

PREGUNTA CLÍNICA Nº 8

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ELECCIÓN EN CASO DE FRACASO DE LA TERAPIA INICIAL CON METFORMINA Y SULFONILUREAS?

Fecha de edición: Septiembre 2013

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Adultos con diabetes tipo 2, mal controlado con metformina y sulfonilurea.
Intervención	Insulina +/- MET +/- SU; MET+SU+Glitazona; MET+SU+Glinida; MET+SU+DPP-4; MET+SU+GLP-1; Otras combinaciones.
Comparación	MET+SU+Placebo.
Resultados	Mortalidad; Complicaciones macrovasculares y microvasculares; HbA1c; Peso; Hipoglucemia; Efectos adversos; Coste.
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA con resultados de morbi-mortalidad.

2. Introducción.

En la guía sobre DM2 del Ministerio se proponía añadir insulina en caso de fracaso de la terapia oral con MET+SU. En el algoritmo de tratamiento, propone añadir insulina si persisten cifras de HbA1c por encima de 7%. La alternativa de la triple terapia oral con los fármacos disponibles cuando se realizó la guía (MET+SU+TZD) se propone para casos concretos en los que el tratamiento con insulina no es aceptable. Desde que se publicó la guía de diabetes del Ministerio, se han publicado nuevos estudios y revisiones sistemáticas, y el uso de nuevos fármacos como los inhibidores de la DPP-4 o los agonistas de la GLP-1 ha ido en constante aumento, tras la retirada del mercado de rosiglitazona. Es necesario evaluar el papel de los nuevos fármacos como terapia combinada y en comparación con insulina.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN	-Añadir insulina cuando el control inadecuado MET+SU (HbA1c > 7%). -Agonista de la GLP-1 si IMC >30 kg/m ² o si desea perder peso y generalmente si han transcurrido menos de 10 años desde el diagnóstico	Insulina vs GLP-1: 2 ECA en un metaanálisis (Inzucchi SE, 2002)	No hay estudios comparativos en morbi-mortalidad

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

	<p>-Glitazona (solo en caso de que no haya insuficiencia cardiaca)</p> <p>-Inhibidor de la DPP-4 si desea perder peso.</p> <p>-Valoración clínica cuidadosa en personas con DM2 de larga evolución, con control glucémico deficiente, para garantizar que el tratamiento con insulina no se retrasa indebidamente por los beneficios percibidos por agonistas de GLP-1.</p>		
NICE	<p>-Iniciar el tratamiento con insulina si el paciente está de acuerdo, una vez discutidos los beneficios y riesgos, cuando el control de HbA1c está por encima de 7,5% u otro más alto acordado con el paciente.</p> <p>-En personas con marcada hiperglucemia iniciar insulina frente a añadir un tercer fármaco oral, salvo que exista una justificación fuerte (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad por la inyección, otros).</p> <p>-Exenatida o agonista GLP-1: terapia de tercera línea en lugar de insulina si: a HbA1c \geq el 7.5 % o superior y: IMC \geq 35.0 kg/m² y problemas psicológicos o médicos por ello; IMC <35.0 kg/m² si la insulina tendría implicaciones laborales o si la pérdida de peso beneficia otras patologías relacionadas con la obesidad. Continuar solo si en 6 meses hay reducción de al menos 1% en HbA1c y una pérdida de peso de al menos el 3 % del peso inicial en 6 meses.</p> <p>-Inhibidor DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina): si con MET+SU HbA1c \geq el 7,5% % y la insulina es inaceptable o inadecuada. Continuar solo si reducción de al menos 0.5 % en HbA1c en 6 meses.</p> <p>-TZD (Pioglitazona): si HbA1c \geq el 7.5 %, u otro nivel más alto concordado con el individuo) y la insulina es inaceptable o inadecuada. No en Insuficiencia cardiaca o riesgo alto de la fractura. Continuar solo si una reducción de puntos de al menos 0.5 % de HbA1c en 6 meses).</p>	<p>Insulina vs TZD: 2 ECA (Rosenstock J, 2006) (Vinik AI,, 2007)</p> <p>Insulina vs exenatida: 2 ECA . Heine RJ, 2005) (Secnik BK, 2006).</p>	<p>Para el inicio de insulina cita argumentos fisiopatológicos (disminución relativa de la producción de insulina).</p> <p>No hay estudios comparativos en morbi-mortalidad</p>

Resumen GPC Base: En la guía del NICE las recomendaciones de 2009 establecen el inicio de insulina si el paciente está de acuerdo, una vez discutidos los beneficios y riesgos, cuando el control de HbA1c está por encima de 7,5%, estableciendo por tanto unas cifras superiores para el inicio de insulina que para la monoterapia y la biterapia (entre 6,5% y 7,5%). En personas con marcada hiperglucemia recomienda iniciar insulina frente a añadir un tercer fármaco oral, salvo que exista una justificación fuerte (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad por la inyección, otros). En el algoritmo diagnóstico de la guía de SIGN, cuando el control glucémico es inadecuado con la biterapia oral (HbA1c por encima de 7%), recomienda insulina; alternativamente, un agonista de la GLP-1 en caso de IMC >30 kg/m² o si desea perder peso y generalmente si han transcurrido menos de 10 años desde el diagnóstico), • o una glitazona (solo en caso de que no haya insuficiencia cardicaca) o un inhibidor de la DPP-4 (si desea perder peso).

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión: Las recomendaciones van en la misma línea, favoreciendo antes la terapia con insulina frente a agonistas de la GLP-1 y fármacos orales, aunque la evidencia en que se basan no es sólida en términos de resultados de morbi-mortalidad.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECAs con resultados de morbi-mortalidad.
Período de búsqueda	2009- Abril 2013
Bibliografía de expertos	Sí
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

**Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

0.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. 2010.(1)

Comparación 1: Insulina basal. Vs placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
2(a)	ECA	Sí (-1)	No	No	No (b)	Consistente con MTC	618			-1,22 (-2,33 a -0,1)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
2(a)	ECA	Sí (-1)	No	No	No (c)	Consistente con MTC	618			0,88 (-1,39 a 3,15)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia severa												
1(d)	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)		462		OR: 5,59 (0,31-101,89)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

(a) Lopez-Alvarenga 1999; Russel-Jones 2009; (b) El IC de la comparación es impreciso. No obstante, el intervalo de credibilidad de la comparación mixta (E. directa e indirecta) es preciso; por lo que no se baja por imprecisión (-1, 17 (-1,57 a -0,81). ; (c) El intervalo de credibilidad de la comparación mixta (E.directa e indirecta) es menos impreciso, 1,85 (0,54 a 3,09), por lo que no se baja por imprecisión .; (d) Russel-Jones 2009; (*) N estimada según el número de participantes en los estudios incluidos; MTC: metanálisis en red, comparaciones mixtas

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

Comparación 2: Tiazolidindiona. Vs placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
2 (a)	ECA	Sí (-1)	No	No	No	Consistente con MTC	664			-1,16 (-1,36 a -0,96)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
2 (a)	ECA	Sí (-1)	No	No	No	Consistente con MTC	618			3,54 (2,43 a 4,64)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia severa												
1 (b)	ECA	Sí (-1)	NA	No	Sí		462		No estimable	0 casos	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace4: Insuficiencia cardiaca, Fracturas, cáncer de vejiga: Ver monoterapia y biterapia												

(a) Charpentier 2009; Dailey 2004; (b) Dailey 2004. N estimada según el número de participantes en los estudios incluidos; MTC: metanálisis en red, comparaciones mixtas

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Comparación 3: Inhibidores de la DPP-4 vs. placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
1 (a)	ECA	No	NA	No	No	Consistente con MTC	441			-0,89 (-1,11 a -0,66)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
1 (a)	ECA	No	NA	No	No	Consistente con MTC	441			1,10 (0,28 a 1,29)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia severa												
1 (a)	ECA	No	NA	No	Sí		229		No estimable	0 casos	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

(a) Hermansen 2007; N estimada según el número de participantes en los estudios incluidos; MTC: metanálisis en red, comparaciones mixtas

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

Comparación 4: Análogos de la GLP-1 vs. placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
2 (a)	ECA	Sí (-1) (b)	No	No	No	Consistente con MTC	1.355			--096 (-1,14 a -0,77)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
2 (a)	ECA	Sí (-1) (b)	No	No	No	Consistente con MTC	1.355			-0,88 (-1,29 a -0,47)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia severa												
2 (a)	ECA	Sí (-1) (b)	No	No	Sí (-1)		1.195		OR: Kendall: 1,53 (0,06 a 37) Russel: 11,35 (0,62-206)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace4: Pancreatitis (**)												
1	Obs		NA	No	No		1.269	1.269	2,01 (1,37-3,18)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICA

(a) Kendall 2005, Russell-Jones 2009, calidad variable; (b) Calidad variable; N estimada según el número de participantes en los estudios incluidos; (**) Singh S, JAMA internal medicine. 2013:1-6.; MTC: metanálisis en red, comparaciones mixtas. * Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Comparación 5: Alfa glicosidasa vs. placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
3(a)	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)(b)	Consistente con MTC	281			-0,43 (-0,72-0,14)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
3(a)	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)(b)	Consistente con MTC	281			-0,88 (-1,63 a -0,14)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia severa												
2(c)	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)		214		OR (Lam): 3 (0,12-75,85)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

(a)Lam 1998; Lopez-Avarenga 1999; Standl 2001; (b) La imprecisión se mantiene en el MTC, tanto para HbA1c (-0,46 (-0,96 a 0,03) como para el peso (-0,43 (-2,20 a 1,44)); (c) Lam 1998, Standl 2001; N estimada según el número de participantes en los estudios incluidos; MTC: metanálisis en red, comparaciones mixtas. * Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

Comparación 6: Meglitinidas vs. Placebo. Solo comparaciones indirectas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
	ECA	Sí (-1)	No	Sí (-1)	Sí (-1)	Solo MTC				-0,18 (-2,08 a 1,71)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
	ECA	Sí (-1)	No	Sí (-1)	Sí (-1)	Solo MTC				2,67 (-0,94 a 6,32)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Comparación 7: Insulina bifásica vs. Placebo. Solo comparaciones indirectas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
	ECA	Sí (-1)	No	Sí (-1)	No					-1,10 (-1,59 a -0,67)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
	ECA	Sí (-1)	No	Sí (-1)	No					3,35 (1,65 a 5,03)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Comparación 8: Insulina bolus vs. Placebo. Solo comparaciones indirectas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
	ECA	Sí (-1)	No	Sí (-1)	No					-1,01 (-1,71 a -0,35)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
	ECA	Sí (-1)	No	Sí (-1)	No					5,00 (2,52 a 7,43)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

* Se ha adoptado el riesgo de sesgo de la revisión de CADTH.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

Bibliografía: Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, Defronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled Type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. Journal of endocrinological investigation 2013;36(3):168-73.(2)

Comparación 9: GLP-1 vs Insulina

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: HbA1c												
7	ECA	Sí (-1) (a)	No	No	No		1.080	1.119		0,086% (-0,175 a 0,002)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace2: Peso												
7	ECA	Sí (-1)(a)	No	No	No		1.080	1.119		5,2 (-5,35 a -5,014)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hipoglucemia												
	ECA	Sí (-1) (a)	No	No	Sí (b)		1.080	1.119	- 35% (p=0,001)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

(a) Algunos de los ECA con limitaciones en la selección de la población. (b) No se proporcionan intervalos de confianza

Bibliografía: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. 2010.(1)

Comparación 10 Insulina bolus vs. basal.

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Hipoglucemia severa												
1	ECA	No	-o	No	Sí		16/238	4/234	4,14 (2,36-12,59)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Comparación 11. Insulina bifásica vs basal.

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Hipoglucemia severa												
1	ECA	No	-	No	Sí		11/235	4/234	2,82 (0,89-9,0)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

0.2. Resumen de la evidencia.

Hemos encontrado dos RS que analizan las distintas opciones de triple terapia (3, 4) que evalúan las combinaciones de tres fármacos orales o de dos fármacos orales con insulina o un análogo de la GLP-1. La revisión de Gross (4) evalúa el efecto de los antidiabéticos orales, insulina y agonistas de la GLP-1 en terapia añadida a MET+SU respecto a las variables de control glucémico, peso e hipoglucemia, a través de un metanálisis de comparaciones mixtas (directas e indirectas); busca hasta diciembre de 2010. Para el GRADE-PRO hemos utilizado la RS del CADTH por su alta calidad y porque aporta detalles de la calidad de los estudios incluidos, si bien busca hasta diciembre de 2009. En cualquier caso, ambas RS son coincidentes en sus resultados. Hemos realizado una búsqueda de ECA posteriores con resultados de morbi-mortalidad, así como RS que comparen insulinas vs. análogos de la GLP-1 con variables intermedias, ya que esta comparación no está contemplada en la RS canadiense. Finalmente, comentar que, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se ha publicado (5) una revisión del CADTH sobre las recomendaciones para el uso óptimo de los fármacos en biterapia y en triterapia, así como una revisión sistemática y evaluación económica de los fármacos en triterapia (1). No hemos modificado el perfil de GRADE con los datos de 2013, ya que sus conclusiones son plenamente coincidentes y porque el grade PRO incluye los datos de las comparaciones directas cuando las hay, mientras que la actualización del CADTH se basa básicamente en las comparaciones mixtas. No obstante, en el anexo 1 hemos incluido los forest plot con los resultados del metanálisis de comparaciones mixtas con los resultados de los años 2010 y 2013, prácticamente idénticos.

Hemos incorporado también la evidencia indirecta que procede de los estudios en monoterapia y de algunos ECA que evalúan el control intensivo vs habitual o estrategias de tratamiento escalonado, en la medida en que nos aportan información relevante para establecer la idoneidad de las combinaciones de fármacos en términos de morbi-mortalidad y de efectos adversos relevantes. Para los efectos adversos poco frecuentes, nos remitimos a la monoterapia y biterapia.

Las RS (3) y su actualización (1) acerca de la terapia añadida a MET+SU concluyen:

- No hay ECA con poder estadístico suficiente para detectar diferencias entre los fármacos de tercera línea respecto a la incidencia de complicaciones de la diabetes a largo plazo (cardiopatía isquémica, retinopatía, nefropatía, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), por lo que la comparación se establece en términos de variables intermedias (HbA1c y peso) y el perfil de efectos adversos, entre ellos el riesgo de hipoglucemia (3).
- A excepción de los inhibidores de la alfa-glicosidasa y de las metiglinidas, todos los fármacos (TZD, GLP-1, DPP-4, insulina basal e insulina bifásica) alcanzan reducciones significativas en la HbA1c (entre -0.89% a -1.17%) como terapia añadida a MET+SU, sin diferencias relevantes entre ellos, aunque la insulina muestra una tendencia a un mayor efecto que la triple terapia oral. Los resultados son similares en las comparaciones directas y en las mixtas.
- La insulina basal, bifásica, en bolus y las TZD se asocian a un aumento significativo del peso como terapia añadida a MET+SU (entre 1,85 kg y 5,00 kg). Los inhibidores de la DPP-4 tienen efectos neutros sobre el peso, mientras que los análogos de la GLP-1 se asocian a una pérdida de peso de -1.59 kg (CrI 95%: -3.01a -0.20). Las meglitinidas presentan una tendencia al aumento de peso.
- Los episodios de hipoglucemia severa son poco frecuentes con todos los fármacos, incluyendo la insulina. Se observan más hipoglucemias graves con insulina en bolus o bifásica que con insulina basal. Respecto a los episodios de hipoglucemias totales (distintos grados de severidad), las TZD e insulinas presentan mayor riesgo de hipoglucemia. Los análogos de la GLP-1 tienen mayor riesgo de hipoglucemia que el placebo.
- Entre las opciones de insulinización (basal, bifásica o bolus), las comparaciones mixtas muestran un mayor efecto en disminuir la HbA1c con la insulina en bolus, seguida de la bifásica y después de la basal. En contrapartida, el aumento de peso y el riesgo de hipoglucemia es también mayor con bolus, seguido de bifásica y después de la basal. Cuanto más intensivo es el tratamiento con insulina, mayor es su eficacia sobre la HbA1c, pero también la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia.
- En el análisis económico, la terapia con insulina NPH añadida a MET+SU es la que proporciona una mejor relación coste-efectividad (coste por QALY de \$60.800). Este análisis tiene importantes limitaciones respecto al modelo adoptado (UKPDS) y la transferibilidad de los costes a nuestro medio.
- En base a la evidencia disponible y al análisis económico, el CADTH recomienda utilizar insulina NPH como primera opción en pacientes con DM2 mal controlada con MET+SU. En su actualización de 2013 (1, 5), en situaciones en las que los pacientes no puedan utilizar insulina, recomienda añadir un inhibidor de la DPP-4 a tratamiento de MET+SU.

Los ECA sobre la terapia intensiva vs. habitual (6-8) proporcionan evidencia indirecta acerca de las combinaciones a utilizar y también sobre cuándo está justificado añadir un tercer fármaco o iniciar insulina. Este último aspecto se

evalúa también en estudios observacionales bien realizados (9, 10). Los datos procedentes del ensayo ACCORD (11) desaconsejan el control glucémico muy intensivo (6% vs. 7-7,9%); en dicho estudio la bajada de HbA1c se producía en poco tiempo y a base de muchos pacientes tratados con insulina y TZD. El estudio observacional de Currie realizado en Reino Unido advierte sobre una posible relación en forma de U entre los niveles de HbA1c y la mortalidad en la cohorte que inicia el tratamiento con insulina, en el que los resultados más favorables ser producirían entre HbA1c de 7,5% y 8%. Estos hallazgos no se han confirmado en otros estudios observacionales (10). En cualquier caso (Ver pregunta sobre terapia intensiva), los datos disponibles sobre la mortalidad y sobre los eventos cardiovasculares son poco claros y nos obligan a adoptar una actitud más conservadora a la hora de iniciar un tratamiento con insulina o con más de dos fármacos orales.

El estudio ORIGIN (12), patrocinado por la industria, comparó el inicio del tratamiento con insulina glargina con un objetivo de 5,3 mmol/L vs. tratamiento habitual en 12537 pacientes con DM2 (88%) o prediabetes (12%) con enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular. A los 6 años de seguimiento medio no se observaron diferencias significativas en las dos variables principales: una compuesta de muerte de causa cardiovascular, infarto no fatal o ictus y otra de éstos+revascularización o hospitalización por insuficiencia cardíaca. La tasa de hipoglucemia severa fue 1,00 vs. 0,31 por 100-personas año. No se observó mayor riesgo de cáncer con insulina glargina. Este ECA no está diseñado para evaluar cuál es la mejor opción de terapia de tercera línea, ya que plantea el tratamiento inicial con insulina vs. Metformina, pero proporciona datos de seguridad a largo plazo de los análogos de insulina.

Los datos para los análogos de la GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4 son aún insuficientes como para definir claramente su papel, tanto a nivel cardiovascular como a nivel de su seguridad a largo plazo (13, 14). En una RS (15) que analiza los efectos de los DPP-4 a nivel cardiovascular, no se mostraron efectos perjudiciales y apuntan a un posible beneficio a nivel cardiovascular; no obstante, estos datos requieren confirmación. De hecho, tras la fecha de cierre de la búsqueda, se han publicado los resultados de un ensayo clínico (SAVOR-TIMI 53), que compara, en pacientes con DM2 y con antecedentes de enfermedad cardiovascular o algo riesgo de padecer eventos cardiovasculares, el efecto de saxagliptina frente a placebo en términos de morbi-mortalidad. Saxagliptina no ha demostrado la superioridad sobre placebo en la reducción de una variable final combinada de muerte cardiovascular, IAM no mortal o ictus isquémico no fatal cuando se añade al tratamiento habitual en los pacientes con DM2. Sin embargo, aumentó la hospitalización por insuficiencia cardíaca. No se observó mayor incidencia de pancreatitis (16).

Respecto a la comparación de análogos de insulina frente a análogos de la GLP-1 hemos encontrado una RS (2) que los compara en términos de variables intermedias, en pacientes mal controlados con terapia oral; no aporta datos de morbi-mortalidad ni de seguridad a largo plazo. El efecto sobre la HbA1c es similar, al aumento de peso es considerablemente mayor con insulina (5,20 kg (5,014-5,35)), el riesgo de hipoglucemia es mayor. El riesgo de efectos adversos gastrointestinales es 15 veces superior con análogos de GLP-1 que con insulina. No se analiza la calidad de los estudios ni se aportan datos sobre la heterogeneidad; por ello esta revisión no se ha incluido en el perfil de GRADE.

Respecto a los efectos adversos de mayor gravedad para los diferentes grupos de fármacos, destacar el riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y cáncer de vejiga (14, 17, 18) asociado al uso de pioglitazona o el riesgo de pancreatitis asociado a incretinas (19, 20).

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 8 ¿Cuál es el tratamiento de elección en caso de fracaso de la terapia inicial con metformina y sulfonilureas?

- C1: MET+/-SU + Insulina basal vs MET+SU
- C2: MET+ SU + TZD vs. MET+SU
- C3: MET+ SU + DPP-4 vs. MET+SU
- C4: MET+ SU + GLP-1 vs. MET+SU vs
- C5: MET+ SU + Alfa-glucosidas vs. MET+SU
- C6: MET+ SU + meglitinidas vs. MET+SU
- C7: MET+ SU + insulina Bifásica vs. MET+SU
- C8: MET+ SU + Insulina Bolus vs. MET+SU
- C9: MET+/- SU + GLP-1 vs. MET+/- SU+Insulina
- C10: Insulina bolus vs basal
- C11. Insulina bifásica vs basal

Población: DM2 mal controlados con MET+SU
Intervención: Insulina o DDP-4 o GLP-1 o Pioglitazon u otros
Comparación: MET+SU; comparaciones entre triterapias
Perspectiva: Sistema Sanitario

Crterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																																																						
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 Moderada																																																																								
		C2 Moderada																																																																								
		C3 Moderada																																																																								
		C4 Moderada																																																																								
		C5 Baja																																																																								
		C6 Baja																																																																								
		C7 Baja																																																																								
		C8 Baja																																																																								
		C9 Baja																																																																								
		C10 Moderada																																																																								
		C11 Moderada																																																																								
		A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> <th>C7</th> <th>C8</th> <th>C9*</th> <th>C10</th> <th>C11</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad y morbilidad CV</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. HbA1c</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Peso</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Hipoglucemia severa</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5. Hipoglucemia global</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9*	C10	C11	1. Mortalidad y morbilidad CV												2. HbA1c	Mo	Mo	A	Mo	B	B	B	B	Mo			3. Peso	Mo	Mo	A	Mo	B	B	B	B	Mo			4. Hipoglucemia severa	B	B	Mo	B	B							5. Hipoglucemia global									B	Mo	Mo	Los efectos sobre variables CV son desconocidos.
Desenlaces	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9*	C10	C11																																																															
1. Mortalidad y morbilidad CV																																																																										
2. HbA1c	Mo	Mo	A	Mo	B	B	B	B	Mo																																																																	
3. Peso	Mo	Mo	A	Mo	B	B	B	B	Mo																																																																	
4. Hipoglucemia severa	B	B	Mo	B	B																																																																					
5. Hipoglucemia global									B	Mo	Mo																																																															

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">BENEFICIOS Y RIESGOS</p>	<p>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?</p> <p>C1 B>R C2 B<R C3 B>R C4 B>R C5 B<R C6 B=R C7 B>R C8 B=R C9 B=R C10 B<R C11 B<R</p> <p>B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes</p> <p>B=R: Los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> <th>C7</th> <th>C8</th> <th>C9</th> <th>C10</th> <th>C11</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad y morbilidad CV</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2. HbA1c</td> <td>B-I/M</td> <td>B-I/M</td> <td>B-I/M</td> <td>B-I/M</td> <td>P-B</td> <td>P-B</td> <td>B-I/M</td> <td>B-I/M</td> <td>SE</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Peso</td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> <td>SE</td> <td>B-I/M</td> <td>P-B</td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> <td>B-I/M</td> <td>B-I/M</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Hipoglucemia severa</td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> <td>P-R</td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> <td></td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> <td></td> <td>R-I/M</td> <td>R-I/M</td> </tr> <tr> <td>5. Hipoglucemia global</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>P-B</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>	Desenlaces	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	1. Mortalidad y morbilidad CV												2. HbA1c	B-I/M	B-I/M	B-I/M	B-I/M	P-B	P-B	B-I/M	B-I/M	SE			3. Peso	R-I/M	R-I/M	SE	B-I/M	P-B	R-I/M	R-I/M	B-I/M	B-I/M			4. Hipoglucemia severa	R-I/M	R-I/M	P-R	R-I/M	R-I/M		R-I/M	R-I/M		R-I/M	R-I/M	5. Hipoglucemia global									P-B				<p>PIO: se considera también el aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca, fracturas y cáncer de vejiga. Para los DPP-4 y GLP-1 la incertidumbre de los efectos a largo plazo, tanto cardiovasculares como los relacionados con efectos adversos (pancreatitis, etc.).</p>
Desenlaces	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11																																																																	
1. Mortalidad y morbilidad CV																																																																												
2. HbA1c	B-I/M	B-I/M	B-I/M	B-I/M	P-B	P-B	B-I/M	B-I/M	SE																																																																			
3. Peso	R-I/M	R-I/M	SE	B-I/M	P-B	R-I/M	R-I/M	B-I/M	B-I/M																																																																			
4. Hipoglucemia severa	R-I/M	R-I/M	P-R	R-I/M	R-I/M		R-I/M	R-I/M		R-I/M	R-I/M																																																																	
5. Hipoglucemia global									P-B																																																																			
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p> <p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Parcialmente en desacuerdo</p> <p>Desacuerdo</p>	<p>Existen múltiples barreras a la insulización: miedo a los pinchazos, limitación de las actividades diarias, percepción de mayor gravedad por los demás, miedo a efectos secundarios, aumento de peso, hipoglucemias. Otros aspectos como el estigma social o la carga de enfermedad están menos estudiados.</p>																																																																								

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes están en el límite en relación a los beneficios</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Incierto</p> <p>Incierto</p>	<p>Ver Anexo de costes. En ausencia de datos sobre la morbi-mortalidad, la diferencia de costes entre la insulina NPH y las demás opciones son extremadamente grandes y, desde el punto de vista del sistema sanitario, probablemente son claves para las recomendaciones. Los costes son aún mucho mayores si se incluyen los GLP-1.</p>	

Balance de las consecuencias:	
C1: MET+/-SU + Insulina basal vs MET+SU	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C2: MET+ SU + TZD vs. MET+SU	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C3: MET+ SU + DPP-4 vs. MET+SU	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C4: MET+ SU + GLP-1 vs. MET+SU	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C5: MET+ SU + Alfa-glucosidas vs. MET+SU	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C6: MET+ SU + meglitinidas vs. MET+SU	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C7: MET+ SU + insulina Bifásica vs. MET+SU	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto
C8: MET+ SU + Insulina Bolus vs. MET+SU	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto
C9: MET+/- SU + GLP-1 vs. MET+/- SU+Insulina	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C10: Insulina bolus vs basal	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C11. Insulina bifásica vs basal	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas

**En esta situación, se podría no realizar recomendaciones o se podría hacerlo en el contexto de investigación.*

En ausencia de datos concluyentes sobre qué combinación de fármacos es más adecuada en términos de morbi-mortalidad, la elección se basa en la evaluación de las variables intermedias (Hb1c y peso), los efectos adversos, la disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo y el coste.

La insulización es la opción que cuenta con más datos sobre eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que es la opción preferente en pacientes sin problemas relevantes para la insulización. Es la opción más efectiva en pacientes con hiperglucemias muy elevadas. Los inconvenientes de la insulina incluyen el aumento de peso, el riesgo de hipoglucemia y la vía de administración. En algunos pacientes las barreras para la insulización son relevantes, por lo que es necesario tener en cuenta sus valores y preferencias. El coste de los análogos de insulina es aproximadamente el doble que el de la insulina humana.

La triple terapia oral con metformina, sulfonilurea y un i-DPP-4 o pioglitazona cuenta con menos datos de seguridad a largo plazo.

Pioglitazona comporta un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, fracturas y posiblemente de cáncer de vejiga. Su coste es alto.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

Con los i-DPP-4 existe importante incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo. Se requieren más estudios para clarificar el riesgo de efectos adversos como la pancreatitis o el mayor riesgo de insuficiencia cardiaca observado en un ECA con saxagliptina. No aumentan el peso ni el riesgo de hipoglucemia. Su coste es alto.

Con los análogos de GLP-1 existe importante incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo. Se requieren más estudios para clarificar el riesgo de efectos adversos como la pancreatitis. Se administran vía subcutánea. Disminuyen el peso y no producen hipoglucemia. Tienen efectos adversos gastrointestinales frecuentes. Su coste es alto.

Recomendación:	
C1: MET+/-SU + Insulina basal vs MET+SU	Se sugiere considerar la opción
C2: MET+ SU + TZD vs. MET+SU	Se sugiere no considerar la opción
C3: MET+ SU + DPP-4 vs. MET+SU	Se sugiere considerar la opción
C4: MET+ SU + GLP-1 vs. MET+SU	Se sugiere no considerar la opción
C5: MET+ SU + Alfa-glucosidas vs. MET+SU	Se sugiere no considerar la opción
C6: MET+ SU + meglitinidas vs. MET+SU	Se sugiere no considerar la opción
C7: MET+ SU + insulina Bifásica vs. MET+SU	Se sugiere no considerar la opción
C8: MET+ SU + Insulina Bolus vs. MET+SU	Se sugiere no considerar la opción
C9: MET+/- SU + GLP-1 vs. MET+/- SU+Insulina	Se sugiere no considerar la opción
C10: Insulina bolus vs basal	Se sugiere no considerar la opción
C11. Insulina bifásica vs basal	Se sugiere no considerar la opción

Redacción de la recomendación:

- El tratamiento con un tercer fármaco se debe proponer, una vez discutidos los beneficios y riesgos con el paciente, cuando el control de HbA1c está por encima de 7,5%-8% o de la cifra objetivo marcada teniendo en cuenta las características del paciente.
- Es imprescindible comprobar siempre la efectividad del medicamento nuevo añadido y acordar el objetivo de HbA1c para el seguimiento, habitualmente menos estricto que en la mono y biterapia.
- El objetivo de HbA1c y la terapia a añadir se debe valorar en el contexto de otras intervenciones sobre factores de riesgo cardiovascular (antihipertensivos, estatinas, dieta, ejercicio, etc).
- No hay datos, basados en resultados de morbi-mortalidad, para elegir cuál es el fármaco más adecuado, por lo que la elección se basa en su efecto sobre las variables intermedias, las características de los pacientes (edad, tiempo de evolución de la enfermedad, autonomía, aspectos laborales, comorbilidad) y el coste de los tratamientos. Las

opciones incluyen:

- Anadir insulina. En personas con marcada hiperglucemia (HbA1c >9%) se recomienda iniciar insulina frente a añadir un tercer fármaco oral o un análogo GLP-1, salvo que exista una justificación fuerte (razones laborales, riesgos importantes debidos a la hipoglucemia, ansiedad por la inyección, otros) que desaconseje el uso de insulina. Entre las pautas posibles de insulina (basal, bifásica y bolus), la opción de inicio más recomendable es la insulina basal.
- Triple terapia oral. En personas con problemas para la insulinización, se sugiere una triple terapia oral con la combinación de un iDPP-4 o pioglitazona, metformina y una sulfonilurea. Si se opta por la triple terapia oral, se recomienda evaluar la efectividad y continuar solo si reducción es de al menos 0,5 % en HbA1c en 6 meses. Los problemas para la insulinización pueden minimizarse con una adecuada información.
- Análogos de GLP-1. Se puede utilizar un análogo de la GLP-1 como terapia de tercera línea en lugar de insulina en pacientes obesos con IMC ≥ 35 kg/m², o con problemas importantes para la insulinización o por falta eficacia o intolerancia con otras pautas anteriores. Se recomienda continuar con el tratamiento con GLP-1 solo si hay reducción de al menos 1% en HbA1c y una pérdida de peso de al menos el 3 % del peso inicial en 6 meses.
- En personas con HbA1c entre 8% y 9%, sin problemas para la insulinización y con IMC < 35 kg/m², se sugiere el tratamiento con insulina como opción preferente. No obstante, la elección entre insulinización y triple terapia oral se debe considerarse individualmente, sopesando las ventajas e inconvenientes de las distintas opciones. Las ventajas de la insulinización son: mayor experiencia de uso, menor incertidumbre sobre la eficacia y seguridad a largo plazo y la posibilidad de intensificar el tratamiento en función de la evolución de la enfermedad. Entre las desventajas, destacan la interferencia en la vida del paciente, el aumento de peso y la hipoglucemia.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: En ausencia de datos entre los fármacos de tercera línea respecto a las variables de morbilidad y mortalidad, las recomendaciones se basan en la comparación de los efectos sobre variables intermedias (como el la HbA1c, el peso o la hipoglucemia). La incertidumbre acerca de la seguridad a largo plazo de los nuevos fármacos hace aconsejable mantener una actitud de prudencia. Las preferencias de los pacientes han de ser consideradas, especialmente teniendo en cuenta el impacto que puede tener la insulinización en la vida de los pacientes. Las consideraciones acerca del coste son también relevantes.

Consideraciones para la implementación:

- El objetivo de HbA1c y la terapia a añadir se debe valorar en el contexto de otras intervenciones sobre factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, estatinas, dieta, ejercicio, etc). Muchas veces, puede ser más razonable insistir en la presión arterial o en las medidas higiénico dietéticas antes que intensificar la terapia hipoglucemiante.
- Es imprescindible comprobar siempre la efectividad del medicamento nuevo añadido y acordar el objetivo de HbA1c para el seguimiento, probablemente menos estricto que en la mono y biterapia, debido al riesgo de efectos adversos.
- Con la gran incertidumbre acerca de los efectos cardiovasculares de todas las alternativas de triple terapia y de la seguridad a largo plazo de las nuevas terapias, es necesario transmitir cautela a la hora de decidir la intensificación

del tratamiento en pacientes en biterapia oral. Las recomendaciones difieren sustancialmente de las de la versión anterior de la guía.

- Es importante discutir los beneficios y riesgos potenciales de cada terapia con el paciente.
- Es importante considerar las barreras para la insulinización: miedo a los pinchazos, limitación de las actividades diarias, percepción de mayor gravedad por los demás, miedo a efectos secundarios, aumento de peso, hipoglucemias, u otros aspectos menos estudiados como el estigma social o la percepción de carga de enfermedad. Los problemas para la insulinización pueden minimizarse con una adecuada información.

Factibilidad: Es factible en nuestro medio, aunque la presión de la industria farmacéutica puede ser una barrera importante para implementar las recomendaciones.

Evaluación y prioridades de investigación Se requieren ECA con resultados de morbi-mortalidad para las distintas opciones (insulinización, triple terapia oral o tratamientos combinados con análogos de la GLP-1). Se requieren datos de seguridad a largo plazo para los nuevos fármacos.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>1 hypoglycemic agents.mp. or exp Hypoglycemic Agents/ 2 metformin.mp. or exp Metformin/ 3 exp Sulfonylurea Compounds/ 4 sulfonylurea*.mp. 5 (glibenclamid* or glybenclamid* or glimepirid* or glicazid*).mp 6 glyburide.mp. or exp Glyburide/ 7 or/3-6 8 (nateglinide or repaglinide or metiglinide* or glinide*).mp 9 exp "Dipeptidyl-Peptidases and Tripeptidyl-Peptidases"/ 10 (dipeptidyl?peptidase or (dipeptidyl adj2 peptidase)).mp 11 (sitagliptin* or vildagliptin* or alogliptin* or saxagliptin* or gliptin*).mp. 12 or/9-11 13 exp Glucagon-Like Peptide 1/ 14 (exenatide or liraglutide or lisexenatide).mp. 15 13 or 14 16 exp Insulin/ 17 insulin*.mp. 18 (aspart or glargin* or lantus or detemir or lispro or lyspro or glulisin* or apidra or (insulin adj2 nph)).mp. 19 or/16-18 20 exp Diabetes Mellitus, Type 2/ 21 (diabetes adj3 "2").mp 22 20 or 21 23 1 or 2 or 7 or 8 or 12 or 15 or 19 24 22 and 23 25 limit 24 to "therapy (maximizes specificity)" Para la búsqueda de ECA o RS con resultados de morbimortalidad: 26. exp Cardiovascular Diseases/ or exp Cerebrovascular Disorders// 27 exp Kidney Diseases/ 28 26 or 27 29 limit 24 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 30 28 and 29</p>	2009-2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane (Willey)	Adaptada	

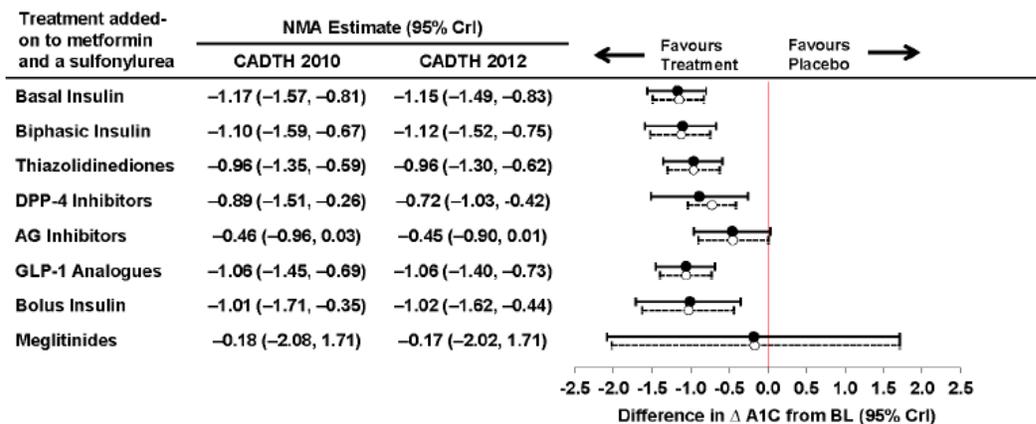
Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
CADTDH 2010	No

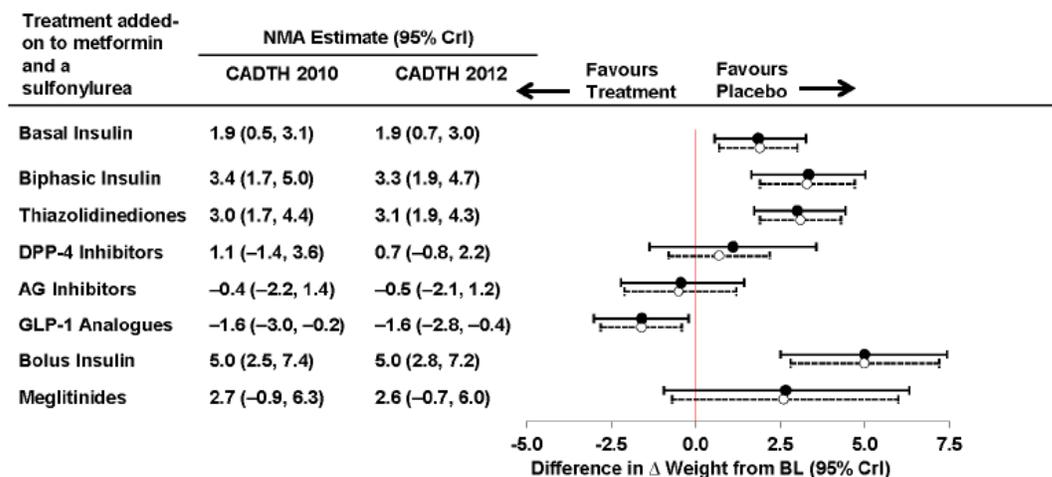
Anexo III. Forest Plot.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. 2013.

Comparaciones mixtas. Efecto sobre HbA1c (*)



Comparaciones mixtas. Efecto sobre el peso (*)



(*) Los resultados se expresan en intervalos de probabilidad

Anexo IV. Costes.

	Principio activo	Coste Tto / Día
Análogos de la GLP 1	Liraglutida	4,61
	Exenatida*	3,69(precio eur recetas/NNDD)
Análogos de insulina	Insulina glargina (Lantus Solostar®/Lantus vial®)	2,05/2,05
	Insulina detemir (Levemir Innolet®/Levemir Flexpen®)	2,09/2,09
Insulina humana	Insulina isofánica (Humulina NPH®/Humulina NPH Kiwkpen®/Insulatard®/Insulatard Flexpen®)	0,6/1/0,6/1,04
Metformina+Sulfonilurea +Dpp-4 Ó Pioglitazona		2,28

Anexo V. Bibliografía.

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes — Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1b).
2. Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, Defronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled Type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(3):168-73. Epub 2012/04/24.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. 2010.
4. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2011;154(10):672-9. Epub 2011/05/18.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2008;358(24):2560-72. Epub 2008/06/10.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2008;358(24):2545-59. Epub 2008/06/10.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2009;360(2):129-39. Epub 2008/12/19.
9. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;375(9713):481-9. Epub 2010/01/30.
10. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, et al. New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Journal of internal medicine.* 2010;268(5):471-82. Epub 2010/09/02.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 8.

11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. Epub 1998/09/22.
12. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.
13. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*. 2011;154(9):602-13. Epub 2011/03/16.
14. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011.
15. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(2):112-20. Epub 2012/08/29.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013. Epub 2013/09/03.
17. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89. Epub 2005/10/11.
18. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(12):E675-83. Epub 2012/07/05.
19. FDA Drug Safety Communication. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. 3-14-2013.
20. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA internal medicine*. 2013:1-6. Epub 2013/02/27.