

Redacción: CADIME
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio, n.º 4
Aptdo. 2070. 18080 Granada. España.
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.cadime.es
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Seguridad de pioglitazona e incretín miméticos: Los efectos adversos limitan su uso.

Los efectos adversos de incretín miméticos y pioglitazona limitan su uso.

1 Utilización de medicamentos

Seguridad de pioglitazona e incretín miméticos: Los efectos adversos limitan su uso.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2, por su elevada prevalencia y por la gravedad de sus complicaciones macrovasculares y microvasculares, es un problema de salud de gran impacto sanitario y social potenciado además por su frecuente asociación con otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipemia.

El control glucémico ha demostrado su eficacia en la reducción de complicaciones microvasculares, constituyendo uno de los aspectos del abordaje multifactorial de la diabetes mellitus tipo 2, siendo más incierto su efecto sobre las complicaciones macrovasculares.

En este artículo presentamos una revisión comparativa de los beneficios y riesgos asociados a los nuevos agentes antidiabéticos, en relación con las alternativas ya existentes.

El uso de metformina y sulfonilureas se apoya en estudios a largo plazo y revisiones sistemáticas en los que consiguen mejor o similar eficacia comparada con los nuevos hipoglucemiantes.

La metformina se recomienda como el antidiabético de primera elección, y en caso de intolerancia o contraindicación, las sulfonilureas constituyen su alternativa. La selección de fármacos en segunda o tercera línea (pioglitazona, análogos de la DPP-4 (gliptinas), análogos de GLP-1) es más discutida ya que las evidencias asociadas a estas recomendaciones son limitadas, además la seguridad a largo plazo de los nuevos antidiabéticos orales aún es desconocida.

Como ventaja se han propuesto con un menor riesgo de provocar hipoglucemias que insulinas y sulfonilureas, sin embargo, en los estudios publicados y en la experiencia tras su comercialización, se han producido numerosas comunicaciones de efectos adversos.

La pioglitazona y gliptinas se consideran, de modo individualizado según las necesidades y tolerancia de cada paciente, como alternativas cuando exista intolerancia a metformina o sulfonilurea; los análogos de la GLP-1 como alternativa a la insulinización y/o a la triple terapia oral en pacientes con importantes problemas de sobrepeso u obesidad, ya que su seguridad a largo plazo es aún desconocida y no existen evidencias sólidas de sus resultados en morbimortalidad.



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud de gran impacto sanitario y social por su elevada prevalencia y por la gravedad de las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

vascular y arteriopatía periférica) y microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), siendo una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal terminal, amputación de miembros inferiores y enfermedad vascular; además, frecuentemente se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipemia. El control de estos factores mediante la intervención dietética, la actividad física, el control del peso y la deshabituación tabáquica son medidas básicas con un impacto importante en la progresión de la enfermedad y la prevención de las complicaciones macrovasculares (1,2).

El control glucémico como uno de los aspectos del abordaje multifactorial de la DM2 ha demostrado su eficacia en la reducción de complicaciones microvasculares (2,3), aunque el efecto del control glucémico estricto sobre el riesgo macrovascular es más incierto (3).

En general se recomiendan como objetivo cifras de HbA_{1c} del 6,5%-7,5% pudiendo admitirse un control menos estricto en pacientes de edad avanzada o esperanza de vida corta, comorbilidad, o antecedentes de hipoglucemias graves (4-7).

Cuando el control glucémico no puede alcanzarse con la intervención sobre los estilos de vida se recomienda de forma unánime la metformina, como el antidiabético oral de primera elección en la mayoría de pacientes con DM2; y, las sulfonilureas como alternativa cuando la metformina está contraindicada o no se tolera (4-8). Sin embargo la DM2 es una enfermedad progresiva y los niveles de glucemia empeoran con el tiempo, por lo que la mayoría de los pacientes requieren la adición de otros antidiabéticos o insulina. La selección de los fármacos en segunda o tercera línea entre pioglitazona, gliptinas y análogos de GLP-1, es más discutida y con frecuencia las evidencias asociadas a estas recomendaciones son limitadas o no existen (3,8,9).

Según datos de consumo del SAS, la utilización de los nuevos antidiabéticos ha supuesto en 2012 un aumento del 15% en el coste de

la terapia antidiabética oral en Andalucía con respecto al año 2011. Sin embargo, el incremento del número de envases y unidades de dosis no llegó al 3%, lo que supone un desplazamiento de la prescripción hacia los nuevos tratamientos de precios más elevados. Se incrementó el uso de las combinaciones de gliptinas y análogos de GLP-1, en detrimento de sulfonilureas y tiazolidindionas. El consumo de metformina, reconocida como de primera elección continúa aumentando, tanto sola como en combinación.

En este artículo presentamos una revisión comparativa de los beneficios y riesgos asociados a tiazolidindionas e incretín miméticos en relación con las alternativas disponibles con anterioridad.

Metodología

Para seleccionar la bibliografía utilizada en la redacción de este artículo, se realizaron búsquedas bibliográficas en *Tripdatabase* y *MEDLINE* (vía *Pubmed*) con las palabras clave: *Incretins or Glucagon-Like peptide analogs or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or pioglitazone and side effect or safety or adverse*. Se utilizaron filtros para seleccionar: guías de práctica clínica, revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis, publicados entre 2005-2012.

También se han consultado: *European Medicines Agency (EMA): EPAR; Food and Drug Administration. (FDA); Boletines ISDB; National Health Service Evidence (NHS Evidence): Evaluación de medicamentos; Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence; Medical Letter on Drugs and Therapeutics; National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR); Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative; Micromedex; Drugdex*.

CÓMO FUNCIONAN PIOGLITAZONA E INCRETIN MIMÉTICOS

La **pioglitazona**, con estructura de tiazolidindiona, ejerce su acción a nivel tisular activando los receptores PPAR- γ produciendo un aumento de

la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y el músculo esquelético; a nivel hepático actúa disminuyendo la síntesis de glucosa (1,3).

Las incretinas son hormonas naturales que actúan sobre el páncreas estimulando la secreción de insulina. Son secretadas en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos de forma dependiente de la glucemia. La incretina, denominada péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), es de especial importancia en la DM2, además de estimular la secreción de insulina disminuye la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos. Tras ejercer su acción, las incretinas son metabolizadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) (1,3).

Los antidiabéticos incretín miméticos reproducen el efecto de las incretinas naturales mediante dos mecanismos distintos:

- Los **inhibidores de la enzima DPP-4**, conocidos como **gliptinas**, evitan la degradación de la incretina natural GLP-1, prolongando su acción. A este grupo pertenecen sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, que se administran por vía oral (1,3,10,11).
- Los **análogos del GLP-1** activan los receptores de GLP-1 natural y resisten la degradación por parte del enzima DPP-4. A este grupo pertenecen exenatida y liraglutida, que se administran por vía subcutánea (1,3,10).

EFICACIA COMPARADA

El uso de metformina y sulfonilureas se apoya en estudios a largo plazo y revisiones sistemáticas en los que éstos consiguen mejor o similar eficacia comparada que los nuevos hipoglucemiantes (12).

Sobre las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes.

Sólo metformina ha mostrado, frente a sulfonilureas, una menor

incidencia en la mortalidad por cualquier causa y en mortalidad cardiovascular (2,13).

Son insuficientes las evidencias de que el tratamiento con gliptinas o análogos de GLP-1 se traduzcan en una disminución en el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo (13).

Para pioglitazona, el nivel de evidencia acerca de su eficacia en la disminución de la nefropatía a corto plazo es moderado (13).

Sobre la reducción de HbA_{1c}.

La pioglitazona en monoterapia muestra una eficacia en la reducción de los niveles plasmáticos de HbA_{1c}, similar (1% con respecto al valor basal) a metformina y sulfonilureas (nivel de evidencia alto); mientras que las gliptinas han mostrado una eficacia (0,4% con respecto al valor basal) menor que metformina y sulfonilureas (nivel de evidencia moderado) (3,13).

La terapia combinada con metformina y sulfonilureas o tiazolidindionas o gliptinas reduce los niveles de HbA_{1c} un 1% adicional con respecto a la monoterapia, sin diferencias de eficacia entre las distintas combinaciones, aunque también con distinto nivel de evidencia (3,13).

SEGURIDAD COMPARADA

La seguridad a largo plazo de los nuevos antidiabéticos orales aún es desconocida (1,3,12,14,15).

Como ventaja se han propuesto con un menor riesgo de provocar hipoglucemias que insulinas y sulfonilureas, sin embargo, en los estudios publicados (13) y en la experiencia tras su comercialización, se han producido numerosas comunicaciones de efectos adversos (1-3).

Hipoglucemias

Los episodios de hipoglucemia, especialmente los graves y los nocturnos, suponen una importante barrera para alcanzar el control glucémico. El riesgo de hipoglucemias es diferente para cada paciente y

puede variar a lo largo del tiempo dependiendo de las circunstancias clínicas. Según los resultados de un reciente metanálisis de ensayos clínicos de los ADO disponibles, los episodios de hipoglucemia graves y nocturnas fueron muy raras para cualquier ADO; no obstante, tanto pioglitazona (nivel de evidencia alto) como incretín miméticos (nivel de evidencia moderado) presentan menor riesgo de hipoglucemias de cualquier tipo que insulina y sulfonilureas, aunque éstas pueden producirse cuando se utilizan en combinación (9).

Glibenclamida es la sulfonilurea más experimentada, su uso se asocia con una reducción de las complicaciones microvasculares, pero con mayor riesgo de hipoglucemias que el resto de sulfonilureas; en terapia intensiva se observó para glibenclamida una tasa de hipoglucemias de cualquier tipo del 17,7% pacientes-año, siendo el 14% de hipoglucemias leves-moderadas y el 0,6% graves (16,17). Las guías de práctica clínica (GPC) para el tratamiento de la DM2 recomiendan la selección de sulfonilureas de vida media más corta como glipizida, gliclazida, y glimepirida, con menor riesgo de hipoglucemias (4-7,18).

Peso

Las gliptinas tienen un efecto neutro sobre el peso, mientras que los análogos GLP-1 (exenatida y liraglutida) se asocian a una reducción de peso frente a sulfonilureas (moderado nivel de evidencia) (2,13).

EFFECTOS ADVERSOS DE PIOGLITAZONA

Tras la suspensión de comercialización de rosiglitazona en diciembre 2010, debido a potenciales riesgos de tipo cardiovascular (19), el perfil de seguridad de pioglitazona continúa siendo revisado.

Insuficiencia cardiaca

En el ensayo clínico *PROACTIVE*, estudio realizado en pacientes con

diabetes con enfermedad macrovascular, el tratamiento con pioglitazona se asoció a un aumento en la incidencia de **edemas**, **incremento de peso**, e incremento del **riesgo de insuficiencia cardiaca** (20). El incremento de peso es de carácter dosis-dependiente y puede estar relacionado con la adipogénesis subcutánea estimulada por la pioglitazona, así como con la de retención de líquidos (1,21), por lo que en los pacientes tratados con pioglitazona debe vigilarse la aparición de edema periférico, dada su posible relación con un potencial incremento de riesgo de insuficiencia cardiaca (12,21,22).

Fracturas óseas

Al igual que ha ocurrido con otras tiazolidindionas, en los pacientes tratados con pioglitazona se ha observado un incremento en el riesgo de fracturas óseas, principalmente en mujeres y especialmente en las extremidades, sin diferencias significativas en cuanto a fracturas vertebrales o de cadera (21,23). Es aconsejable vigilar a los pacientes e interrumpir la administración de tiazolidindionas si se observan disminuciones significativas de la densidad ósea, aunque se desconoce si ésta es reversible tras la interrupción del tratamiento (24).

Cáncer de vejiga

El análisis de los datos procedentes de distinto tipo de estudios (preclínicos, clínicos, epidemiológicos, estudios observacionales, etc.) (25-27), así como de las notificaciones espontáneas de casos (28), han llevado a las agencias reguladoras (*EMA* y *FDA*), a reconocer un modesto incremento del riesgo de cáncer de vejiga asociado al tratamiento con pioglitazona (29,30), hipótesis que se ha visto apoyada por los resultados de una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos y estudios observacionales publicada recientemente (19).

Otros efectos adversos asociados al tratamiento con pioglitazona

son: edema macular, alteraciones de la visión, alteraciones hepáticas, anemia (20), y un modesto incremento del riesgo de infección respiratoria y neumonía (21,31).

Estos efectos adversos de pioglitazona limitan considerablemente sus indicaciones, no debiendo utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca, en aquellos que presenten riesgo aumentado de fracturas, ni en los que tengan antecedentes de cáncer de vejiga, o presenten hematuria (4,5,7,8,12).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE DPP-4 o GLIPTINAS

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis aguda asociados al tratamiento con vildagliptina y sitagliptina (14).

Los pacientes deben ser informados al iniciar el tratamiento con gliptinas acerca de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente (1,3,14).

En un estudio caso-control de reciente publicación se ha observado un incremento en la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes tratados con sitagliptina y también con exenatida (32); estos datos están siendo revisados por parte de las agencias reguladoras *FDA* (33) y la *EMA* (34), sin que por el momento haya ningún cambio en las recomendaciones sobre su utilización.

Infecciones

Varios metanálisis de ensayos clínicos han sugerido una posible asociación del tratamiento con gliptinas con el incremento del riesgo de infecciones urinarias, nasofaringitis e infecciones respiratorias de vías altas (10,14,35). Sin embargo, los resultados de dos metanálisis más recientes no muestran diferencias significativas en el riesgo de infecciones respiratorias ni urinarias con respecto a otros antidiabéticos, y la diferencia marginal en la incidencia

de nasofaringitis, alcanzando significación sólo en el grupo tratado con sitagliptina (15,36).

Reacciones de hipersensibilidad

Asociadas al tratamiento con sitagliptina se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad como: reacciones anafilácticas, angioedema, erupción y vasculitis cutánea, urticaria y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. Estas reacciones ocurrieron durante los tres primeros meses de tratamiento y en algún caso, tras la primera dosis. También se han notificado casos de angioedema y urticaria asociados al tratamiento con vildagliptina y saxagliptina (14,37).

El tratamiento con vildagliptina se ha asociado a un incremento del riesgo de angioedema en los pacientes tratados con IECA, lo que sugiere una posible interacción que podría ser explicada por el mecanismo de acción de los IECA, si bien no se ha confirmado un efecto de grupo (37).

Alteraciones cardiovasculares

Se encuentran en curso varios estudios destinados a evaluar la seguridad cardiovascular de las gliptinas. Por el momento, los datos de un reciente metanálisis muestran una tendencia al aumento de alteraciones cardiacas asociada al tratamiento con gliptinas, mientras que el riesgo de alteraciones vasculares se observó elevado en pacientes tratados con linagliptina (36).

Efectos musculoesqueléticos

Tras su comercialización se han comunicado casos de mialgias y artralgias asociadas al tratamiento con sitagliptina. Los datos recogidos de ensayos en fase II y III, muestran una incidencia de alteraciones musculoesqueléticas y/o del tejido conectivo del 16.4% en los pacientes tratados con sitagliptina frente al 14,3% en el grupo no expuesto a sitagliptina (38), diferencia significativa, ya que

si hacemos los cálculos obtenemos $RR=1.15$ (1,01-1,31) [$p=0,003$]. Por otra parte, se han publicado casos aislados de rhabdomiolisis en pacientes en tratamiento crónico con diversas estatinas tras iniciar tratamiento con gliptinas (39,40).

Otras reacciones adversas

Se ha descrito casos de astenia con vildagliptina y linagliptina, y efectos sobre el sistema nervioso central como cefalea y mareos (36).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANÁLOGOS DE GLP-1

Gastrointestinales

Los efectos adversos más frecuentemente asociados al tratamiento con análogos de GLP-1 son náuseas, diarreas, vómitos y estreñimiento. Son de carácter dosis-dependiente, se presentan especialmente durante las primeras semanas de tratamiento, atenuándose de forma progresiva –en intensidad y frecuencia– a lo largo del tiempo (10,35). Se han observado con una incidencia similar para exenatida y liraglutida. En los ensayos clínicos, el porcentaje de abandonos osciló entre el 4 y 8% con exenatida y entre el 2 y 15% con liraglutida (35,41). Se observaron náuseas hasta en un 57% de los pacientes tratados con exenatida ocasionando un 4% de abandonos; los vómitos se produjeron en un 17% de los pacientes, de los cuales abandonaron el tratamiento un 1% (41).

Pancreatitis aguda

El tratamiento con exenatida se ha asociado con un importante número de casos de pancreatitis aguda. También con liraglutida se han comunicado algunos casos de pancreatitis, si bien la incidencia fue similar a la observada con otros antidiabéticos. Aunque no se ha confirmado una relación causal, ante la incertidumbre de un posible incremento del riesgo de pancreatitis, se recomienda no utilizar análogos de GLP-1 en pacientes que presenten

EFECTOS ADVERSOS DE PIOGLITAZONA E INCRETÍN MIMÉTICOS

Antidiabéticos	Problemas de seguridad.	Precauciones
<p><i>Tiazolidindionas</i></p> <p>Pioglitazona (Oral 1 vez/día)</p>	<p>Seguridad a largo plazo no establecida. Aumento de peso, edema, Riesgo de insuficiencia cardíaca Riesgo de fracturas óseas Riesgo de cáncer de vejiga</p>	<p>No utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca</p> <p>Monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento.</p>
<p><i>Análogos de GLP-1</i></p> <p>Exenatida Liraglutida</p> <p>(Inyección subcutánea 1 ó 2 veces/día)</p>	<p>Seguridad a largo plazo no establecida. Posible asociación con pancreatitis Posible asociación con carcinoma medular tiroideo Efectos adversos gastrointestinales: náuseas y vómitos.</p>	<p>Evitar en insuficiencia renal grave. No recomendadas en insuficiencia moderada. Especial precaución y ajuste de dosis con exenatida 2 veces/día.</p>
<p><i>Inhibidores de la enzima DPP-4 (Gliptinas)</i></p> <p>Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina (Oral 1 vez/día)</p>	<p>Seguridad a largo plazo no establecida Posible asociación con pancreatitis. Posible incremento del riesgo cardiovascular. Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, urticaria. Alteraciones musculoesqueléticas: mialgias y artralgias (sitagliptina). Astenia Interacciones: - IECA-vildagliptina: mayor incidencia de angioedema en pacientes tratados con IECAs. - Estatinas: comunicación de tres casos de rabdomiolisis.</p>	<p>En insuficiencia renal: ajustar dosis, excepto con linagliptina; precaución especial con saxagliptina.</p> <p>Monitorizar función hepática con vildagliptina.</p> <p>En insuficiencia hepática: evitar vildagliptina y precaución con saxagliptina en casos de insuficiencia grave.</p>

Tabla 1. Información de 1-3,37-40,44.

factores de riesgo de pancreatitis como litiasis biliar, alcoholismo, o triglicéridos muy elevados (1,10,42).

En un estudio caso-control de reciente publicación se ha observado un incremento en la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes tratados con exenatida y con sitagliptina (32), si bien por el momento no hay ningún cambio en las recomendaciones sobre su utilización (33,34).

Formación de anticuerpos

Los agonistas GLP-1 pueden inducir la formación de anticuerpos, habiéndose observado hasta en un 67% de los pacientes tratados con exenatida, mientras que con liraglutida la incidencia observada osciló entre el 5-14%. La relevancia clínica de este hecho es incierta (11,35).

Alteraciones de la función renal

Se han comunicado casos, raros, de alteración de la función

renal asociados al tratamiento con exenatida, incluyendo disfunción renal, insuficiencia renal aguda, agravamiento de la insuficiencia renal crónica y aumento de la creatinina sérica. Algunos de ellos se manifestaron en pacientes que padecían alteraciones renales previas o que presentaban uno o más factores de riesgo para desarrollar problemas renales, como los que pueden afectar la hidratación: náuseas, vómitos, diarrea y tratamiento con medicamentos antihipertensivos IECA, ARA, AINE y diuréticos. Se ha observado reversibilidad de la función renal con tratamiento de apoyo y suspensión de los tratamientos incluida exenatida (41,43).

Efectos sobre el tiroides

En estudios preclínicos realizados en ratas se observó que los tratamientos tanto con con exenatida como con liraglutida provocaron aparición de anomalías en células tiroideas; y, a dosis muy altas, un

aumento en la incidencia carcinoma medular tiroideo. En los ensayos clínicos se han observado algunos casos de alteraciones tiroideas en pacientes tratados con liraglutida, por lo que no se recomienda la utilización de liraglutida en pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de tiroides o neoplasia endocrina múltiple 2 (10,11,42).

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA DM2.

Cuando la intervención dietética, control del peso, incremento de la actividad física y deshabituación tabáquica, son insuficientes para conseguir un control glucémico adecuado, se recomienda utilizar la metformina en monoterapia (4-8,18).

En los casos en que la monoterapia resulte ineficaz, las GPC proponen –de forma mayoritaria– la asociación de metformina con una sulfonilurea (principalmente gliclazida, glipizida o glimepirida), por ser la combinación de antidiabéticos

PAPEL PIOGLITAZONA, GLIPTINAS Y ANÁLOGOS DE GLP-1 EN LA TERAPÉUTICA DE LA DM2

	<i>NICE</i>	<i>SIGN</i>	Guía DM2 del SNS, PAI de diabetes mellitus
PIOGLITAZONA	<p>Segunda línea: Asociada a MET o SU, con $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ al mismo nivel que gliptinas.</p> <p>Tercera línea: Asociada a MET y SU, con $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ como alternativa a la insulina, al mismo nivel que gliptinas, cuando la insulina es inaceptable por razones laborales, sociales, personales, obesidad, etc.</p>	<p>Segunda línea: Asociado a MET, como alternativa a SU, al mismo nivel que gliptinas</p> <p>Tercera línea: Asociado a MET y SU, como alternativa al mismo nivel que gliptinas, insulina y análogos de GLP-1.</p>	<p>Segunda línea: En doble terapia, asociada a SU, como alternativa a MET</p> <p>Tercera línea: Como alternativa a insulina, asociada a MET y SU</p>
INHIBIDORES DE DPP-4 (gliptinas)	<p>Segunda línea: Asociada a MET o a SU, con $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, al mismo nivel que PI</p> <p>Tercera línea: Asociado a MET y SU, cuando $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ como alternativa a la insulina, al mismo nivel que PI, cuando la insulina es inaceptable por razones laborales, sociales, personales, obesidad, etc.</p> <p>Continuar el tratamiento con gliptinas solo si reduce la $HbA_{1c} \geq 0,5\%$ en 6 meses.</p>	<p>Segunda línea: Como alternativa a SU, en combinación con MET, al mismo nivel que PI, si hipoglucemia grave o el incremento de peso es un problema.</p> <p>Tercera línea: En combinación con MET+SU, al mismo nivel que PI e insulina.. Continuar sólo si el control de HbA_{1c} se reduce $>0,5\%$ en 3-6 meses.</p>	<p>Segunda Línea: En terapia combinada, en caso de intolerancia o contraindicación a MET y/o SU</p>
ANÁLOGOS DE GLP-1	<p>Tercera línea: Asociado a MET y SU, con $HbA_{1c} \geq 7,5\%$, como alternativa a insulina. Continuar con esta terapia sólo si a los 6 meses HbA_{1c} se reduce al menos un 1% y el peso al menos 3%.</p>	<p>Tercera línea: En combinación con MET+SU, al mismo nivel que pioglitazona e insulinización. Sólo continuar si el control de HbA_{1c} se reduce $>0,5\%$ en 3-6 meses.</p>	<p>Tercera línea: Como alternativa a la insulina, en terapia combinada con otros antidiabéticos orales</p>

GLP-1: *Glucagon-Like Peptide*, HbA_{1c} : hemoglobina glicosilada, MET: metformina, *NICE*: *National Institute for Health and Clinical Excellence*, PAI: Proceso asistencial integrado, *SIGN*: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SU: sulfonilureas, PI: pioglitazona

Tabla 2. Información de 4-7.

orales con mayor experiencia de uso y una mejor relación coste-efectividad frente a otras asociaciones antidiabéticas (4-8,12-18).

La pioglitazona y gliptinas se consideran, de modo individualizado según las necesidades y tolerancia de cada paciente como alternativas cuando exista intolerancia a metformina o sulfonilurea; y los análogos de la GLP-1 como alternativa a la insulinización y/o a la triple terapia oral, en pacientes que presenten un importante problema de sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 30-35 \text{ Kg/m}^2$) (4-8,12,18); ya que su seguridad a largo plazo es aún desconocida y no existen evidencias sólidas de sus resultados en morbimortalidad (12).

CONCLUSIONES

- Existen evidencias en cuanto a eficacia similar de distintos

antidiabéticos en la reducción de los niveles de HbA_{1c} . Las evidencias comparativas en cuanto a resultados de morbimortalidad y seguridad a largo plazo son limitadas.

- La mayoría de las guías de práctica clínica de la DM2 consideran la pioglitazona y los inhibidores de DPP-4 como alternativas de segunda elección en la terapia combinada de la DM2 y los agonistas GLP-1 se consideran fármacos de tercera línea.
- La pioglitazona, los análogos de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4, por su mecanismo de acción, pueden presentar un menor riesgo de inducir hipoglucemias, sin embargo, se han producido numerosas comunicaciones de efectos adversos de distinto tipo y significación

asociados a la utilización de cada uno de ellos.

- En pacientes tratados con PI debe vigilarse especialmente un posible incremento de peso y la aparición de edemas. También debe considerarse el posible incremento del riesgo de fracturas óseas y de cáncer de vejiga.
- En pacientes tratados con gliptinas debe vigilarse la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad, nasofaringitis, astenia, pancreatitis, posible incremento del riesgo vascular y de alteraciones musculoesqueléticas como mialgia y artralgia.
- En pacientes tratados con análogos de GLP-1 debe tenerse en cuenta el posible riesgo de alteraciones gastrointestinales que pueden condicionar el

cumplimiento del tratamiento. Otras cuestiones de seguridad específicas de los análogos de GLP-1 son la formación de anticuerpos, los potenciales efectos carcinogénicos sobre el tiroides, y la posible aparición de pancreatitis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Tahrani AA et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet*. 2011;378(9786):182-97.
- 2- Type 2 diabetes: newer medicines and insulina analogues. *WeMeRec*. 2012.
- 3- Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1319-27.
- 4- Aguilar Diosdado M, coordinador, et al. *Proceso Asistencial Integrado Diabetes mellitus, 2ª ed.* [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 2011. [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: http://www.junta-andalucia.es/salud/sites/csaud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/diabetes_mellitus_v3?perfil=org
- 5- Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. This guideline partially updates NICE clinical guideline 66 and replaces it. NICE clinical guideline 87; march 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>
- 6- 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 Nº 2006/08*
- 7- Management of diabetes. A National Clinical Guideline. No 116; March 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). [Internet]. Edinburgh: SIGN [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
- 8- Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
- 9- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin. [internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010;4(2). [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110-CU-Report-2nd-3rd-Line-Agents-final-e.pdf>
- 10- Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl):S3-18.
- 11- Aroda VR et al. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):528-42.
- 12- Implementing key therapeutic topics: 3. Type 2 diabetes. *MeRec Bull*. 2012;22(5):1-10.
- 13- Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Reviews, No. 27. Executive Summary [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Mar. [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/155/645/Oral%20Diabetes_ExSumm%20\(2\).pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/155/645/Oral%20Diabetes_ExSumm%20(2).pdf)
- 14- Sitagliptin, vildagliptin and saxagliptin-dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ("gliptins") for add-on therapy in type 2 diabetes mellitus. NPS RADAR, July 2011.
- 15- Karagiannis T et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
- 16- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- 17- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18;147(6):386-99.
- 18- Ezqurra P, editor. *Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS*. Barcelona: redGDPS y Elsevier España, 2011 [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/guias/guia_gedaps_practicaclinica-2010.pdf
- 19- Colmers IM et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184(12):E675-83.
- 20- Dormandy JA 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.
- 21- Shah P et al. Pioglitazone: side effect and safety profile. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(2):347-54.
- 22- Juurlink DN et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2942.
- 23- Loke YK et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009;180(1):32-9.
- 24- Aumento del riesgo de fractura por medicamentos. *Bol Ter Andal*. 2010;26(6):21-4.
- 25- Lewis JD et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone. Interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34(4):916-22.
- 26- Azulay L et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012;344:e3645.
- 27- Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. 2011 [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf
- 28- Piccini C et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1369-71.
- 29- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Press release. European Medicines Agency clarifies opinion on pioglitazone and the risk of bladder cancer. Positive benefit-risk balance confirmed as second and third line treatment. EMA/CHMP/847737/2011. European Medicines Agency. [Internet]. London: The Agency. [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500116936.pdf
- 30- FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer; Jun 2011. Food and Drug Administration. (FDA) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA [consultado el 09-04-2013] Disponible en URL:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>

31- Singh S et al. Long-term use of thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66(5):383-8.

32- 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 Intern Med*. 2013 Feb 25;1-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2720.

33- Press release. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type 2 diabetes. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado el 09-04-2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC500140866.pdf

34- FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and precancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes; marzo 2013. Food and Drug Administration. (FDA) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA. [consultado el 09-04-2013] Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>

35- Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.

36- Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x.

37- Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009;54(3):516-23.

38- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Januvia (sitagliptine); March 2007. EMEA/H/C/000722-WS/0281. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. London: The Agency. [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039057.pdf

39- Bhome R, Penn H. Rhabdomyolysis precipitated by a sitagliptin-atorvastatin drug interaction. *Diabet Med*. 2012;29(5):693-4. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03502.x.

40- DiGregorio RV, Pasikhova Y. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. *Pharmacotherapy*. 2009 Mar;29(3):352-6.

41- Ficha Técnica de Byetta® (exenatida). Laboratorio Eli Lilly Nederland B.V; 06/2012 EMEA/H/C/000698. European Medicines Agency. [Internet]. London: The Agency. [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo>

=abrirFichaEMEA&especialidad=BYET
TA++10+microgramos+SOLUCION+IN
YECTABLE%2C+PLUMA+PRECARG
ADA&estado=1

42- Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection: REMS - Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis. June 2011. MedWatch. U.S. Food and Drug Administration.[internet]. Silver Spring (MD): FDA [consultado el 09-04-2013] Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258826.htm>

43- Drug Safety Information for Healthcare Professionals. Information for Healthcare Professionals: Reports of altered kidney function in patients using Exenatide (Marketed as Byetta); november 2009. Food and Drug Administration. (FDA) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA [consultado el 09-04-2013]. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm188656.htm>

44- Product Information 13/03/2012 Trajenta -EMEA/H/C/002110 -N/0001. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 4 de octubre de 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

En la revisión de este artículo han participado como Revisores externos:

D. Manuel Aguilar Diosdado, Médico Especialista en Endocrinología, Director del Plan Integral de Diabetes de Andalucía. Director de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología. Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

D. Juan Carlos Morales Serna, Farmacéutico de Atención Primaria, Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz, Jerez de la Frontera, Cádiz.

D. Jaime Torelló Iserte, Médico Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica, Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Centro Andaluz
de Información de Medicamentos.
CADIME

Programa de la Consejería de
Salud dirigido por la Escuela
Andaluza de Salud Pública

COORDINADORA EDITORIAL: Carmen Suárez Alemán.
SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hocés.
EQUIPO DE REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Lainez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez.

COMITÉ EDITORIAL: Javier Bautista Paloma, Carmen Beltrán Calvo, José Cabeza Barrera, Ricardo Gómez Huelgas, Francisco José Guerrero García, Elena Hevia Álvarez, Dolores Llamas del Castillo, Pedro Martín Muñoz, Sergio Minué Lorenzo, Pilar Navarro Pérez, Jaime Torelló Iserte, Juan Tormo Molina.



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL