



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



EDITORIAL

Nuevos fármacos para la *diabetes mellitus* tipo 2: amigos o enemigos. Reflexiones sobre una nueva guía de «armonización» del tratamiento de la *diabetes mellitus* tipo 2



New drugs for type 2 diabetes mellitus: Friends or foes. Reflections on new guidelines to standardize treatment of type 2 diabetes mellitus

Desde el descubrimiento de la insulina en 1921, han habido numerosos avances en el tratamiento farmacológico de la *diabetes mellitus*. Entre ellos, tenemos el uso de las primeras insulinas, de la insulina NPH, de las sulfonilureas (SU) y de las biguanidas. A partir de mediados de los 90 del siglo pasado (y tras la aplicación de técnicas de ingeniería genética para obtener insulinas humanas) destacan los análogos de insulina rápida (lispro, aspart, glulisina), los de insulina lenta (glargina, detemir), los agonistas del PPAR-gamma (pioglitazona -PIO-), los agonistas del receptor del GLP-1-ARGLP1- (exenatida, liraglutida, lixisenatida), los inhibidores de la dipeptidil-petidasa 4 -IDPP4- (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 del túbulo renal proximal -ISGLT2- (dapagliflozina). Estos nuevos fármacos son nuevas opciones para optimar el tratamiento de la *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), aunque a veces puedan dar la impresión de que complican su tratamiento (especialmente en atención primaria)¹. El desarrollo de estos nuevos fármacos ha supuesto una notable inversión económica, entre otras cosas porque se han incrementado los requisitos de eficacia y seguridad. Esto se ha traducido en unos fármacos cada vez más onerosos en la oficina de farmacia, lo que ha sido visto con preocupación por las autoridades sanitarias al dispararse el gasto en hipoglucemiantes. Con una visión a corto plazo, la administración cree que la mejor forma de evitar el quebranto de nuestro sistema sanitario es promover la utilización de los hipoglucemiantes más baratos en la oficina de farmacia (penalizando económicamente a los médicos que no se adhieran a sus «recomendaciones»), sin tener en cuenta otras consideraciones igual o más importantes al evaluar el coste económico que la DM2 acarrea

al conjunto de nuestra sociedad (empezando por el propio paciente).

En este contexto, la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries* (AQuAS), establecida por la *Generalitat* de Cataluña en febrero de 2013, publicó 2 meses después (junto con otro texto similar para insuficiencia cardíaca) las *Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2*². El documento consta, de 18 páginas y está suscrito por 16 profesionales sanitarios de Barcelona y Gerona. El grupo está formado por miembros de atención primaria (algunos de la redGDPS) y especializada, farmacéuticos y técnicos de la AQuAS. Todos ellos pertenecen a empresas públicas catalanas (AQuAS, CarSalut, Institut Català de la Salut -ICS-). El texto se basa en 3 guías (las últimas del *National Institute for Health and Clinical Excellence* -NICE-³, de la redGDPS⁴ y del ICS⁵) y en el último consenso de la *American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes*⁶. No se citan los artículos publicados con posterioridad a estos documentos y que habrían servido para actualizar las pautas al año 2013, ni la metodología utilizada para seleccionarlos. Una buena actualización es crítica cuando se trata de evaluar los fármacos de más reciente comercialización. Uno de los objetivos principales de las pautas es contener el gasto en hipoglucemiantes, disparado en los últimos años, sobre todo por el uso de IDPP4 en lugar de SU. Como documento sobre costes de la de DM2 utilizan el estudio *Cost of Diabetes in Europe-Type 2* (CODE-2), publicado en 2002, el primero en cuantificar en 8 países europeos (incluida España) los costes sanitarios directos de la DM2⁷. De forma adicional, este estudio constató que la calidad de vida de los pacientes disminuía con la progresión de la DM2 y la aparición de sus complicaciones crónicas⁸.

Las pautas tienen una parte médica, dónde se describe las características de los diversos hipoglucemiantes, y otra económica, dónde se indica el coste de los mismos y de sus combinaciones. Para esto último se detalla el coste de las dosis diarias definidas -DDD- de la OMS para cada fármaco oral; para las insulinas se utiliza el coste de 100 UI como referencia, aunque la DDD para ellas es de 40 UI⁹ (lo que sería un sesgo en contra del coste de las insulinas más recientes). De la conjunción de ambas partes, médica y económica, surgen unas pautas para «armonizar» (estandarizar) el tratamiento de la DM2.

Las pautas básicas son (salvo para los pacientes que precisen insulina de entrada)²: 1) si tras 3-6 meses con medidas higiénico-dietéticas no se consigue una HbA1c < 7,0% (objetivo general): iniciar metformina -MET-; 2) si hay intolerancia a MET: SU (gliclacida, glimepirida, glipicida); 3) si filtrado glomerular (FG) < 30 ml/min: repaglinida, PIO, IDPP-4 o insulina en lugar de MET. Si falla la monoterapia: 1) añadir a la MET una SU porque es la combinación «con más experiencia de uso y más coste-efectiva»; 2) si el FG es < 30 ml/min valorar repaglinida, PIO, IDPP4 o insulina; 3) si se inició monoterapia con SU, se puede añadir PIO o IDPP4. Si no se consigue el objetivo con terapia doble: añadir insulina (monodosis nocturna de NPH). La triple terapia oral solo se aconseja si los pacientes no pueden insulinizarse (entonces se recomienda añadir PIO o IDPP4 y reservar los ARGLP1 solo para los pacientes con IMC > 35 kg/m²). En cualquier caso, el tratamiento se debe revalorar a los 6 meses y retirarse en caso de ineficacia (descenso de HbA1c < 0,5% con fármacos orales o de < 1% con los ARGLP1). La insulina de elección es la NPH. Cuando se inicie su uso se recomienda continuar con MET, SU (reduciendo dosis) o PIO (con precaución) si ya estaban prescritas, pero suspender los IDPP4 y los ARGLP1. Los análogos de insulina lenta se pueden considerar si existen hipoglucemias «recurrentes», se precisa un cuidador externo o hay que «simplificar» la pauta. Las mezclas con análogos de acción rápida pueden considerarse si las hipoglucemias son «un problema». Para intensificar la insulino terapia se puede utilizar mezclas de NPH con insulina rápida o análogos de insulina rápida, o una pauta basal-bolus. La insulina NPH y la humana regular son más coste-efectivas que los análogos de larga y corta duración, respetivamente.

Estas pautas de armonización presentan escasa base científica y fisiopatológica. Por citar solo unos ejemplos, la eficacia de los hipoglucemiantes no se establece en función de estudios *head-to-head* o metaanálisis, por lo que se ignora que la HbA1c inicial es la variable que más condiciona su propio descenso (eficacia hipoglucemiante). Aunque se recomienda la utilización de los hipoglucemiantes en función de su ficha técnica, a veces ello no es así (como ocurre con la MET en algunas partes del texto). Tampoco se considera el potencial efecto diferencial de algunos fármacos sobre determinadas complicaciones (p. ex. PIO sobre eventos cardiovasculares), y se magnifican los potenciales efectos adversos de los IDPP4 y de los ARGLP1 (pancreatitis) en relación con los de los otros fármacos. También se recomienda retirar los IDPP4 (pero no las SU) al iniciar una insulinización, y se considera que sería similar 2 dosis de insulina NPH al día que una dosis de un análogo de insulina lenta al día, cuando los perfiles de control de la hiperglucemia que se obtienen con ambas pautas son diferentes.

Intentar pautar cómo se debería armonizar el tratamiento hipoglucemiante de la DM2 es un esfuerzo loable, pero probablemente poco factible, ya que son muchas las incertidumbres sobre la enfermedad, tanto desde el punto de vista económico como médico. Económicamente, lo único que se conoce bastante bien es el gasto en hipoglucemiantes. Las pautas priorizan los fármacos más económicos en función del coste de sus DDD, pero es discutible que eso sea lo más coste-efectivo (salvo para la MET). Comparar fármacos por el coste de sus DDD parece una simplificación excesiva del problema. Dado que la eficacia hipoglucemiante de la mayoría de fármacos orales es similar (salvo para los inhibidores de las alfa-glucosidasas)¹, además del coste de las DDD deberíamos considerar también otros factores que condicionan su coste-efectividad, como sus efectos adversos o la adherencia al tratamiento. El uso preferente de SU e insulina NPH en relación con otras alternativas (IDPP4, ARGLP1, análogos de insulina) se asocia con mayor riesgo de hipoglucemias y aumento de peso. Las hipoglucemias implican unos mayores gastos directos e indirectos *per se*, además de favorecer otras complicaciones (véase más adelante)¹⁰. El aumento de peso produce un incremento de la glucemia, de la presión arterial y de la dislipidemia aterogénica. Ello obliga a aumentar las dosis o el número de fármacos necesarios para controlar dichos factores (en definitiva, más hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes), lo que aumenta el gasto sanitario y disminuye la adherencia al tratamiento. El aumento de peso también se asocia a mayor riesgo de complicaciones, sobre todo cardiovasculares (con los consiguientes costes sociosanitarios). Además, la seguridad cardiovascular de las SU aún no está bien establecida¹¹. Por otra parte, según el estudio INERCIA, realizado en consultas de atención primaria y especializada de toda España antes de la introducción de los IDPP4, 6 de cada 10 pacientes con hipoglucemiantes orales no tienen buena adherencia al tratamiento¹², y sabemos que tanto la hipoglucemia como el aumento de peso producen falta de adherencia al tratamiento^{13,14}, lo que merma la eficacia del tratamiento (y por tanto su coste-efectividad). Ello deteriora el control glucémico y aumenta el riesgo de complicaciones crónicas, que son la primera causa (con diferencia) de gasto en la DM2.

Las agencias gubernamentales evaluadoras de nuevos fármacos, como el NICE, suelen utilizar estudios de coste-efectividad para estudiar su impacto económico. En ellos se pueden evaluar varios parámetros. Uno de los más utilizados se basa en los años de vida ganados ajustados por calidad de vida, que en inglés se abrevian como QALYs. El NICE considera que un tratamiento nuevo es coste-efectivo en relación con uno previo si el coste por QALY ganado con el nuevo fármaco no supera las 20.000-30.000 libras esterlinas (24.320-36.500 euros)¹⁵. Para monetarizar los QALYs se utiliza modelos matemáticos. El más usado en diabetes es el CORE. Este modelo sigue las recomendaciones de la *International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research*, y está validado¹⁶. Combina 17 submodelos actualmente, cada uno de los cuales simula una complicación aguda o crónica de la diabetes. Permite tener en cuenta tanto costes directos como indirectos. Con este modelo existen estudios en el norte de Europa que sugieren que cuando la MET no es suficiente es más coste-efectivo añadir un

ARGLP1 que una SU o un IDPP4¹⁷, o que un análogo de acción lenta de la insulina es más coste-efectivo que la insulina NPH¹⁸.

Para aplicar estos modelos matemáticos de forma adecuada se precisa de una buena información sobre el impacto económico de la DM2 en la sociedad, cosa que no ocurre¹⁹. Los costes de la enfermedad son directos, indirectos e intangibles. Centrándonos en los 2 primeros, solo tenemos cálculos fiables de los gastos en farmacia; el resto de gastos está infraestimado por falta de registros fiables, lo que sobrevalora el gasto en fármacos. Los costes anuales directos de todos los tipos de diabetes en España (estudio SECCAID) serían de 5.809 millones de euros de 2012 (un 8,2% del gasto sanitario total)²⁰. Según la *London School of Economics*, los indirectos serían de 17.600 millones de euros del año 2010 (esto solo contempla absentismo laboral, jubilaciones anticipadas y beneficios sociales; las muertes prematuras supondrían otros 6.400 millones de euros más)¹⁹. Es decir, el gasto total anual de la diabetes diagnosticada de cualquier tipo en España sería de al menos unos 29.800 millones de euros (no existen datos desagregados para la DM2). A esta cifra habría que sumar el gasto de la DM2 no diagnosticada (casi tan prevalente como la diagnosticada²¹), que genera todo tipo de gastos menos en hipoglucemiantes. Dentro del gasto directo conocido (año 2012), el 38% lo fue por todo tipo de fármacos (2.232 millones de euros), mientras que las hospitalizaciones (infravaloradas) constituyeron la segunda partida (33%). De esos 2.232 millones en fármacos, 861 lo fueron en hipoglucemiantes (15% de todo el coste directo; como mucho el 2,9% de todos los costes conocidos). Las insulinas supusieron el 48,4% de dicho gasto, seguidas de los IDPP4 (casi el 30%). Los costes de los otros fármacos fueron de 1.371 millones y los de las complicaciones agudas y crónicas de 2.143 millones. El coste total directo de la atención a las hipoglucemias graves se estimó en 59,2 millones (un 6,9% del gasto en hipoglucemiantes). Esto no incluiría el gasto generado por complicaciones que pueden derivarse de la hipoglucemia, tales como deterioro cognitivo, arritmias, accidentes y traumatismos, confusión y falta de adherencia al tratamiento, aspiraciones, muerte, o progresión de la retinopatía o de la enfermedad cardiovascular.

Si las incertidumbres económicas no nos ayudan a «armonizar» el tratamiento de la DM2, los conocimientos médicos sobre la misma tampoco parecen hacerlo. La DM2 es una enfermedad muy heterogénea, donde definir el perfil de los pacientes que más pueden beneficiarse de un determinado tipo de tratamiento es complejo. Tras haber sido proscrita durante mucho tiempo, existe un acuerdo generalizado en que la MET sería en general el mejor fármaco para iniciar el tratamiento. La MET actúa a través de diversos mecanismos²², y parece que se debería administrar en los 3 primeros meses del diagnóstico de la DM2 para disminuir su tasa de fallos secundarios (que puede ser de hasta el 17% anual)²³. Si la MET no se tolera o está contraindicada ignoramos cuál es la mejor alternativa. Y lo mismo ocurre cuando nos planteamos añadir un segundo fármaco ante su fracaso. En el 2010, algunos autores propusieron guiarse por el objetivo de HbA1c y por las características ABCD (*age, BMI, complications, duration*) de los pacientes para determinar cuáles serían los mejores fármacos para un paciente en concreto²⁴. Una estrategia similar está promocionando

este año la redGDPS²⁵, lo que carece de coherencia con el hecho de que destacados miembros de la red avalaran las pautas unos meses antes, y pone en entredicho sus actividades. Otros autores consideran que solo el método del «ensayo y error» (o ensayo con $n = 1$) es el que nos puede permitir definir cuál es el mejor tratamiento para un paciente dado¹. Finalmente, otros autores proponen abordar diferentes factores patogénicos de la DM2 desde su diagnóstico²⁶. En ese momento suele haber una importante resistencia a la insulina acompañada de un descenso de la masa celular beta cercano al 50%, por lo que no parece tener mucho sentido utilizar fármacos como las SU (que agotarían la capacidad de secretar insulina en unos años al estimularla por un mecanismo no fisiológico). Además, existen otros factores implicados en la hiperglucemia (aumento de ácidos grasos libres en plasma, hiperglucagonemia, descenso de la respuesta incretínica -responsable del 50% de la secreción prandial de insulina-, descenso del efecto anorexígeno central de la insulina -lo que conduce a aumento de peso-, aumento de la reabsorción tubular de glucosa)¹, que actualmente pueden tratarse más específicamente con los nuevos fármacos. Es posible que el abordaje simultáneo de varios de esos factores con diferentes fármacos desde el diagnóstico de la enfermedad sea superior a la administración secuencial de los mismos a medida que van fracasando, que es lo que proponen todas las guías actualmente²⁶. Pero probablemente deberemos vivir con esta incertidumbre bastante tiempo.

En resumen, intentar «armonizar» el tratamiento de la DM2 es un esfuerzo loable pero poco factible, tanto desde una perspectiva económica como médica. No conocemos bien el impacto económico global de la DM2, lo que afecta la fiabilidad de los estudios de coste-efectividad de los hipoglucemiantes. Efectos adversos como las hipoglucemias y el aumento de peso aumentan el gasto sanitario y, además, disminuyen la adherencia al tratamiento, mermando el coste-efectividad de los fármacos que los producen. Sabemos que el gasto en hipoglucemiantes es solo la punta del iceberg del gasto total en diabetes. Muchas veces, tampoco disponemos de estudios que nos permitan definir cuál es el mejor hipoglucemiante para un paciente dado, especialmente cuando los utilizamos en combinación. Existen demasiadas incertidumbres que es urgente solucionar y en ello la administración debería jugar un papel clave, promocionando estudios rigurosos y sin sesgos (además de políticas de prevención de la DM2). Permanecer con incertidumbres suele ser más caro que intentar despejarlas con investigaciones de calidad.

Financiación

Beca: Proyecto FIS 12/00954 (Instituto de Salud Carlos III). Ajut de Recerca Gonçal Lloveras i Vallès 2012 (Associació Catalana de Diabetis).

Agradecimientos

El autor es investigador principal del proyecto FIS 12/00954 (Instituto de Salud Carlos III) y de l'Ajut de Recerca Gonçal Lloveras i Vallès 2012 (Associació Catalana de Diabetis).

Bibliografía

- Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2013;36:1779–88.
- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Pautes per al tractament farmacològic de la diaetis mellitus tipus 2, Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments a, l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut 2013; 1/2013:1-18.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes. 2010;1-49.[Consultado 19 Mar 2013]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/CG96
- Ezkurra P, Artola S, Díez J, Franch J, García J, Mata M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la red GDPS; 2011:1-124.
- Institut Carlà de la Salut. Abordatge de la diabetis mellitus tipus, 2. Guies de pràctica, clínica. 2010:1-153. [Consultado 19 Mar 2013]. Disponible en: www.gencat.cat
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364–79.
- Jonsson B, Board C-A. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45:S5–12.
- Koopmanschap M, CODE-2 Advisory Board. Coping with type II diabetes: The patient's perspective. *Diabetologia*. 2002;45:S18–22.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATCC/DDD Index 2013. [consultado 20 Abr 2014]. Disponible en: www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Perez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al., Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Documento de Posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:517.e1–18.
- Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10:302–14.
- Gonzalez-Clemente JM, Font B, Lahoz R, Llauro G, Gambus G, en nombre del Grupo de investigadores del Estudio INERCIA. Estudio INERCIA: Inercia clínica en pacientes no insulinizados con hipoglucemiantes orales. Un estudio en atención primaria y especializada de España. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:478–84.
- Nau DP. Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy-focus on optimizing oral and non-insulin therapies. *Am J Manag Care*. 2012;18 Supl 3:S49–54.
- Paz S, González Segura D, Raya Torres A, Lizan L. Principales factores asociados al coste de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de la literatura. *Av Diabetol*. 2014.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY. [consultado 20 Abr 2014]. Disponible en: www.nice.org
- Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Supl 1:S27–40.
- Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29:313–20.
- Ridderstrale M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *J Med Econ*. 2013;16:468–78.
- Kanavos P, van den Aarweg S, Schurer W. Diabetes expenditure, burden of diabetes and management in 5 EU countries. *London School of Economics*. 2012:1–113.
- Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos e la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in diabetes). *Av Diabetol*. 2013.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
- Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:143–56.
- Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care*. 2010;33:501–6.
- Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, DeFronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: A physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:239–44.
- Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaurelo JM, Sangrós J. en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento e la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Consultado el 20/4/en www.redgdps.org
- DeFronzo RA, Triplitt C, Qu Y, Lewis MS, Maggs D, Glass LC. Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin. *Diabetes Care*. 2010;33:951–7.

José Miguel González-Clemente

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí (UAB), Sabadell, España

Correo electrónico: josmi.gonza@gmail.com