

Paciente en que la combinación de dos fármacos orales fracasa: ¿tercer fármaco oral o insulina?

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco, Córdoba

Felipe, de 62 años de edad, fue diagnosticado hace nueve años a raíz de una revisión de empresa de un cuadro de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No presenta hasta el momento complicación de tipo microvascular ni macrovascular, no es fumador ni tiene otros hábitos tóxicos, y pasea todos los días una hora. Viene a consulta para revisión: su peso actual es de 88 kg (igual que hace seis meses), su estatura de 165 cm, con un índice de masa corporal (IMC) de 32,32 kg/m², una presión arterial de 132/80 mmHg, y en una analítica actual presenta glucemia basal en plasma venoso de 180 mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 8,5% (en el anterior control, seis meses atrás, era de 6,9%), con perfil lipídico en objetivos, sin disfunción hepática ni microalbuminuria y estimación del filtrado glomerular de 72 ml/min/m². Está en tratamiento con metformina (MET) 875 mg/8 horas, gliclazida 3 comprimidos de 30 mg de liberación modificada en el desayuno y simvastatina 20 mg/24 horas. Se explora con el paciente si ha existido algún cambio en el plan alimenticio, la actividad física y la adherencia al tratamiento farmacológico y sacamos en conclusión que no detectamos ningún cambio con respecto a hace seis meses; por lo tanto, nos encontramos a un paciente responsable en su proceso de diabetes, con cifras de HbA_{1c} y un peso que no alcanzan los objetivos de control metabólico.

TRIPLE TERAPIA: TERCER FÁRMACO, ¿INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?

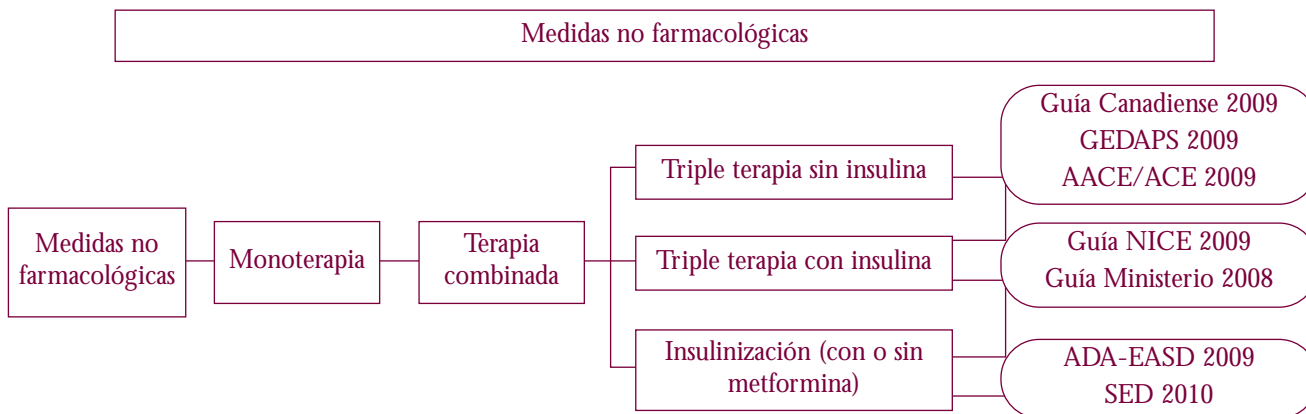
Los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la DM2 hacen plausible que puedan combinarse diferentes fármacos en su tratamiento; en el momento actual contamos con ocho grupos de fármacos (sulfonilureas [SU], secretagogos de acción rápida, biguanidas, inhibidores de las alfa-glucosidasas [AFG], glitazonas [GLT], inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP4], análogos del péptido similar al glucagón 1 [GLP1] e insulina), a los que posiblemente se

sumarán en un futuro próximo otros grupos de fármacos (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y fármacos que reproducen la acción de la amilina). Todas estas posibilidades nos generan cierta incertidumbre en cuanto a la combinación óptima de fármacos y más cuando es prácticamente imposible encontrar recomendaciones basadas en la evidencia que se puedan aplicar a toda la población; el abordaje terapéutico de la DM2 ha de ser individualizado siguiendo los patrones de buena elección de los fármacos, a saber, eficacia, seguridad, adecuación y coste; o, dicho de otra forma, al individualizar en Felipe el tratamiento, tendríamos que buscar el equilibrio entre añadir un fármaco que fuera más eficaz que el resto y mantuviera dicha eficacia, que minimizara los efectos adversos, que fuera aceptado por el paciente, que no incrementara el peso y no tuviera riesgo de una hipoglucemia grave y a medio o largo plazo que no incrementara el riesgo cardiovascular y, si fuera posible, que indujera una protección de la célula beta pancreática. Como no conocemos ninguna combinación que se ajuste a este ideal, nuestra decisión dependerá en primer lugar de la optimización del beneficio-riesgo, y en segundo lugar de la aceptación por el paciente y el coste.

TRIPLE TERAPIA: GUÍAS CLÍNICAS, ¿INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?

Partimos de las recomendaciones que nos encontramos en el marco de las guías clínicas o consensos más actuales sobre DM2 (figura 1), en donde observamos dos posibilidades: añadir un tercer fármaco, que sea insulina u otro fármaco, o cambiar directamente a insulina (dos o más inyecciones) con o sin MET. La Guía Canadiense 2009¹ recomienda añadir otro fármaco oral de distinta clase o insulina, sin decantarse especialmente por ninguna asociación, aunque sí indica que será el fármaco más adecuado para el paciente; en esta misma dirección apunta el consenso del Grupo de

Figura 1: Recomendaciones iniciales en triple terapia de las guías clínicas



AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinology/American College of Clinical Endocrinology; ADA-EASD: American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes; GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud; NICE: National Institute for Clinical Excellence; SED: Sociedad Española de Diabetes.

Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud 2009², que indica insulina basal o un tercer fármaco oral que se elegirá en función de las características del paciente y las ventajas e inconvenientes de cada fármaco; ocasionalmente, como alternativa a la insulinización, puede utilizarse un agonista del GLP1 en asociación con MET y/o SU si el IMC > 30 kg/m². Finalmente, si el control sigue siendo insuficiente, se podría proceder a una insulinización con varias inyecciones al día, manteniendo siempre MET. El consenso entre la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y el Colegio Americano de Endocrinología³ presenta un algoritmo en donde se estratifica la toma de decisión según cifras de HbA_{1c}, y sitúa la MET como piedra angular en cualquier tipo de tratamiento; marca claramente la utilización en triple terapia junto a aquella de los nuevos fármacos moduladores del sistema de las incretinas (agonista del GPL1 e inhibidores de la DPP-4) añadiendo SU, GLT o glicidas. El uso de insulina lo deja para cuando fracasa esta opción. Pone muchas llamadas indicativo de que hay que buscar el perfil de fármaco más adecuado para la toma de decisión individualizada.

En cambio, como recomendación inicial de triple terapia, la Guía del Ministerio 2008⁴, la Guía del National Institute for Clinical Excellence 2009⁵, el Consenso de la Sociedad Española de Diabetes 2010⁶ y el consenso American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes 2009⁷ indican que se le ofrezca el tratamiento con insulina añadido al tratamiento combinado previo oral o solo a MET, dejando en segundo lugar el añadir un tercer fármaco oral siempre y cuando sea inaceptable o inapropiada la introducción de insulina.

TRIPLE TERAPIA: EVIDENCIA, ¿INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?

Es obvio que la toma de decisión en la combinación de fármacos debe estar sustentada por la investigación disponible. En este sentido, cuando uno hace esta aproximación se encuentra que en los diferentes trabajos (tabla 1)⁸ añadir un tercer fármaco, sea oral o insulina, a un régimen de terapia combinada de dos fármacos mejora el control metabólico, aunque no se pueden sacar conclusiones sobre la eficacia o efectividad de la triple asociación sin insulina en el seguimiento, ya que la mayoría de los estudios no llegaron a los 6 y 12 meses y desconocemos, por tanto, sus beneficios en complicaciones microvasculares y macrovasculares. Si tenemos en cuenta el diseño de los estudios y cómo se llevaron a cabo, nos encontramos que la comparación de un estudio con otro es bastante difícil; así, vemos que, por un lado, se consideraron diferentes niveles de HbA_{1c} como cifras objetivo y, en segundo lugar, se desconoce el método de estandarización de dichas HbA_{1c}.

En una reciente revisión sistemática (2010) sobre la tercera línea de tratamiento en la DM2, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health⁹ no se decanta ni por la terapia oral ni por la insulinoterapia, sino que simplemente analiza el coste-efectividad de cada decisión. Se encontraron 33 ensayos clínicos aleatorizados con una duración de entre 4 y 12 meses, con 8.148 pacientes adultos, que identificaban las ocho clases de fármacos que fueron estratificados (añadido a MET más SU; añadido a suspensión de MET o SU; suspensión de ambos [insulinoterapia en monoterapia]). De todos los trabajos se valoró la HbA_{1c}, las hipoglucemias (globales, graves y nocturnas), la ganancia ponderal (IMC), la satisfacción del

Tabla 1: Tercer escalón

Triple terapia sin insulina							
Autor	Diseño	N.º pacientes	Seguimiento	Intervención	Comparación	% pacientes con HbA _{1c} en objetivos* (reducción de HbA _{1c})	Observaciones
Dailey	ECA	365	24 s	SU + MET + RGZ	SU + MET + placebo	42% frente a 14% (-0,9 frente a +0,1)	Edema, hipoglucemia y ganancia de peso
Charpentier	ECA	299	32 s	SU + MET + PGZ	SU + MET + placebo	44% frente a 4,9% ^a (-1,18%) 13% frente a 0% ^b	^a HbA _{1c} basal < 8,5 ^b HbA _{1c} basal > 8,5
Dorkhan	Cohortes	54	26 s	SU + MET + PGZ	—	61% en objetivos disminuyó 7,8 ± 0,9 a 6,3 ± 0,9%, p < 0,001	Después a 18 pacientes durante 12 s se les retiró PGZ, incrementándose de nuevo HbA _{1c}
Yale	ECA	200	24 s	SU + MET + TGZ	SU + MET + placebo	43% frente a 6% (-1,4% ± 0,2%)	Se mantuvo el efecto a los 12 meses
Ovalle	Cohortes	35		SU + MET + TGZ	—		
Charbonnel	ECA	1.314	34,5 m	SU + MET + PGZ	SU + MET + placebo	(-0,8% frente a -0,2%)	Estudio de subgrupo del Proactive. Incremento 4 kg de peso y edemas en 29%
Bell	Cohortes	35	37 m	SU + MET + GLT	—	74% (promedio 6,9 ± 0,3%)	
Kiayias	ECA	38	20 s	SU + MET + RGZ 4 mg/día	SU + MET + RGZ 8 mg/día	(-1,1% frente a -1,4%)	Incremento peso > 4 kg
Byrne	Retrospectivo	25	8 s	SU + MET + RGZ	—	(-1,2%)	
Roy	Prospectivo	48	16 s	SU + MET + RGZ	—	61% (-1,8%)	
Roberts	ECA	170	16 s	MET + GLT + SU	MET + GLT + placebo	62,2% frente a 26% (-1,31% frente a -0,33%)	Ganancia de peso, hipoglucemias (51,2% frente a 8,3%)
Bell	Cohortes	35	72 m	SU + MET + GLT	—	51% (n = 18) (6,9 ± 0,2%)	
Lam	ECA	90	24 s	SU + MET + ACA	SU + MET + placebo	(-0,5 frente a placebo +0,1)	Flatulencia relevante (ACA frente a placebo: 28/45 frente a 11/44)
Standl	ECA	154	24 s	SU + MET + MGL	SU + MET + placebo	(-0,55 frente a -0,2%)	
Hermansen	ECA	229	24 s	SU + MET + SIT	SU + MET + placebo	(-0,50 frente a + 0,30%)	Análisis de un brazo del estudio

Paciente en que la combinación de dos fármacos orales fracasa: ¿tercer fármaco oral o insulina?

Tabla 1: Tercer escalón (continuación)

Triple terapia sin insulina							
Autor	Diseño	N.º pacientes	Seguimiento	Intervención	Comparación	% pacientes con HbA _{1c} en objetivos* (reducción de HbA _{1c})	Observaciones
Tran	Retrospectivo <i>head to head</i> ^c	48 frente a 45	16 s	SU + MET + RGZ	SU + MET + PGZ	65% frente a 62% (-1,8 frente a -2,1)	^c Análisis comparativo de dos estudios distintos
Zinman	ECA	533	26 s	MET-RGZ-LRG 1,2 mg/día MET-RGZ-LRG 1,8 mg/día MET + RGZ + placebo		57,5% frente a 53,7% frente a 19% (-1,5% frente a -1,5% frente a -0,5%)	
Schwartz	ECA	188	24 s	SU + MET + GLT	MET-INS MIX	31% frente a 32% (-1,96 frente a -1,95)	Coste promedio 10,40 dólares/día frente a 3,20 dólares/día
Lingvay 2009	ECA	58	3 a	SU + MET + PGZ	MET + INS	Se mantuvo en todo el estudio HbA _{1c} 6,0% frente a 6,1%	Pacientes recién diagnosticados (2 meses de evolución) Lingvay 2007: tres meses previos al inicio del estudio, todos los pacientes tuvieron MET + INS con descenso de HbA _{1c} -4,9%
Triple terapia con insulina							
Strowig	ECA	28	16 s	INS + MET + TGZ INS + TGZ + MET	INS + MET INS + TGZ	(-0,8) a favor 3 fármacos (-0,3) a favor 3 fármacos	Mayor ganancia de peso en el 2º grupo En ambos grupos disminuyó UI insulina
Rosenstock	ECA	217	24 s	SU + MET + INS	SU + MET + RGZ	(-1,7% frente a -1,5%)	Si HbA _{1c} basal > 9,5, la reducción fue mayor con insulina
Holman	ECA	708	52 s	SU + MET + INS MIX 30 SU + MET + INSrap prandial SU + MET + INSba (detemir)	MIX 30	17% frente a 23,9% frente a 8,1% (-1,3% frente a -1,4% frente a -0,8%)	Insulina basal añadida produjo menor riesgo de hipoglucemias y de ganancia ponderal
Holman 2009	ECA	708	3 a	SU + MET + INS MIX 30 SU + MET + INSrap prandial SU + MET + INSba (detemir)	MIX 30	31,9% frente a 44,7% frente a 43,7% 67,7% frente a 73,6% frente a 81,6% ^d (-1,3% frente a -1,4% frente a -1,2%)	^d La SU fue sustituida por un 2º tipo de insulina
Aljabri	ECA	62	16 s	SU + MET + PGZ	SU + MET + INSba	(-1,9% frente a -2,3%)	Menos hipoglucemias grupo con PGZ

Tabla 1: Tercer escalón (continuación)

Triple terapia con insulina							
Autor	Diseño	N.º pacientes	Seguimiento	Intervención	Comparación	% pacientes con HbA _{1c} en objetivos* (reducción de HbA _{1c})	Observaciones
Poulsen	ECA	16	24 s	SU + MET + INSRap	INS NPH o MIX	(-1,2% frente a 0%)	A pesar de subir un 50% las unidades en grupo NPH o MIX, no hubo cambios en los valores de la HbA _{1c}
Home	ECA	324	24 s	MET + RSG + INSba (NPH o MIX)	INSba (NPH o MIX) + placebo	70% frente a 34% (-1,9% frente a -1,3%)	
Juurinen	ECA	88	24 s	MET + INSba + NAT	MET + INSba + placebo	(-0,41 frente a -0,04)	El grupo NAT mejoró las glucemias posprandiales y tuvo más hipoglucemias
Vinik	ECA	217	24 s	SU + MET + INSba	SU + MET + RGZ	(-1,66% frente a -1,51)	

*La primera cifra siempre se refiere al grupo de intervención y la segunda al grupo de comparación. Los trabajos difieren en los objetivos de buen control (HbA_{1c} < 7 o HbA_{1c} < 6,5). No se especifica el método de estandarización de la HbA_{1c}.

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ECA: ensayo clínico aleatorizado; s: semanas; m: meses; a: años; SU: sulfonilureas; MET: metformina; GLT: glitazonas; TGZ: troglitazona; RGZ: rosiglitazona; PGZ: pioglitazona; NAT: nateglinida; SIT: sitagliptina; ACA: acarbosa; MGL: miglitol; LRG: liraglutida; INS: insulina; INSba: insulina basal; INSRap: insulina rápida; INS MIX: insulina mixta; INS NPH: insulina Neutral Protamine Hagedorn; RSG: rosiglitazona.

paciente, la calidad de vida relacionada con la salud, las complicaciones a largo plazo (cardiovasculares) y las pérdidas debidas a efectos adversos. No se pudieron extraer complicaciones microvasculares. Los resultados en cuanto a descenso de la HbA_{1c} fueron similares (rango entre -0,9 y -1,2%) al comparar MET más SU sola o cuando se le añadía el resto de fármacos (insulina basal, insulina bifásica, inhibidores de la DPP-4, agonistas del GLP-1, GLT o insulina basal-bolus). Las meglitinidas y los AFG estuvieron por debajo de aquel rango. La insulina bifásica sería la más efectiva, pues llegó a -1,9% de reducción de la HbA_{1c} (con mantenimiento de la MET, pero suspensión de la SU).

Con respecto al peso corporal, la adición de insulina bifásica, insulina basal-bolus o GLT se asocia a aumentos de peso. Los inhibidores de la DPP-4 y los AFG no varían el peso y los análogos del GLP-1 lo disminuyen. Las GLT, los análogos del GLP-1, los inhibidores de la DPP-4 y la insulina basal se asocian con un aumento de hipoglucemias frente al placebo cuando se combinan con MET más SU. Cualquier tipo de estrategia con insulina se asocia a hipoglucemias en comparación con otros fármacos. Los fárma-

cos que mostraron mayor incidencia de abandonos (por náuseas y vómitos) fueron los análogos del GLP-1 frente a placebo o insulina.

Se cuestionan los investigadores la baja evidencia encontrada sobre las complicaciones y la validez externa de todos y cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática (duración, muestra, definiciones de hipoglucemias, efectos adversos, etc.) y sobre todo la heterogeneidad de los estudios frente al nivel de HbA_{1c}, la duración y la dosis de MET o SU. Esto les lleva a concluir que existe una evidencia insuficiente para evaluar comparativamente la tercera línea terapéutica en la reducción de las complicaciones a largo plazo, si bien es cierto que estas asociaciones disminuyen de manera significativa, salvo MET y AFG, la HbA_{1c}.

En cuanto a la evaluación económica¹⁰, la adición de insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) a la MET y SU es la actitud terapéutica más coste-efectiva. Añaden, bajo ciertas asunciones, que los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina) podrían ser la opción más coste-efectiva, si no fuera por la falta de datos clínicos que hace imposible la evalua-

ción económica. El impacto del uso de insulina y las hipoglucemias en la calidad de vida, la incidencia de hipoglucemia en los diversos tratamientos, y la eficacia clínica de los inhibidores de la DPP-4 como terapia de tercera línea serían unos de los factores decisivos que influirían decisivamente en la evaluación económica de todos los fármacos y decantarían con el tiempo la balanza hacia este tipo de nuevos fármacos. Son necesarios estudios bien diseñados en estas áreas con el fin de determinar con más precisión la relación coste-eficacia de los medicamentos más nuevos y más caros contra la diabetes.

TRIPLE TERAPIA: FELIPE, ¿LE AÑADIMOS INSULINA U OTRO FÁRMACO DE DISTINTO MECANISMO?

En primer lugar, recordamos los objetivos pactados con cifra objetivo de la HbA_{1c} de 7% y una pérdida de peso de entre 5-10%. Esto tendremos que conseguirlo sin que exista un aumento del riesgo de hipoglucemia (al menos grave) y del riesgo cardiovascular.

Ante esta situación, se plantea a Felipe que, dado el fracaso de la terapia combinada, es obvio que se debe modificar el esquema terapéutico; por un lado, se le insiste en las medidas no farmacológicas y se le recomienda que reduzca la ingesta calórica para disminuir el peso (calculado un promedio previo de 2.300 kcal/día, se le recomienda que disminuya 500 kcal/día), así como que intercale con el ejercicio aeróbico que viene haciendo (andar) tres días a la semana ejercicios anaeróbicos (ejercicios gimnásticos, cintas elásticas, máquinas de gimnasio, etc., por ejemplo, pesas con incrementos progresivos de los pesos, donde pueda realizar entre 10 y 15 repeticiones sin llegar al cansancio). En cuanto a las modificaciones farmacológicas y teniendo en cuenta que no se encuentra solo, tiene una aceptable educación terapéutica, es responsable de su enfermedad, se adhiere a las medidas no farmacológicas y no le importa iniciar un tratamiento con inyecciones, le propongo que inicie una triple terapia añadiendo a su tratamiento previo insulina basal NPH nocturna en dosis titulada y con control de la glucemia capilar basal; se le informa de las modificaciones que debe realizar en las unidades de insulina, con revisión por enfermería a la semana (y posteriormente, según lo requiera) y nueva evaluación a los tres meses con HbA_{1c} y peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AY. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2009;55(1):39-43.
2. Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. GEDAPS; 2009. Disponible en: <http://www.redgedaps.org/index.php?idseccion=313>.
3. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13(suppl 1):1-68.
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
5. NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Quick reference guide. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009.
6. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
8. Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor RV, Menéndez Torre E. Triple terapia en diabetes tipo 2: revisión sistemática de la evidencia disponible. *Av Diabetol* 2010;26:222-6.
9. CADTH Therapeutic Review Panel: Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010.
10. CADTH Therapeutic Review Economic Evaluation. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010.