

La terapia combinada en el control glucémico

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

La diabetes mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que se caracteriza por hiperglucemia crónica. La DM tipo 2 se asocia a un fracaso progresivo de las células beta y a resistencia a la insulina. También se ha definido como un síndrome progresivo que evoluciona hacia un completo déficit de insulina durante la vida del paciente.

BENEFICIOS DEL CONTROL GLUCÉMICO

Diferentes estudios y revisiones sistemáticas han examinado la relación entre los niveles de glucemia y las complicaciones a largo plazo de la DM tipo 2: el riesgo de complicaciones microvasculares y neuropáticas se reduce disminuyendo las concentraciones de glucosa. Sin embargo, el control glucémico afecta de forma menos clara a las complicaciones macrovasculares. Este beneficio sería mayor en las personas jóvenes, en las que tenían historia familiar de nefropatía, microalbuminuria o retinopatía precoz. El efecto sobre la enfermedad coronaria es limitado. Los beneficios potenciales del control glucémico deben estar equilibrados con los factores que los limitan: expectativa de vida limitada, comorbilidad, hipoglucemias graves.

En el UKPDS 33 se observaron reducciones de un 21% para la retinopatía y de un 34% para la albuminuria gracias a una disminución del 0,9% en la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Reducciones del 63% y del 54%, respectivamente, se habían alcanzado en el estudio DCCT mediante una disminución de la HbA1c del 1,9% en diabéticos tipo 1.

BENEFICIOS SOBRE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES Y LA MORTALIDAD DEL CONTROL GLUCÉMICO

En los últimos años se han publicado importantes metaanálisis sobre los beneficios del control glucémico intensivo. Cabe destacar los trabajos de Ray, Manucci y Zhang.

Como resumen de sus resultados podemos decir que el control glucémico intensivo:

1. Disminuye los eventos cardiovasculares mayores el 10%, *odds ratio* (OR): 0,90 (0,85-0,96) ($p = 0,0006$).
2. Disminuye el infarto de miocardio no fatal el 16%, OR: 0,84% (0,76-0,96) ($p = 0,0006$).
3. Aumenta la hipoglucemia grave, OR: 2,3 (1,74-3,03) ($p = 0,0001$).
4. La mortalidad por causa cardiovascular, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca fueron similares en el grupo de tratamiento intensivo y en el de tratamiento convencional¹.

Ma et al. estudiaron los beneficios del control glucémico y su relación con los niveles de HbA1c alcanzados. No encontraron beneficios para complicaciones micro ni macrovasculares, si los objetivos de HbA1c eran $< 7\%$. Si los objetivos estaban entre 7,0 y 7,9, existían beneficios en las complicaciones microvasculares con reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$)².

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE HBA1C?

A modo de resumen de las propuestas de las diferentes guías de práctica clínica, la guía escocesa SIGN³ señala: «Un objetivo de HbA1c del 7% es razonable para reducir el riesgo de enfermedad microvascular y macrovascular en pacientes con DM tipo 2. Un objetivo del 6,5% puede ser apropiado al diagnóstico. Los objetivos deben ser fijados de forma individual, valorando riesgos y beneficios, en particular la hipoglucemia y la ganancia de peso». Grado de recomendación: A.

En lo referente a las glucemias pre y posprandiales, los objetivos que marca la International Diabetes Federation se refieren a unos niveles de HbA1c de 6,5% y serían menores de 110 mg/dl (6,0 mmol/l) para la glucemia preprandial y menores de 145 mg/dl (8 mmol/l) para la posprandial. La American Diabetes Association (ADA) en las recomendacio-

nes del año 2011 postula como objetivos una glucemia preprandial entre 70 y 130 mg/dl y una posprandial por debajo de 180 mg/dl.

Tres estudios recientes, el ACCORD, el ADVANCE y el VADT, nos han enseñado que el control intensivo de la glucemia en pacientes con una diabetes muy evolucionada no consigue disminuir los eventos cardiovasculares ni la mortalidad general.

NECESIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA

De forma tradicional se consideraba el uso de la terapia combinada cuando fracasaba la monoterapia, lo que ocurre en un 30% de los diabéticos. La evolución natural de la enfermedad y la pérdida de función de la célula beta añaden un fracaso secundario a la monoterapia que se puede cifrar en un 10% anual.

La Guía Canadiense de 2008⁴ introdujo en el algoritmo de tratamiento un concepto novedoso: si el paciente tenía una HbA1c ≥ 9 , se iniciaba de entrada tratamiento farmacológico combinado o insulina. Posteriormente, la Asociación Americana de Endocrinólogos propuso iniciar la terapia combinada con una HbA1c mayor de 7,6% (figura 1) y, si la terapia dual no era efectiva, pasar a la triple terapia con fármacos orales o añadir insulina.

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes (SED), en sus «Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2»⁵, nos recomienda iniciar la terapia combinada si la HbA1c está por encima de 8,5%.

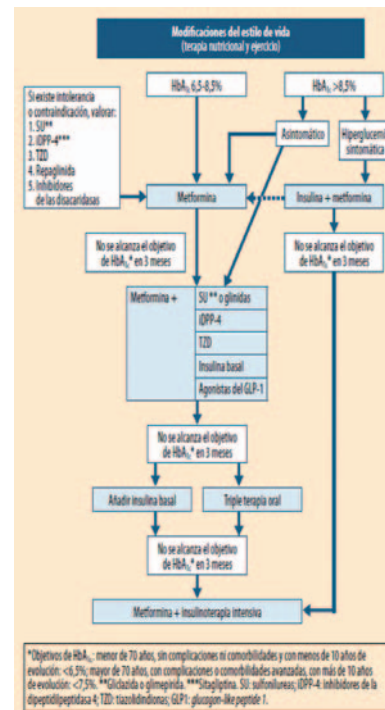
MONOTERAPIA

El tratamiento inicial de la DM tipo 2 debería basarse en una dieta adecuada para cada paciente y en un plan de ejercicio físico, a fin de mejorar el control metabólico.

La ADA y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), en el consenso del año 2009, indicaban que en el momento del diagnóstico se debería asociar metformina a los cambios en los estilos de vida.

La Asociación Americana de Endocrinólogos recomienda la metformina como la piedra angular de la monoterapia. Usualmente es la elección inicial, a menos que esté contraindicada por enfermedad hepática o renal, intolerancia gastrointestinal o riesgo de acidosis láctica. Si partimos de una

Figura 1: Modificaciones del estilo de vida



HbA1c entre 6,5% y 7,5%, es posible llegar a un buen control con un solo fármaco y con un riesgo mínimo de hipoglucemia, recomendando: metformina, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Para la Guía del Ministerio de Sanidad y Consumo y la actualización de la guía NICE del año 2009, la metformina, con un grado de recomendación A, es el fármaco de elección en diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal $\geq 25,0$ kg/m²). Además, y con un grado de recomendación B, la metformina es también una opción de primera línea para los diabéticos tipo 2 sin sobrepeso.

En la nueva Guía de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud⁶ y en la Guía Canadiense el tratamiento farmacológico de elección es la metformina para cualquier paciente con DM tipo 2.

Una revisión Cochrane afirma que la metformina podría ser la primera opción terapéutica en la DM tipo 2. Las sulfonilureas, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, las tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no presentan mayores beneficios en el control de la glucemia, el peso corporal o los lípidos que la metformina.

Los resultados del UKPDS 34 son la base sobre la que se asienta la elección de la metformina, gracias a una disminución del 32% de cualquier evento relacionado con la diabetes, del 42% de muerte relacionada con diabetes y del 36% de cualquier causa de mortalidad.

En caso de emplear otro fármaco, habrá que valorar los beneficios y los riesgos que cada uno de ellos nos aporta, en función del control de la glucemia en ayunas, el control de la glucemia posprandial, la acción sobre el hígado graso, las hipoglucemias, los síntomas gastrointestinales, el riesgo de uso en caso de insuficiencia renal, la contraindicación en caso de insuficiencia hepática, la predisposición a la acidosis láctica, la presencia de fallo cardíaco o edema, la ganancia de peso, las fracturas y las interacciones medicamentosas.

Hay que destacar que un reciente metaanálisis sobre metformina y enfermedad cardiovascular concluyó que la metformina no se asociaba con perjuicios ni beneficios significativos sobre los eventos cardiovasculares (OR: 0,94 [intervalo de confianza -IC-: 0,82-1,07]). Se observó un beneficio significativo frente a placebo y no tratamiento, pero no frente a otros tratamientos. Además, la monoterapia con metformina se asoció con una mejoría no significativa de la supervivencia, mientras que la asociación con sulfonilureas se asoció con una disminución de la supervivencia (OR: 1,432 [IC: 1,068-1,918; p = 0,016]).

Una de las cuestiones claves en el tratamiento de la diabetes es disponer de fármacos que preserven la función de la célula beta. El UKPDS demostró que ni las sulfonilureas ni la metformina tenían efecto protector sobre la célula beta a los 15 años de evolución de la diabetes. Metformina produce una reducción más sostenida de la HbA1c que las sulfonilureas.

Las glitazonas han mostrado un mejor control a largo plazo que las sulfonilureas y la metformina.

Entre los nuevos fármacos con efecto incretina, el exenatide, un análogo GLP-1 de administración parenteral, incrementa la secreción de insulina y preserva la función de la célula beta durante al menos 3,5 años.

¿SON TODOS LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES IGUAL DE EFECTIVOS Y SEGUROS?

Las glitazonas, las sulfonilureas de segunda generación y la metformina consiguen reducciones similares de la HbA1c cuando se usan en monoterapia: una reducción absoluta de

alrededor del 1%. Repaglinida consigue reducciones similares a las sulfonilureas.

La combinación de tratamientos tiene un efecto aditivo, produciendo una reducción de la HbA1c un 1% mayor que en monoterapia.

Respecto a los efectos secundarios más comunes:

- Las hipoglucemias son más frecuentes en los pacientes que reciben sulfonilureas de segunda generación que en los que toman metformina o glitazonas.
- Acarbosa produce síntomas gastrointestinales entre el 15% y el 30% de los casos, porcentaje similar a metformina y mucho mayor que los producidos por glitazonas y sulfonilureas.
- La insuficiencia cardíaca congestiva es más frecuente si empleamos glitazonas solas o en terapia combinada.
- La acidosis láctica es producida por metformina, sulfonilureas y otros antidiabéticos orales en una proporción similar.

Las revisiones clínicas acreditan que metformina, sulfonilureas, glitazonas y repaglinida tienen un efecto similar reduciendo la HbA1c entre 1,0 y 1,5%. De otra parte, la nateglinida y la acarbosa disminuirían la glucada entre 0,5 y 1,0%.

Los análogos del GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4, comparados con placebo, disminuyen la HbA1c el 0,97 y el 0,74%, respectivamente. Respecto al peso, los inhibidores de la DPP-4 son neutrales, mientras que los análogos del GLP-1 disminuyen el peso 1,4 kg frente a placebo y 4,8 kg frente a insulina.

La revisión sistemática de Sherifali, que empleó una estricta metodología de selección de estudios sobre antidiabéticos orales, concluye lo siguiente:

- a. Los inhibidores de las alfa-glucosidasas, en dosis máximas, consiguen reducciones de alrededor del 1% de la HbA1c.
- b. Metformina en dosis de 1.500 mg reduce el 1% la HbA1c.
- c. Los inhibidores de la DPP-4, tanto sitagliptina como vildagliptina, consiguen reducciones de la HbA1c del 0,75%.
- d. Meglitinida: dosis de 360 mg de nateglinida consiguen reducciones del 0,75%.
- e. Sulfonilureas: glimepirida en dosis de 8 mg/día reduce la HbA1c en un 1,25%. El efecto persiste al menos dos años.
- f. Glitazonas: 8 mg/día de rosiglitazona disminuye un 1,25% la HbA1c frente a placebo; y 30 mg/día de pioglitazona consigue reducciones del 1%.

COMBINACIONES DE FÁRMACOS ORALES

La complejidad de la fisiopatología de la DM tipo 2 nos obliga a abordar el control glucémico con diferentes fármacos que poseen formas distintas de actuar: estimulando la secreción de insulina, actuando sobre la resistencia a la insulina en el hígado y en los tejidos periféricos, inhibiendo la acción del glucagón, inhibiendo la absorción de glucosa, eliminando más glucosa por vía renal. El UKPDS demostró que la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva: a los tres años sólo el 50% de los pacientes estaban controlados con monoterapia y a los nueve años sólo el 25% seguían bajo control con un solo fármaco.

No hay unanimidad entre las diferentes guías clínicas a la hora de aconsejar un segundo fármaco asociado a metformina.

El consenso ADA/EASD recomienda añadir sulfonilurea o insulina basal como terapias bien validadas. Como segunda opción, terapias menos validadas, se encuentra la pioglitazona y los agonistas del GLP-1.

La Guía NICE recomienda como segundo fármaco la sulfonilurea. Posteriormente añade glitazonas, insulina o exenatida si el peso es un grave problema.

La Agencia Canadiense de Fármacos y Tecnologías en Salud publicó en el año 2010 una revisión sistemática y un análisis de coste-efectividad⁷. Las conclusiones fueron:

- Todos los fármacos antidiabéticos de segunda línea conseguían reducciones de la HbA1c estadísticamente significativas y no existían diferencias entre los diferentes fármacos.
- La calidad metodológica de los estudios existentes al respecto es baja.
- Las hipoglucemias graves fueron raras para todos los fármacos; pero la insulina y los secretagogos se asociaron a mayor riesgo de producirlas que los otros fármacos.
- Se produjo un incremento de peso con todos los fármacos, salvo con los inhibidores de la DPP-4, los análogos del GLP-1 y los inhibidores de las alfa-glucosidasas.
- Las sulfonilureas fueron los más coste-efectivos.

La elección de las sulfonilureas como segundo fármaco se basa en: a) bajo coste de las sulfonilureas frente a otros fármacos, b) diferencias marginales en el control glucémico y las complicaciones a largo plazo y c) riesgo absoluto bajo de hipoglucemias graves que requieran cuidados médicos.

Finalmente, el documento de consenso de la SED nos indica el uso de la terapia combinada desde el inicio del tratamiento si la HbA1c es superior a 8,5%; si la hiperglucemia es sintomática, mediante la combinación de metformina e insulina; si el paciente está asintomático, nos propone asociar metformina a sulfonilureas o glinidas, a inhibidores de la DPP-4, a agonistas del GLP-1, a glitazonas o a insulina basal.

TRIPLE TERAPIA ORAL

Si la combinación de dos fármacos resulta ineficaz para controlar los niveles de glucemia y de HbA1c, el consenso de la SED propone la insulinización. Si ésta fuera rechazada, se puede ensayar el uso de la triple terapia oral: metformina, sulfonilurea y glitazona, que es la opción más estudiada y mejor conocida. Esta asociación es tan efectiva como la formada por insulina glargina, metformina y sulfonilurea en pacientes con HbA1c < 9,5%.

En ancianos se puede cambiar la sulfonilurea por repaglinida, con las ventajas de que se puede usar si las comidas no tienen un horario estricto y así evitamos las hipoglucemias.

La Asociación Americana de Endocrinólogos americanos considera las siguientes opciones de triple terapia:

- Metformina + agonista del GLP-1 + (glitazona o sulfonilurea).
- Metformina + inhibidor de la DPP-4 + (glitazonas o glinidas o sulfonilureas).

Existe una revisión reciente de la Agencia Canadiense para Fármacos y Tecnología en Salud sobre el tercer fármaco en el tratamiento de la DM tipo 2: comparada con metformina y sulfonilureas solas, la combinación de insulina basal, insulina bifásica, inhibidores de la DPP-4, análogos del GLP-1, glitazonas o bolos de insulina con metformina y sulfonilurea produce reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c (entre -0,9% y -1,2%). Esta reducción no se consigue con meglitinidas ni con inhibidores de las alfa-glucosidasas.

No hay diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la HbA1c entre: insulina basal, insulina bifásica, inhibidores de la DPP-4, análogos del GLP-1 y bolos de insulina.

FÁRMACOS ORALES E INSULINA

La combinación de metformina e insulina es la mejor opción para la mayoría de los pacientes que precisan

insulina y no presenta contraindicaciones; con ella obtenemos un control metabólico similar, menos ganancia de peso, menos dosis de insulina y aparecen menos hipoglucemias que con insulina sola o con la combinación insulina/sulfonilureas.

La retirada de la metformina por insuficiencia renal precisa aumento de dosis de insulina del 20% al 36% para mantener el control glucémico.

Los análogos de insulina de larga duración, glargina y detemir, parecen tener sólo pequeñas ventajas sobre insulina NPH, pero son mucho más caros y no parecen ser

coste-efectivos como primera línea de insulino terapia en la DM tipo 2. La Guía NICE recomienda NPH.

Glargina y detemir son equivalentes a NPH en términos de control de la HbA1c, pero tienen modestas ventajas en términos de hipoglucemias, especialmente nocturnas. Detemir, usado una vez al día, se asocia con menor ganancia de peso, clínicamente no significativa. Detemir requiere dosis más altas que glargina.

La combinación rosiglitazona, metformina e insulina provoca mayores reducciones de la HbA1c que la rosiglitazona más insulina y que la metformina más insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, et al. Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010;42(4):305-15.
2. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603.
3. Management of diabetes. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN guideline. Edinburgh: March 2010.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(suppl 1):S1-S201.
5. Sociedad Española de Diabetes. Documento de consenso Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
6. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS. Disponible en: www/RedGDPS.
7. 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; 2010. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.