las comidas.

Mientras los análogos de insulina de acción rápida se utilizan para imitar la respuesta de la insulina endógena a la ingesta y para corregir o prevenir la hiperglucemia «interingesta», la insulina de acción intermedia o lenta se utiliza para aportar una cantidad continua de insulina, de forma independiente de la comida, y que sea capaz de regular la lipólisis y la producción hepática de glucosa.

Los estudios sobre el uso de insulina en la DM 2 tendrían que proporcionar información válida sobre: la eficacia de las diferentes insulinas en la reducción de las complicaciones micro- y macrovasculares, el control glucémico, las hipoglucemias y el impacto sobre la calidad de vida, la seguridad a largo plazo (efectos mitógenos), las preferencias del paciente y el coste.

Análogos de insulina de acción rápida vs. insulina humana

La GPC NICE, ante la ausencia de evidencia que compare las diferentes estrategias de insulinización, recomienda basarse en la experiencia local, las preferencias de los pacientes y el coste.

GPC
4

Las estrategias de tratamiento con insulina de acción rápida consisten en un tratamiento intensificado con insulina (insulina de acción rápida antes de las comidas, insulina basal a la hora de acostarse o dos veces al día, incluso un

RS de ECA
1+

ajuste de dosis de insulina basado en la ingesta de hidratos de carbono) en lugar de un tratamiento con insulina convencional (insulina basal o premezclada hasta tres veces al día con o sin hipoglucemiantes orales).

Existen 2 RS que han estudiado este tema (149; 150). La RS Cochrane se basa en ocho ECA que incluyen la insulina lispro, aspart y glulisina. No existen diferencias en el control glucémico evaluado mediante HbA_{1c}. No hubo diferencia en los episodios de hipoglucemias globales (diferencia de medias ponderada por paciente y por mes -0,2; IC 95%: -0,5 a 0,1). La incidencia de hipoglucemia grave varió de 0 a 30,3 (mediana 0,3) episodios por 100 personas/año para los análogos de insulina y de 0 a 50,4 (mediana 1,4) con insulina convencional. Hubo variabilidad en la definición de episodios hipoglucémicos graves: desde la necesidad de otras personas al coma o la aplicación de glucagón o glucosa.

La otra revisión (149), posterior a la revisión Cochrane, tiene como objetivo comparar la eficacia de los análogos de acción rápida frente a cualquier hipoglucemiante en pacientes con DM 1, tipo 2 o gestacional, por lo que incluye más estudios. En la DM 2 se estudian 26 ECA; la mayoría comparan análogos de insulina con insulina humana con o sin ADO. Sus resultados son consistentes con la revisión Cochrane: no existen diferencias en control glucémico ni en los episodios de hipoglucemias.

El uso de un régimen de insulina de acción rápida utilizando insulinas convencionales o análogos es igual de eficaz. No obstante, en la DM 2, la necesidad de múltiples pinchazos limita su aplicabilidad a pacientes muy seleccionados.

Análogos de insulina de acción lenta vs. insulina NPH

Existen tres RS (151-153) y un informe de una agencia canadiense con RS y metaanálisis (154) que han evaluado la eficacia y seguridad de las diferentes insulinas. Tres de ellas estudian las insulinas glargina y detemir frente a la insulina NPH, mientras que la tercera (152), financiada por el fabricante, tiene como objetivo evaluar sólo los episodios de hipoglucemia de insulina glargina.

RS de ECA
1+

Los estudios incluidos en las revisiones comparan dosis únicas nocturnas de insulina glargina frente a una o dos dosis de insulina NPH, mientras que la comparación de insulina detemir frente a insulina NPH es con una o dos dosis de ambas. La duración de los estudios es limitada en el tiempo (24-52 semanas), lo que impide detectar diferencias en variables como la micro- y macroangiopatía. Las variables evaluadas son el control glucémico medido como valores de hemoglobina glicosilada y las hipoglucemias como variables de seguridad. Estas últimas se evalúan como hipoglucemias totales, nocturnas y graves sin que exista una estandarización en la definición y registro de las mismas. En algunos estudios son referidas por los propios pacientes, sin enmascaramiento del tratamiento recibido.

No existen diferencias en el control glucémico entre insulina glargina o detemir frente a insulina NPH. Tampoco existen diferencias entre el número de hipoglucemias graves pero sí en el total de hipoglucemias, sobre todo a expensas

de las hipoglucemias nocturnas, que son menores con los análogos. El número de hipoglucemias graves es poco frecuente en los ECA incluidos en las RS.

En el anexo 3 se describen las pautas para el inicio de la insulinización y los fármacos hipoglucemiantes. El anexo 4 recoge el tratamiento de las hipoglucemias.

Resumen de evidencia

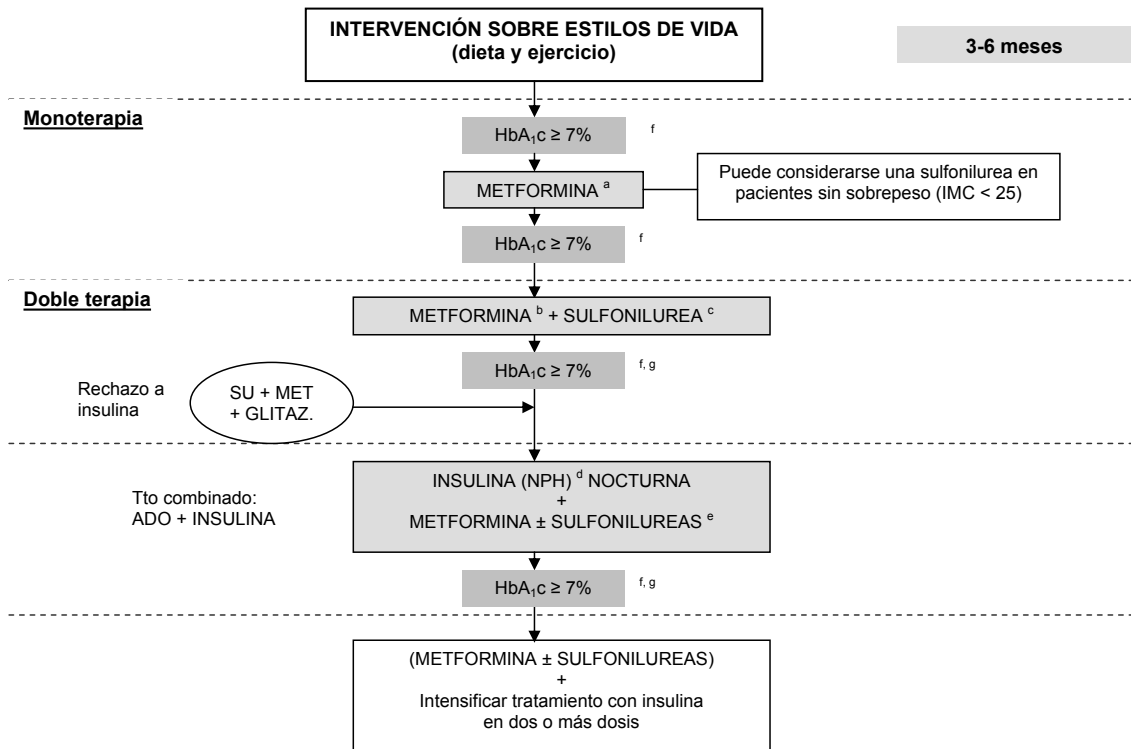
1+	La combinación de insulina NPH en dosis única nocturna asociada a ADO proporciona un control glucémico comparable a la monoterapia con insulina cada 12 horas o en pauta múltiple (144).
1+	En comparación con la monoterapia con insulina, la combinación de metformina con insulina mejora el control glucémico (disminución de HbA _{1c}) con una menor ganancia de peso (145-147). Los resultados sobre la frecuencia de hipoglucemias son contradictorios (144-146; 148), si bien parece evidenciarse una mayor incidencia a medida que se intensifica el tratamiento. No existen datos sobre morbilidad.
1+	Los estudios que comparan las diferentes insulinas no están diseñados para mostrar diferencias en complicaciones micro- y macrovasculares y tampoco proporcionan datos sobre calidad de vida o preferencias de los pacientes (151-154).
1+	No existen diferencias significativas en el control glucémico evaluado mediante hemoglobina glicosilada entre los análogos de insulina de acción lenta y la insulina NPH. Los análogos de insulina de acción lenta se asocian a menor riesgo de hipoglucemias a costa sobre todo de la reducción de las hipoglucemias nocturnas (151-154).
1+	No existen diferencias significativas en el control glucémico evaluado mediante hemoglobina glicosilada entre los análogos de insulina de acción rápida y la insulina de acción rápida humana. No existen diferencias en la frecuencia de hipoglucemias (149; 150).

Recomendaciones

A	Cuando se inicia un tratamiento con insulina, se recomienda mantener la terapia con metformina y/o sulfonilureas.
⊗	Se debe revisar la necesidad de continuar con la sulfonilurea o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.
A	En pacientes con DM 2 que precisan insulinización no se recomienda el uso generalizado de análogos de insulina. Se recomienda el uso de análogos de insulina de acción lenta en pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias nocturnas. En pacientes con DM 2 que precisan insulinización intensiva, los análogos de acción rápida no presentan ventajas.

D^{GPC} En la elección de la pauta de insulina de inicio se deberían tener en cuenta las preferencias del paciente, el riesgo de efectos adversos (especialmente de hipoglucemia) y los costes.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la DM 2



- ^a Si intolerancia a Metformina, utilizar Sulfonilureas.
- ^b Si intolerancia a Metformina, utilizar Glitazonas (preferentemente Pioglitazona).
- ^c Si Sulfonilureas contraindicado o comidas irregulares, utilizar Glinidas (Repaglinida, Nateglinida).
- ^d Si hipoglucemias nocturnas, insulina análoga lenta (Glargina o Detemir).
- ^e Revisar la necesidad de continuar con sulfonilureas o de disminuir su dosis por el riesgo de hipoglucemias.
- ^f La cifra de HbA_{1c} ≥ 7% es orientativa. El objetivo debe individualizarse en función del riesgo cardiovascular, comorbilidad, años de evolución de la enfermedad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes.
- ^g Para el inicio e intensificación de la insulínización pueden considerarse objetivos menos estrictos.