

## Tercer fármaco oral

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs. Barcelona. Coordinador del Gedaps de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Miembro de la redGDPS

### INTRODUCCIÓN

Las guías consideran la posibilidad de utilizar tres fármacos orales cuando el control es insuficiente con dos y constituye una alternativa razonable a la insulinización cuando existen dificultades o el paciente no acepta la insulinización de ninguna manera.

Cada vez se dispone de más ensayos clínicos que evalúan la efectividad de esta posibilidad terapéutica. Con la aparición de nuevos grupos terapéuticos, como los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), se ha abierto la posibilidad de nuevas combinaciones y en la práctica la triple terapia oral constituye actualmente una alternativa que se debe considerar antes de la insulinización. Una revisión reciente de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías de la Salud (CADTH) concluye que no existen diferencias al añadir a sitagliptina, análogos del péptido similar al glucagón 1, glitazonas o insulina basal, mientras que las glinidas y los inhibidores de la alfa glucosidasa muestran resultados inferiores<sup>1</sup>. En el análisis económico de la misma CADHT la combinación de insulina Neutral Protamine Hagedorn nocturna con metformina es una terapia más coste-efectiva; sin embargo, la sitagliptina podría ser más coste-efectiva si se tuviera en cuenta el impacto de las hipoglucemias derivadas del tratamiento con insulina, el gasto en tiras reactivas para autoanálisis y agujas de inyección y el impacto sobre la calidad de vida<sup>2</sup>.

La combinación más potente, y la más habitual, sería la de sulfonilurea más metformina más pioglitazona o un IDPP-4, aunque también cabe la posibilidad de utilizar otros fármacos en caso de intolerancia o contraindicación a alguno de los mencionados. Sin embargo, no todas las posibles combinaciones están autorizadas en ficha técnica. Así pues, actualmente las opciones aprobadas para la triple terapia por la Agencia Europea del Medicamento son las siguientes:

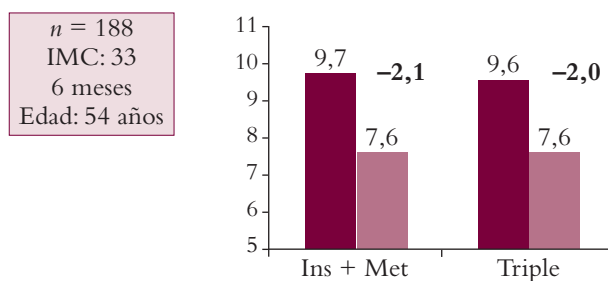
- Metformina más sulfonilurea más pioglitazona o sitagliptina.
- Metformina más pioglitazona más sitagliptina.

### TRIPLE TERAPIA FRENTE A INSULINIZACIÓN

Actualmente la triple terapia se considera una alternativa a la insulinización, por lo que tienen mucho interés los ensayos clínicos en que se han comparado ambas opciones.

Así pues, comentaremos dos ensayos clínicos que comparan la triple terapia oral, añadiendo una glitazona a pacientes tratados con sulfonilurea más metformina, con la insulinización con dos dosis de insulina mixta más metformina<sup>3</sup> o bien con una dosis de insulina glargina nocturna más metformina<sup>4</sup>. En ambos estudios las diferencias en la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) no fueron significativas entre la triple terapia y la insulinización: 2,0 frente a 2,1 en el de Schwartz (figura 1) y 1,5 frente a 1,7 en el de Rosenstock (figura 2), pero sí el perfil

**Figura 1:** Triple terapia oral (metformina más sulfonilurea más rosiglitazona) frente a insulina mixta dos veces al día

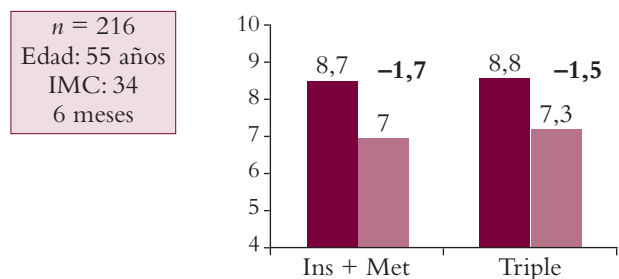


	Ins + Met	Triple
Dosis de insulina/día	63 UI/día	—
Peso:	+2,9 kg	+3,5 kg (ns)
Hipoglucemias:	67%	48% (p: 0,011)

IMC: índice de masa corporal; Ins: insulina; Met: metformina.

Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003;26(8):2238-43.

**Figura 2:** Triple terapia oral (metformina más sulfonilurea más rosiglitazona) frente a insulina glargina nocturna más metformina



	Ins + Met	Triple
Dosis de insulina	38 UI/día	
Peso:	+1,6 kg	+3,0 kg ( $p = 0,02$ )
Edemas	0%	12,5% ( $p < 0,01$ )
Hipos (tasa pac-año):	7,7	3,4 ( $p < 0,01$ )

IMC: índice de masa corporal; Ins: insulina; Met: metformina.

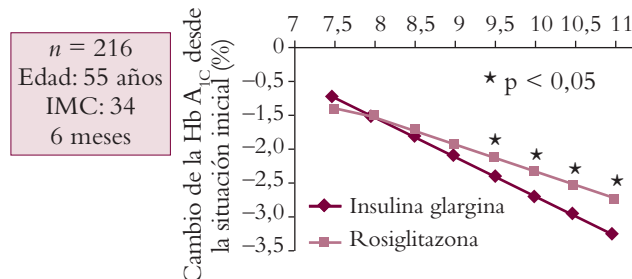
Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart J, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):554-9.

de efectos adversos, que es el esperable: más hipoglucemias en los insulinizados, más edemas en los que recibieron la glitazona y un incremento de peso similar o mayor en estos últimos. Tiene más interés el estudio de Rosenstock, ya que comparó la triple terapia oral (con rosiglitazona) con la insulinización nocturna manteniendo sólo metformina, que es la estrategia recomendada por las guías. Ya hemos dicho que la reducción de la HbA<sub>1c</sub> fue similar; sin embargo, si se analizaba según la HbA<sub>1c</sub> de partida, se vio que con valores iguales o superiores al 9,5% la reducción fue significativamente mayor con glargina (figura 3). Los pacientes insulinizados aumentaron menos de peso que los que recibieron la glitazona (1,7 y 3,0 kg, respectivamente) y tuvieron menos edemas (el 0 frente al 12%). En cambio, la tasa de hipoglucemias fue el doble con glargina (tanto totales como nocturnas). Por lo tanto, a pesar de que las dos opciones tienen una eficacia similar, si la HbA<sub>1c</sub> es superior al 9,5%, sería preferible la insulinización, ya que los incrementos progresivos de dosis por el propio paciente permitirían una mayor reducción de la HbA<sub>1c</sub><sup>4</sup>.

### TRIPLE TERAPIA CON METFORMINA, SULFONILUREA Y GLITAZONA

Ya hemos dicho que esta pauta de triple terapia consigue disminuciones de la HbA<sub>1c</sub> similares a la asociación de insulina con antidiabéticos orales, con menos incidencia de hi-

**Figura 3:** Triple terapia oral (metformina más sulfonilurea más rosiglitazona) frente a insulina glargina nocturna más metformina



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal.

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart J, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):554-9.

pogluemias<sup>1,3,4</sup>. Los pacientes que más pueden beneficiarse son los que presentan obesidad abdominal, en los cuales predomina la resistencia a la insulina.

Los efectos adversos más frecuentes son el incremento de peso y los edemas. Menos frecuentes son la insuficiencia cardíaca y las fracturas distales en mujeres. La insuficiencia cardíaca y la hepatopatía constituyen su principal contraindicación y, aunque las autoridades sanitarias no se han manifestado sobre el tema, también podría considerarse la osteoporosis. Recientemente se ha notificado un ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona, especialmente en varones. A pesar de que se ha retirado en algún país, las autoridades sanitarias europeas únicamente han restringido su uso en pacientes con cáncer de vejiga o historia de hematuria macroscópica no estudiada y recomiendan ser prudentes en su prescripción en pacientes que tengan alguna predisposición, como la edad avanzada<sup>5</sup>. Hoy por hoy se considera que sus beneficios siguen superando a sus inconvenientes.

### TRIPLE TERAPIA CON INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4

Los fármacos de este nuevo grupo terapéutico estimulan la secreción de insulina de la célula beta pancreática, inhiben la secreción de glucagón de la célula alfa y en general son muy bien tolerados por los pacientes. Dado que su acción es dependiente de la glucosa (como respuesta ante la hiperglucemia), el riesgo de hipoglucemia es notablemente menor que el de las sulfonilureas y glinidas. En los ensayos clínicos frente a placebo los tres fármacos de

este grupo terapéutico actualmente comercializados, sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina, han mostrado un riesgo muy bajo de hipoglucemias y no superior al del placebo, tanto en monoterapia como añadidos a metformina. Actualmente los IDPP-4 constituyen una alternativa a las sulfonilureas por su menor riesgo de hipoglucemia. Así, la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence los propone, al igual que la pioglitazona, cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemia: ancianos, pacientes con patrones de alimentación irregulares o con actividades de riesgo (trabajos en altura, conductores de máquinas o vehículos, etc.)<sup>6</sup>.

En un ensayo clínico en pacientes en tratamiento previo con glimepirida y metformina, la adición de sitagliptina redujo la HbA<sub>1c</sub> en un 0,89% frente a placebo<sup>7</sup> (figura 4). La frecuencia de hipoglucemias fue mayor con sitagliptina (ambos grupos) (el 12 frente al 2% con placebo). El incremento de peso con sitagliptina (ambos grupos) fue también superior que con placebo, aunque de escasa magnitud (+0,8 frente a -0,4 kg con placebo,  $p < 0,001$ )<sup>7</sup>. En estos casos es recomendable valorar la reducción de la dosis de la sulfonilurea que está tomando previamente el paciente para contrarrestar el aumento del riesgo de hipoglucemia. En otro ensayo clínico en el que se comparó metformina más sitagliptina más rosi-

glitazona o placebo, hubo una reducción significativa de la HbA<sub>1c</sub> a las 54 semanas: -1,05 (-1,21 a -0,89) frente a -0,28 (-0,50 a -0,05), sin diferencias significativas en el número de hipoglucemias<sup>8</sup>. Así pues, parecería preferible el uso combinado de los IDPP-4 con una glitazona en vez de con una sulfonilurea.

### TRIPLE TERAPIA ORAL Y CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Debe tenerse en cuenta que el cumplimiento disminuye cuando aumenta el número de fármacos y tomas: según el fármaco elegido, la triple terapia podría suponer hasta nueve comprimidos diarios. En estos casos, las asociaciones en dosis fijas de metformina con pioglitazona o un IDPP-4 permiten reducir el número de comprimidos y tomas.

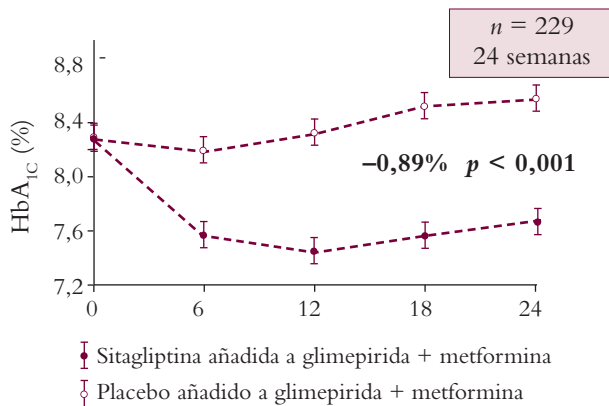
### CONCLUSIONES

En caso de un control glucémico inadecuado con dos fármacos orales, las guías recomiendan añadir insulina basal o bien un tercer fármaco oral. La triple terapia oral puede considerarse una alternativa a la insulinización en pacientes con obesidad abdominal, cuando existe riesgo elevado de hipoglucemias y, finalmente, cuando el paciente no acepta la insulinización. Al elegir el tercer fármaco, se debería considerar el mecanismo de acción del fármaco y sus efectos adversos, las características del paciente y sus preferencias. La adición de un IDPP-4 o pioglitazona sería preferible; sin embargo, se debe tener en cuenta que la pioglitazona, aunque es un fármaco muy efectivo en pacientes con síndrome metabólico, presenta un mayor número de contraindicaciones, por lo que tiene un uso más restringido.

### PUNTOS CLAVE

- Cuando el control es inadecuado con dos fármacos orales, la triple terapia oral puede considerarse una alternativa a la insulinización en pacientes con obesidad abdominal, cuando las hipoglucemias pueden ser un problema y cuando el paciente no acepta la insulinización.
- Al elegir el tercer fármaco se debería considerar el mecanismo de acción del fármaco, sus efectos adversos y sus contraindicaciones.

**Figura 4:** Triple terapia con sitagliptina en pacientes tratados con glimepirida más metformina



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):733-45.

### BIBLIOGRAFÍA

1. CADHT. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Clinical Review. CADTH therapeutic review. August 2010.
2. CADTH. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. Economic evaluation. CADTH Therapeutic Review. August 2010.
3. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003;26(8):2238-43.
4. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart J, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):554-9.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Pioglitazona: Resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga. 21 de julio de 2011. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_13-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_13-2011.pdf). Acceso el 9 de septiembre de 2011.
6. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update) clinical guideline. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>. Acceso el 9 de septiembre de 2011.
7. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):733-45.
8. Sitagliptin metformin/PPAR $\gamma$  agonist combination therapy add-on. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00350779>. Acceso el 9 de septiembre de 2011.