

Actualización Médica Periódica

Número 160

www.ampmd.com

Setiembre 2014

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Dr. Chih Hao Chen Ku*

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: QUÉ SIGUE COMO AGENTE DE SEGUNDA LÍNEA DESPUÉS DE METFORMINA?

Casi todas las guías a nivel mundial colocan a metformina como el antidiabético de primera elección en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 en conjunto con la modificación de estilos de vida.^(1,2) Los argumentos a favor de usar metformina incluyen su experiencia a través del tiempo, bajo riesgo de hipoglicemia, su efecto neutro sobre el peso (en algunas ocasiones pérdida de peso) y seguridad cardiovascular. Sin embargo, la evidencia clínica⁽³⁾ indica que con el pasar del tiempo, el paciente no sostiene el control glicémico con este agente y eventualmente desarrolla hiperglicemia.

Posterior a 1997, han aparecido una gran cantidad de grupos terapéuticos tanto en forma de agentes orales como parenterales para el manejo de diabetes tipo 2. Éstos incluyen tiazolidinedionas, inhibidores de alfa glucosidasa, meglitinides, inhibidores de DPP-4, análogos de GLP-1, análogos de amilina, resinas captadoras de ácidos biliares, bromocriptina, análogos de insulina e inhibidores del transporte renal de glucosa (SGLT-2). Cada uno de estos grupos terapéuticos tienen sus pros y contras. La prueba del tiempo ha hecho que muchos de estos grupos no se usan extensamente, ya sea por tolerancia, falta de eficacia o costos. No está bien establecido cuál debe ser el mejor acompañante de la metformina para ser usado como agente de segunda línea. En este artículo se revisan los riesgos y beneficios de las clases terapéuticas más usadas y se enfatizará en ensayos clínicos comparativos cuando exista la evidencia.

Cuándo hay que pensar en agregar un segundo agente?

En la historia natural de la diabetes tipo 2, hay una falla progresiva de la célula beta⁽⁴⁾ que hasta el momento no podemos modificar. El tratamiento con metformina no modifica tampoco esta evolución. Las guías de tratamiento hoy en día recomiendan individualizar metas de Hba1c basado en características de cada paciente que incluyen morbilidad asociada, edad, tiempo de evolución, riesgo de hipoglicemia y presencia de enfermedad cardiovascular.⁽¹⁾ Las recomendaciones más estrictas incluyen metas de Hba1c menores de 6.5% y las menos estrictas hasta 7-7.5%. El momento de agregar un segundo agente a la metformina es básicamente cuando no alcanzamos la meta que definimos para ese paciente luego de 3-4 meses de tratamiento con este fármaco.

*Médico cirujano, especialista en Endocrinología. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica. Email: chenku2409@gmail.com. Website: EndoDrChen.com

Quién debe ser el segundo agente?

Vamos a analizar por lo tanto los pros y contras de los diferentes grupos terapéuticos que pueden combinarse con metformina.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son ampliamente utilizadas a nivel mundial como segundo agente para manejo de la hiperglicemia. A pesar de que se habla del grupo en general, dentro de los agentes de segunda generación que se usan hoy en día, el perfil farmacológico difiere mucho entre ellos. La glibenclamida es el agente con mayor riesgo de hipoglicemia y hay controversia en cuanto a la seguridad cardiovascular de la misma, ya que puede actuar sobre el receptor SUR-1 presente en el músculo liso de las coronarias que al activarse puede inducir vasoconstricción.⁽⁵⁾ Glimepiride y gliclazida tienen menor riesgo de hipoglicemia; el estudio GUIDE⁽⁶⁾ comparó el riesgo de hipoglicemia entre estos agentes siendo menor con gliclazida. El estudio ADVANCE⁽⁷⁾ comparó 2 metas de control de Hba1c para prevenir eventos cardiovasculares usando glicazida como terapia de base y mostró ser neutro desde el punto de vista cardiovascular.

Las ventajas que ofrece este grupo es su amplia experiencia a nivel mundial y según el agente, el costo es bajo. Además, son agentes muy bien tolerados, donde el efecto adverso principal está relacionado con la hipoglicemia. Dentro de las desventajas que tienen, es que al estimular la secreción de insulina y siendo ésta anabólica, pueden producir aumento de peso y nuevamente en este sentido, la que más aumenta es la glibenclamida. También existe consideración que pueden acelerar el agotamiento pancreático, ya que al estimular la secreción de insulina, ésta se cosecreta con la amilina que se puede precipitar en forma de amiloide pancreático, siendo una señal para apoptosis de la célula beta.

Por otro lado, desde el punto de vista de reducción de Hba1c, comparado con otros agentes como inhibidores de DPP-4 son levemente más potentes como ha sido mostrado en algunos metanálisis.⁽⁸⁾

Inhibidores de DPP-4

Este grupo terapéutico incluye agentes como sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina y alogliptina. El mecanismo de acción es inhibiendo la enzima dipeptidil peptidasa 4, encargada de degradar el GLP-1, hormona encargada de producir el efecto incretínico. Estos fármacos estimulan la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa por lo que no producen hipoglicemia. Además, tienen la ventaja de ser neutros sobre el peso y tener muy buena tolerancia gastrointestinal. Dentro de los agentes de este grupo, hay pequeñas diferencias farmacocinéticas como que linagliptina no presenta excreción renal y saxagliptina produce interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4. Desde el punto de vista de eficacia en reducción de Hba1c, no hay mayor diferencia entre los diferentes compuestos de este grupo.

Este grupo ha sido comparado con otros grupos terapéuticos. Cuando se comparan contra sulfonilureas, incluyendo glicazida⁽⁹⁾, glipizida⁽¹⁰⁾ y glimepiride⁽¹¹⁾, en general la reducción de Hba1c es similar, con la ventaja de no producir aumento de peso ni provocar hipoglicemias. Metanálisis muestran que la diferencia promedio de Hba1c entre estos 2 grupos es de aproximadamente 0.1%.⁽⁸⁾ Una de las potenciales ventajas que podrían tener las terapias basadas en incretinas incluyendo los inhibidores de DPP-4 es lograr preservación de células beta, pero cuando se analizan los seguimientos a largo plazo de estos agentes comparado con sulfonilureas, vemos que el número de pacientes con falla terapéutica que requieren terapia de

rescate es similar entre ambos grupos, por lo que no podríamos afirmar con esta evidencia indirecta que haya preservación de células beta.^(12,13) Al compararlo con tiazolidinedionas, produce reducción similar en Hba1c, sin aumento de peso.⁽¹⁴⁾

Recientemente la seguridad de los inhibidores de DPP-4 ha sido cuestionada. Primero se asoció a mayor riesgo de pancreatitis y carcinoma de páncreas. La FDA y la EMA, basados en la revisión de estudios clínicos aleatorizados más recientes, se han pronunciado indicando que no hay evidencia para ligarlos a problemas pancreáticos aunque es un evento adverso que se va a seguir analizando y vigilando.⁽¹⁵⁾ En segundo lugar, el estudio SAVOR⁽¹⁶⁾ mostró un aumento en el riesgo de hospitalización por falla cardíaca que también se presentó en EXAMINE⁽¹⁷⁾. Este año también se publicó un estudio que asocia a sitagliptina con este mismo riesgo.⁽¹⁸⁾ Un análisis post hoc del SAVOR muestra que este aumento de riesgo de hospitalización por falla cardíaca se presenta especialmente en pacientes con niveles más altos de BNP antes de iniciar tratamiento con estos agentes.⁽¹⁹⁾ Por lo tanto, al presentarse con 3 agentes diferentes, parece que es un efecto de clase. Por el momento, no hay una contraindicación específica para uso en falla cardíaca y no hay un pronunciamiento de las agencias regulatorias al respecto. Los inhibidores de DPP4 no deben asociarse con análogos de GLP-1.

Análogos de GLP-1

Estos fármacos corresponden a aquellos que actúan sobre el receptor de GLP-1 y que además contienen cambios que los hacen resistentes a la acción del DPP-4. Por tratarse de péptidos, su administración es parenteral. Por otro lado, las concentraciones molares de estos fármacos a nivel sistémico son casi 4 veces más altas que las concentraciones de GLP-1 que se alcanza con los inhibidores de DPP-4⁽²⁰⁾, por lo que van a tener un efecto extrapancreático más pronunciado, incluyendo retardo del vaciamiento gástrico y su función como señal de saciedad, lo que hace que los agentes de este grupo produzcan pérdida de peso. Este mismo efecto sobre el retardo del vaciamiento gástrico produce que el efecto adverso principal del grupo sean náuseas, las cuales van mejorando con el pasar del tiempo.

Hay varios agentes disponibles en este grupo, incluyendo exenatide de acción corta, exenatide acción larga, liraglutide, lixisenatide, albiglutide y dulaglutide. Sus perfiles de acción y vida media varían significativamente. Lixisenatide y exenatide de acción corta actúan predominantemente sobre glicemias postprandiales, mientras que los otros agentes actúan más en glicemias en ayunas. Por otro lado, el exenatide acción corta debe administrarse dos veces al día (lo recomendado es antes del desayuno y antes de la cena) mientras que lixisenatide y liraglutide se administran una vez al día y albiglutide y dulaglutide una vez a la semana.

Estos agentes tienen una serie de beneficios adicionales más allá de la reducción de Hba1c, incluyendo pérdida de peso en promedio de 3 Kg, reducción de presión arterial (en promedio de 4 mm Hg en presión arterial sistólica), reducción de colesterol total (promedio 4 mg/dl) y de transaminasas.⁽²¹⁾ Estos efectos pueden traducirse en ventajas cardiovasculares.

Los estudios comparativos empleando estos agentes muestran en general superioridad sobre otras familias. Cuando se comparan contra sulfonilureas⁽²²⁾, producen mayor reducción de Hba1c, con pérdida de peso y sin hipoglicemias. Cuando se comparan con los inhibidores de DPP-4, los metanálisis indican que esta diferencia en Hba1c es en promedio de 0.49% a favor de los análogos de GLP-1, agregando además pérdida de peso.⁽⁸⁾ Comparados contra insulina glargina, la reducción de Hba1c es similar, sin riesgo de hipoglicemias y con pérdida de peso

cuando la insulina basal más bien produce aumento de peso.⁽²³⁾ Comparado con insulina premezcla, los resultados son similares.⁽²⁴⁾ Por otro lado, cuando se ven los seguimientos a largo plazo, el número de pacientes que requieren terapia de rescate es menor.⁽²⁵⁾

Dentro de las limitantes de este grupo terapéutico incluye en primer lugar los efectos adversos. El más común son las náuseas y vómitos, que usualmente se presentan en las primeras semanas de su empleo, pudiendo llegar a presentarlo hasta el 40% de los pacientes. Esto hace que sea necesario introducir el fármaco e ir aumentando la dosis gradualmente para mejorar la tolerancia. La otra consideración y controversia que ha habido es desde el punto de vista de seguridad pancreática, donde se ha asociado con pancreatitis y carcinoma de páncreas. La FDA y EMA en este año 2014 se pronunciaron indicando que hasta el momento no hay evidencia suficiente para afirmar que las terapias basadas en incretinas aumenten el riesgo de efectos adversos pancreáticos como se mencionó en el apartado de los inhibidores de DPP-4.⁽¹⁵⁾ En modelos animales, se ha demostrado que el uso de análogos de GLP-1 está asociado a mayor riesgo de desarrollo de carcinoma medular de tiroides, con la consideración de que la cantidad de células C que presentan las tiroides de estos roedores es mayor que la presente en seres humanos y además la densidad de receptores de GLP-1 es mayor. En seres humanos, después de casi 10 años de experiencia con estos fármacos, no hay casos reportados de carcinoma medular de tiroides con estos agentes. Sin embargo, siempre existe esta precaución y estarían contraindicados en pacientes con antecedente de carcinoma medular de tiroides, historia de carcinoma medular de tiroides familiar, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, ó hiperplasia de células C.

Insulinas

Dado que en la historia natural de la evolución de la diabetes tipo 2 hay insulinopenia progresiva⁽⁴⁾, no es de extrañar que la mayoría de pacientes requieran terapia de reemplazo con insulina en algún momento. Clásicamente el momento en que se introduce la insulina ha sido en etapas más avanzadas de la enfermedad, usualmente posterior a la falla de 2 agentes orales. Sin embargo, no hay un argumento sólido de por qué no podemos intervenir más tempranamente con insulina. Como se comentó en otras revisiones sobre insulinización, el uso temprano parece que puede conferir cierta protección a las células beta.⁽²⁶⁾

Dentro de las ventajas que podría tener la escogencia de insulina como terapia de segunda línea, está que no tiene límite en la potencia de reducción de la glicemia, es de las terapias más rápidas en reducir glucosa por lo que es útil cuando el paciente cursa con mayor grado de hiperglicemia. Además, revierte rápidamente los estados catabólicos y la sintomatología asociada (poliuria, polidipsia, visión borrosa). Las desventajas que podría tener esta opción terapéutica está el riesgo de hipoglicemias, aumento de peso, y el hecho de que tenga que ser administrada por vía subcutánea. Sin embargo, muchos de estas desventajas son pocas hoy en día y se pueden minimizar con el uso de análogos de insulina y con lapiceros de insulina usando agujas pequeñas.

En este contexto de pacientes, los esquemas de insulina más utilizados tienden a ser la combinación de metformina con una insulina basal o con una insulina premezcla.

Comparado con pioglitazona, los pacientes que usan insulina basal logran mayor reducción de Hba1c, pero con mayor riesgo de hipoglicemia, aunque no hubo diferencias en peso.⁽²⁷⁾ Cuando se compara insulina glargina con sitagliptina, la reducción de Hba1c es mayor con glargina pero con mayor riesgo de hipoglicemia y aumento de peso.⁽²⁸⁾

Las insulinas premezcladas han sido comparados con las sulfonilureas. Malone et al ⁽²⁹⁾ mostraron que la premezcla de insulina lispro 75/25 administrado dos veces al día produce reducciones similares de Hba1c al uso de glibenclamida incluso con un menor riesgo de hipoglicemias nocturnas. Kvapil et al⁽³⁰⁾ mostraron resultados similares pero notaron además que en los pacientes con Hba1c mayor a 9%, el uso de una premezcla fue superior a la sulfonilurea, resultado que es lógico dado que no tenemos un límite con la eficacia de las insulinas.

Pioglitazona

Estos fármacos actúan como activadores del PPAR gamma y a través de este mecanismo logra mejorar la resistencia a la insulina. La pioglitazona es un agonista parcial del PPAR alfa, lo que le confiere algunas propiedades similares a fibratos y por lo tanto reduce la tasa de triglicéridos y aumenta HDL colesterol, siendo neutro en LDL colesterol. En los estudios cardiovasculares, la pioglitazona ha mostrado ser neutro.⁽³⁰⁾

Dentro de las tiazolidinedionas, el uso de rosiglitazona ha tenido una caída dramática a nivel mundial después de la controversia relacionada alrededor de la seguridad cardiovascular de este fármaco a pesar de que el año pasado la FDA se retractó y estableció que el riesgo es neutro. Por lo tanto, el agente que se usa aún a nivel mundial es pioglitazona.

Cuando se compara contra sulfonilureas⁽³²⁾ e inhibidores de DPP-4⁽¹⁴⁾, su eficacia en reducción de Hba1c es similar. Tiene la ventaja de no producir hipoglicemias pero en general producen aumento de peso de aproximadamente 3-4 kg. Debe tomarse en cuenta que el inicio de acción de pioglitazona es lento, hasta 2-3 meses, por lo que no sería la mejor opción cuando deseamos reducir rápidamente la glicemia.

Dentro de las ventajas que ha sido demostradas con este grupo terapéutico, es que son los únicos agentes que han podido producir retardo en la caída de la función de las células beta. El estudio ADOPT⁽³⁾ comparó en pacientes sin tratamiento previo, la monoterapia con glibenclamida, metformina o rosiglitazona, evaluando el tiempo requerido para falla terapéutica definida como glicemia en ayunas mayor a 180 mg/dL. El resultado mostró que el grupo que falla más rápidamente son las sulfonilureas, seguido por metformina y el que produce un control más sostenido a través del tiempo fue la rosiglitazona.⁽³⁾

Además del aumento de peso, otros efectos adversos incluyen edemas y retención de agua lo que puede llevar a insuficiencia cardiaca aún en pacientes sin lesión estructural cardiaca. Se ha asociado con fracturas en extremidades y hay una posible asociación de pioglitazona con cáncer de vejiga que aún se encuentra bajo investigación. Se considera contraindicada en pacientes con antecedente de cáncer de vejiga o alto riesgo para esta condición.

Inhibidores de SGLT-2

A nivel renal, la glucosa se filtra libremente y en estados fisiológicos, el 100% se reabsorbe en los túbulos renales, siendo la mayor parte responsable el SGLT-2 en el túbulos contorneado proximal y en una pequeña parte el SGLT-1 localizado en el segmento recto del túbulos proximal. Tanto SGLT-1 como SGLT-2 son cotransportadores de sodio y glucosa que actúan por transporte activo secundario. Los pacientes diabéticos tienen sobreexpresión de estos transportadores, por lo que la reabsorción tubular de glucosa está aumentada.⁽³³⁾ Al producir inhibición de SGLT-2 se produce glucosuria (y por consiguiente pérdida calórica) y natriuresis,

lo que lleva pérdida de peso y reducción de presión arterial. Los agentes disponibles de esta clase terapéutica son canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

Este grupo terapéutico logra una reducción de alrededor de 0.8% de Hba1c y puede combinarse con cualquier tipo de terapia, ya que por su mecanismo de acción es complementario. Canagliflozina se comparó con sitagliptina y fue ligeramente superior en reducción de Hba1c a la dosis de 300 mg con pérdida de peso y reducción de presión arterial.⁽³⁴⁾ Comparado con sulfonilureas y tiazolidinedionas, la eficacia en reducción de Hba1c es similar con pérdida de peso y sin hipoglicemias.⁽³⁵⁾ Estos agentes no han sido comparados directamente con análogos de GLP-1 para ver si hay diferencias en la reducción del peso.

Dentro de sus efectos adversos, el principal está la vulvovaginitis, que usualmente es leve-moderada y se presenta en los primeros meses de tratamiento. También se describe que puede producir balanoprostitis e infecciones de tracto urinario. Éstos se manejan de la forma convencional. En un pequeño porcentaje de pacientes puede haber síntomas de hipotensión, especialmente en personas mayores de 75 años usando diuréticos de asa por lo que hay que tener precaución con el uso de este grupo terapéutico en estas personas. Una de las consideraciones es que puede producir elevación de LDL, siendo más pronunciado (hasta 8.8%) con 300 mg de canagliflozina y siendo de 3-4% con 100 mg de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.⁽³⁴⁾

Otros agentes

El inhibidor de alfa glucosidasa más usado es acarbosa, sin embargo, su uso se ha limitado por la frecuencia de efectos adversos gastrointestinales. Actúa predominantemente reduciendo glicemias postprandiales. La población asiática tiende a tolerar mejor estos medicamentos y el mayor uso mundial de éstos fármacos es en esta población.

Los meglitinides son secretagogos que actúan en el mismo receptor SUR-1 de las sulfonilureas. Tiene una vida media más corta, lo que le da la ventaja que las hipoglicemias son de menor duración y menos severas, sin embargo, su vida media también hace que tenga que administrarse 3 veces al día, lo que torna incómoda su dosificación. En este grupo están repaglinide y nateglinide que ya no están en el mercado centroamericano.

Bromocriptina de liberación rápida es un agonista dopamínérigo que actúa modificando el tono simpático en el sistema nervioso central. Se cree que los diabéticos tienen un tono dopamínérigo menor en las mañanas lo que lleva a mayor actividad simpática. Al usar bromocriptina, se revierte este fenómeno y ayuda a reducir glicemias postprandiales, triglicéridos y concentraciones de ácidos grasos libres. Logra reducciones de Hba1c entre 0.5 y 0.7% sin cambios en el peso y sin hipoglicemias. Sus efectos adversos principales son náuseas, mareos, astenia, estreñimiento y rinitis. Esta formulación no está disponible en Centro América.

Colesevelam es una resina captadora de ácidos biliares cuya estructura química le permite hidratar la molécula fácilmente y esto hace que mejore su tolerancia. Las sales biliares endógenas pueden estimular la gluconeogénesis hepática, por lo que las resinas al disminuir las sales biliares reducen esta vía metabólica. Esto se traduce en una reducción de 0.6-0.8% de Hba1c. Como todas las resinas, puede ayudar a bajar colesterol LDL y colesterol total, pero promueve la elevación de triglicéridos. Siendo la dislipidemia mixta lo más frecuente en pacientes diabéticos, se debe tener precaución con el uso de estos fármacos ya que puede empeorar los niveles de triglicéridos.

Cómo escoger el agente?

La escogencia final va a depender de la disponibilidad del fármaco y de las características de cada agente. Por ejemplo, en la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social, contamos únicamente con metformina, glibenclamida, insulina NPH e insulina simple, por lo que la escogencia es más sencilla (después de metformina, sería glibenclamida ó insulina).

Hay características individuales que inclinan la balanza hacia el uso de algunos agentes. Los pacientes obesos se pueden favorecer de análogos de GLP-1 ó inhibidores de SGLT-2 porque les ayuda con la pérdida de peso. Los inhibidores de DPP-4 serían una opción al ser neutros sobre peso.

Pacientes con antecedente de insuficiencia cardiaca, especialmente las más severas, estaría contraindicado el uso de pioglitazona y habría que tener algún cuidado con el uso de inhibidores de DPP-4. Los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica hay que tener precaución con el uso de glibenclamida y todos aquellos que aumenten el riesgo de hipoglicemia. Los inhibidores de SGLT-2 debe usarse con precaución por el riesgo de hipotensión cuando se emplean diuréticos de asa y además por su efecto sobre LDL.

Si el paciente tiene muchos problemas dispépticos o vaciamiento gástrico lento, estaría contraindicado el uso de análogos de GLP-1 ya que lo va a empeorar. En este caso se favorecería los agentes que sean mejor tolerados desde el punto de vista gastrointestinal como inhibidores de DPP-4, sulfonilureas o tiazolidinedionas.

En presencia de insuficiencia renal, estaría contraindicado las sulfonilureas, análogos de GLP-1 y se debe usar con mucha precaución las tiazolidinedionas (por retención de fluidos). Así mismo, los inhibidores de SGLT-2 pierden eficacia. En este contexto si el aclaramiento de creatinina es menor a 50 mL/min, se debe reducir la dosis de los inhibidores de DPP-4 a la mitad (excepto linagliptina que mantendría la misma dosis). Insulina puede usarse en este escenario aunque usualmente las dosis que requieren también pueden ser menores.

Los niveles de Hba1c representan un factor fundamental en la escogencia del agente. Si el aumento de Hba1c es leve, por ejemplo, menos de 8%, probablemente podamos usar cualquier para llegar a menos de 7%. Sin embargo, si está en más 8%, los agentes que tendrían mayor probabilidad de llegar a la meta de Hba1c serían insulina y análogos de GLP-1.

Por último el factor costo es fundamental, siendo los agentes novedosos en general más costosos, mientras que las sulfonilureas y las insulinas humanas las de menor costo.

Conclusión

En un paciente que falla a terapia con metformina, hay muchas opciones validadas para combinar el tratamiento. Cada una tiene sus ventajas y desventajas, que incluyen costo, vía de administración, riesgo de hipoglicemia, riesgo de insuficiencia cardiaca, y efecto sobre peso. Además, la disponibilidad de estos agentes en diferentes formularios o a nivel institucional también limita las opciones. La escogencia de cuál debe ser el agente ideal que acompañe a la metformina va a depender de todos estos factores; ver cuadros nº 1 y 2.

Cuadro nº 1
Eficacia comparativa entre los diferentes grupos terapéuticos medido por reducción de Hba1c

Clase terapéutica	Sulfonilureas	Inhibidores de DPP-4	Análogos GLP-1	Tiazolidinedionas	Insulina basal	Inhibidores de SGLT-2
Sulfonilureas		Ligeramente superior sulfonilurea	Mayor reducción con análogos GLP-1	Similar eficacia	Similar eficacia	Similar eficacia
Inhibidores de DPP-4	Ligeramente superior sulfonilurea		Mayor reducción con análogos GLP-1	Similar eficacia	Similar eficacia	Ligeramente superior dosis altas de inhibidores SGLT-2
Análogos GLP-1	Mayor reducción con análogos GLP-1	Mayor reducción con análogos GLP-1		Mayor reducción con análogos GLP-1	Similar eficacia	No hay estudios comparativos directos
Tiazolidinedionas	Similar eficacia	Similar eficacia	Mayor reducción con análogos GLP-1		Similar eficacia	Similar eficacia
Insulinas	Similar eficacia	Reducción mayor con insulinas	Similar eficacia	Mayor reducción con insulinas		No hay estudios comparativos directos
Inhibidores de SGLT-2	Eficacia similar en reducción	Ligeramente superior dosis altas de inhibidores SGLT-2	No hay estudios comparativos directos	Similar eficacia		No hay estudios comparativos directos

Cuadro nº 2
Resumen de las principales ventajas y desventajas de cada clase terapéutica

Clase terapéutica	Ventajas	Desventajas
Sulfonilureas	Menor costo, amplia experiencia	Hipoglicemias, aumento de peso, glibenclamida puede acelerar agotamiento pancreático y está cuestionado en riesgo cardiovascular, costo
Inhibidores de DPP-4	Muy bien tolerados, administración vía oral, neutros en peso, no producen hipoglicemia	Precaución en falla cardiaca severa
Análogos GLP-1	Mayor reducción de Hba1c, pérdida de peso, no produce hipoglicemia	Administración parenteral, efectos adversos gastrointestinales, costo
Tiazolidinedionas	Muy bien toleradas	Aumento de peso, mayor riesgo de falla cardiaca y fracturas
Insulina	No hay límite en eficacia, administración sencilla con dispositivos tipo lapicero	Aumento de peso e hipoglicemias, requiere titulación de dosis
Inhibidores de SGLT-2	Control de Hba1c, pérdida de peso, reducción de presión arterial	Mayor riesgo de vulvovaginitis, balanoprostitis y en algunas ocasiones infecciones urinarias. Pequeño aumento de colesterol LDL. En adultos mayores y usuarios de diuréticos de asa pueden producir hipotensión.

Bibliografía complementaria

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract*. 2013;19(2):327-36.
3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43.
4. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta cell function in type 2 diabetes: a long term model. *QJM*. 2003;96(4):281-8.
5. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1672-8.
6. Schernthaler G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double blind comparison of once daily glicazide MR and glimepiride in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):853-42.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
8. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
9. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and glicazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52 week, randomized study. *Diabet Med*. 2010;27(3):318-26.
10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(2):194-205.
11. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Mathews D, Ahrén B, Byiers S et al. Fifty two week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):157-66.
12. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2 year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(5):562-76.
13. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2 year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, non inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-83.
14. Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(10):959-69.
15. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014;370(9):794-7.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
17. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
18. Weir DL, McAlister FA, Senthilselvan A, et al. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail*. 2014; epub junio 25.
19. Raz I. Presentado en EASD 2013. Datos no publicados.
20. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2943-52.
21. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
22. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):84-90.
23. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargin titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomized trial. *Lancet*. 2010;395(9733):2234-43.
24. Gallwitz B, Böhmer M, Segie T, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2011;34(3):604-6.
25. Garber A, Henry RR, Ratner R, et al. Liraglutide, a once daily human glucagon like peptide-1 analogue, provides sustained improvements in glycemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):348-56.

26. Chen-KU CH. Insulinización: cómo hacerlo más sencillo para todos. Artículo de Revisión nº 138; noviembre 2012. Disponible en www.ampmd.com
27. Meneghini LF, Traylor L, Schwartz SL. Improved glycemic control with insulin glargine versus pioglitazone as add-on therapy to sulfonylurea or metformina in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2010;16(4):588-99.
28. Aschner P, Chan J, Owens DR, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin naïve patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformina (EASIE): a multicenter, randomized open label trial. *Lancet.* 2012;379(9833):2262-69.
29. Malone JK, Beattie SD, Campaigne BN, et al. Therapy after oral single agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture? *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(3):187-95.
30. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformina: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(1):39-48.
31. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
32. Matthews DR, Charbonnel DH, Hanefeld M, et al. Long term therapy with addition of pioglitazone to metformina compared with the addition of gliclazide to metformina in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(2):167-74.
33. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):5-14.
34. Lavalle-González FJ, Januszewicz, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformina monotherapy: a randomized trial. *Diabetologia.* 2013;56(12):2582-92.
35. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral antidiabetes treatments when added to metformina monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):433-42.

Palabras claves

endocrinología diabetes metformina metformín SGLT-2 GLP-1 DPP-4 bromocriptina insulina gliptindas Hba1c savor liraglutide exenatide lixisenatide albiglutide dulaglutide hipoglicemia tiazolidinedionas resinas glucosidasa sulfonilureas ADVANCE GUIDE glicazida glibenclamida glimeprida glitazonas PPAR pioglitazona ADOPT rosiglitazona glifozina canaglifozina dapaglifozina empaglifozina meglitinides colesevelan

Autoevaluación

- 1) Al evaluar su eficacia de acuerdo a la reducción promedio de Hba1c, las sulfonilureas presentan las siguientes relaciones con otras familias de hipoglicemiantes; señale el enunciado verdadero:
 - a) Vs inhibidores DPP-4, superiores las sulfonilureas
 - b) Vs análogos GLP-1, superiores las sulfonilureas
 - c) Vs tiazolidinedionas; superiores las sulfonilureas
 - d) Vs insulina basal; superiores las sulfonilureas
 - e) Vs inhibidores SGLT-2, superiores las sulfonilureas
- 2) Al evaluar su eficacia de acuerdo a la reducción promedio de Hba1c, los inhibidores DPP-4 presentan las siguientes relaciones con otras familias de hipoglicemiantes; señale el enunciado verdadero:
 - a) Vs sulfonilureas, superiores los inhibidores DDP-4
 - b) Vs análogos GLP-1, superiores los inhibidores DDP-4
 - c) Vs tiazolidinedionas, superiores los inhibidores DDP-4
 - d) Vs insulina basal, similar eficacia
 - e) Vs inhibidores SGLT-2, similar eficacia

- 3) Al evaluar su eficacia de acuerdo a la reducción promedio de Hba1c, los análgos GLP-1 presentan las siguientes relaciones con otras familias de hipoglicemiantes; señale el enunciado verdadero:
- a) Vs sulfonilureas; análogos GLP-1 inferiores
 - b) Vs DPP-4; análogos GLP-1 inferiores
 - c) Vs tiazolidinedionas; análogos GLP-1 inferiores
 - d) Vs insulina basal; análogos GLP-1 inferiores
 - e) Vs inhibidores SGLT-2 no hay estudios comparativos
- 4) Al evaluar su eficacia de acuerdo a la reducción promedio de Hba1c, los tiazolidinedionas presentan las siguientes relaciones con otras familias de hipoglicemiantes; señale el enunciado verdadero:
- a) Vs sulfonilureas; tiazolidinedionas superiores
 - b) Vs inhibidores DPP4; tiazolidinedionas superiores
 - c) Vs análogos GLP-1; tiazolidinedionas inferiores
 - d) Vs insulina basal; tiazolidinedionas inferiores
 - e) Vs inhibidores SGLT-2; tiazolidinedionas inferiores
- 5) Al evaluar su eficacia de acuerdo a la reducción promedio de Hba1c, la insulina basal presenta las siguientes relaciones con otras familias de hipoglicemiantes; señale el enunciado verdadero:
- a) Vs sulfonilureas; insulina basal inferior
 - b) Vs inhibidores DPP4; insulina basal inferior
 - c) Vs análogos GLP-1, insulina basal inferior
 - d) Vs tiazolidinedionas, insulina basal superior
 - e) Vs inhibidores; insulina basal inferior

Respuestas correctas

- 1) a
- 2) d
- 3) e
- 4) c
- 5) d