

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2.

Documento de consenso

E. Menéndez Torre¹, J. Lafita Tejedor¹, S. Artola Menéndez¹, J. Milán Núñez-Cortés², A. Alonso García³, M. Puig Domingo⁴, J.R. García Solans⁵, F. Álvarez Guisasola⁶, J. García Alegría⁷, J. Mediavilla Bravo⁸, C. Miranda Fernández-Santos⁹, R. Romero González¹⁰

¹ En representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes.

² Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).

³ Sociedad Española de Cardiología (SEC).

⁴ Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

⁵ Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC).

⁶ Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC).

⁷ Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

⁸ Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

⁹ Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGE).

¹⁰ Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.).

Nefrología 2011;31(1):17-26

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10715

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 es una enfermedad caracterizada por una hiperglucemia crónica secundaria a un doble mecanismo patogénico: resistencia a la acción de la insulina asociada a un fallo progresivo en la secreción pancreática de insulina. La resistencia insulínica suele mantenerse a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero puede mejorar con modificaciones en el estilo de vida (terapia nutricional y ejercicio), con la consecución de unas características antropométricas más favorables y con algunos fármacos. El fallo progresivo de la secreción de insulina pancreática aconseja adoptar una actitud precoz y activa, con un incremento progresivo de la dosis y el número de fármacos para mantener los objetivos de control.

Algunas Sociedades científicas¹⁻⁶ han elaborado consensos con recomendaciones sobre objetivos de control, escalonamiento de los distintos fármacos y adaptación de ambos a las características del paciente. Entre ellos, existen algunas concordancias y discrepancias, dada la dificultad que representa la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y con potencia suficiente que comparen directamente las distintas pautas terapéuticas recomendadas. Por ello, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Diabetes (SED) decidió encargar a nuestro Grupo de Trabajo la elaboración de un documento que adaptara lo más posible las evidencias disponibles y las distintas recomendaciones a la situación en nuestro país, teniendo en cuenta que la decisión terapéutica definitiva dependerá en cada momento del médico, que deberá individualizar el tratamiento según las características del paciente en cuestión. El Grupo de Trabajo se ha planteado que el presente documento debe ser dinámico y que ha de actualizarse periódicamente, de acuerdo con las evidencias que vayan surgiendo y con las sugerencias de los miembros de la SED.

Correspondencia: Ramón Romero González
Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.).
rromero.germanstrias@gencat.cat.
rromero@telefonica.net

Grupo formado por:

Ramiro Antuña de Aláiz, Francisco Javier Escalada San Martín, Fernando Escobar Jiménez, Juan Carlos Ferrer García, José Antonio Fornos Pérez, Ricardo García Mayor, Sonia Gaztambide Sáenz, María Luisa López Fernández, José Luis Martín Manzano, Javier Martínez Martín, Juan Carlos Méndez Segovia, Jorge Navarro Pérez, Eduard Montanya Mías, Carlos Ortega Millán, Itxaso Rica Etxebarría, Teresa Tartón García.

OBJETIVOS DE CONTROL

La consecución de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, tal como han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo, tanto en pacientes con diabetes tipo 1 (DCCT/EDIC)⁷ como con diabetes tipo 2 (UKPDS)⁸. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no sólo no se consigue una mayor prevención cardiovascular (ADVANCE⁹ y VADT¹⁰), sino que la mortalidad puede aumentar (ACCORD)¹¹. Por ello, se recomienda conseguir un control muy estricto en las primeras fases del tratamiento de la diabetes (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] <6,5%), siempre y cuando el paciente no sea mayor de 70 años, presente complicaciones avanzadas microvasculares o macrovasculares en el momento del diagnóstico o padezca alguna patología asociada que haga aconsejable evitar las hipoglucemias. En este caso, se recomendaría un objetivo de control de HbA_{1c} <7,5%, o el mejor posible primando la seguridad del tratamiento, adaptado a la situación del paciente y a la compatibilidad con los fármacos asociados. En general se admite que, después de unos 10 años de evolución, el tratamiento en monoterapia suele ser insuficiente y la mayoría de los pacientes requerirá tratamiento combinado, en muchos casos con insulina. En esta situación, puede ser recomendable incrementar el objetivo de control a una HbA_{1c} <7,5%, salvo que el objetivo clásico del 7% sea factible primando la seguridad.

No puede olvidarse que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular más en el paciente con diabetes, y que existen otros factores de riesgo asociados, como dislipemia, hipertensión, obesidad o tabaquismo. Éstos van a condicionar, en gran parte, la posible aparición de complicaciones y la supervivencia del paciente. Por ello, aunque está fuera del ámbito de este documento, se recomienda explícitamente el control de estos factores de riesgo, ya que esta aproximación ha demostrado ser muy eficaz (STENO-2)¹².

INERCIA TERAPÉUTICA

Tras el inicio del tratamiento, o si se han llevado a cabo modificaciones terapéuticas, es necesario valorar una serie de aspectos, como el control metabólico, mediante la determinación de HbA_{1c} y con perfiles de glucemia capilar (cuando estén indicados), la tolerancia a las modificaciones realizadas, y la evolución de las complicaciones y patologías asociadas.

Todo ello se hará con una periodicidad de aproximadamente 3 meses tras la fase aguda de ajuste del tratamiento, y al menos hasta la estabilización del cuadro. Después, cuando se hayan conseguido los objetivos, se revisará a todos los pacientes al menos dos veces al año. Si las modificaciones realizadas no han sido eficaces en el primer período de 3 meses en cuanto al objetivo de control, sin que hayan incidido patologías intercurrentes

o uso de fármacos que lo justifiquen, es necesario intensificar el tratamiento y no retrasar la toma de decisiones. Es de gran importancia mantener el buen control metabólico, sobre todo en pacientes con un corto período de evolución, que pueden estar asintomáticos a pesar de no haber conseguido los objetivos de control. Las principales barreras para la intensificación del tratamiento pueden darse cuando el cambio terapéutico exija un proceso de educación diabetológica adicional; por ejemplo, con la introducción de secretagogos o insulina, situaciones que debemos tener previstas para evitar demoras innecesarias.

Si es importante prever las pautas de actuación médica, de enfermería y de seguimiento farmacoterapéutico por parte del farmacéutico para la intensificación de las dosis, no lo es menos programar las modificaciones del tratamiento necesarias ante procesos intercurrentes agudos que pueden provocar un cierto grado de deshidratación o dificultades en la ingesta (síndromes febriles, vómitos, diarreas, etc.). Estos procesos pueden hacer inseguro el tratamiento habitual del paciente y obligar a su modificación urgente¹³.

ESCALONAMIENTO TERAPÉUTICO

En la actualidad disponemos de una serie de fármacos para el tratamiento de la diabetes, como metformina, sulfonilureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) y agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (*glucagon-like peptide-1* [GLP-1]) que, junto con la insulina, pueden utilizarse en monoterapia o en asociación. Estos fármacos deben usarse tras la consideración de sus respectivas fichas técnicas; algunas asociaciones han demostrado su seguridad, otras no están recomendadas, y en otras la seguridad a largo plazo no es conocida. La elección del tratamiento va a depender de la potencia para reducir la HbA_{1c}, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, de la influencia en el peso corporal y de la dislipemia, del impacto preferente sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o patologías asociadas que presente el paciente, del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del coste (tabla 1).

El tratamiento farmacológico inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías asociadas y el uso concomitante de otros fármacos. Como se ve en el algoritmo (figura 1), se iniciará habitualmente con un fármaco, planteando en un segundo escalón el tratamiento con dos fármacos. Finalmente, puede ser necesaria la insulinización o la triple terapia si el grado de control del paciente lo hace recomendable.

PRIMER ESCALÓN

Pacientes con HbA_{1c} del 6,5 al 8,5%

En algunos casos, el objetivo de control (HbA_{1c} <6,5%) puede conseguirse con algunas modificaciones del estilo de

Tabla 1. Características principales de los antidiabéticos orales

	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Metformina	No	<ul style="list-style-type: none"> • Sin aumento de peso • Mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular • Disminución de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares en pacientes obesos (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos digestivos (titular dosis) • Acidosis láctica (muy rara) • Interfiere en la absorción de vitamina B12 	<ul style="list-style-type: none"> • FG <60 ml/min • Insuficiencia cardíaca severa • Insuficiencia hepática • Insuficiencia respiratoria • Alcoholismo • Empleo de contrastes yodados
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamida (significativo) • Gliclacida (moderado/mínimo) • Glimepirida (moderado) 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de las complicaciones microvasculares (UKPDS/ADVANCE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de metformina y glitazonas 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal grave (FG <30 ml/min) • Insuficiencia hepática grave • Alergia a sulfamidas
Glinidas	<ul style="list-style-type: none"> • Repaglinida (moderado) • Nateglinida (mínimo) 	<ul style="list-style-type: none"> • No contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada • Reduce la glucemia posprandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • No asociar repaglinida con gemfibrozilo 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática grave
Tiazolidindionas o glitazonas	No	<ul style="list-style-type: none"> • No contraindicadas en la insuficiencia renal moderada • Pioglitazona mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular • Control glucémico más duradero (frente a metformina o sulfonilureas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso • Edemas • Incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca • Aumento de fracturas de extremidades en mujeres • Se necesitan 6-12 semanas para valorar el máximo efecto 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Insuficiencia hepática • Rosiglitazona: <ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatía isquémica - Enfermedad vascular periférica - Combinada con insulina
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	No	<ul style="list-style-type: none"> • Sin aumento de peso • Reducen la glucemia posprandial • Disminución de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos GI • Baja eficacia si dieta pobre en HC • La hipoglucemia debe tratarse con glucosa pura 	<ul style="list-style-type: none"> • Miglitol <ul style="list-style-type: none"> - FG <60 ml/min • Acarbosa <ul style="list-style-type: none"> - FG <30 ml/min • Insuficiencia hepática grave • Enfermedad intestinal crónica
Inhibidores de la DPP-4	No	<ul style="list-style-type: none"> • Sin aumento de peso • Reducen la glucemia posprandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Se han notificado casos de pancreatitis aguda • Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos • Vildagliptina: no indicada con insulina, monoterapia ni triple terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • FG <50 ml/min • Vildagliptina: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia hepática o ALT o AST >3 · LSN
Agonistas del GLP-1	No	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de peso • Disminución de la PA • Mejora de los lípidos • Reducen sobre todo la glucemia posprandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Administración subcutánea • Efectos adversos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) • Se han notificado casos de pancreatitis aguda • Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos • No indicados con insulina, ni en monoterapia ni en triple terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • FG <30 ml/min • Enfermedad GI grave

FG: filtrado glomerular; GI: gastrointestinales; HC: hidratos de carbono.

vida¹⁴, aunque este planteamiento no siempre es eficaz, ya que depende de las características del paciente y de su grado de cumplimiento de las recomendaciones. Por este motivo, la SED aconseja desde el inicio asociar metformina de forma

concomitante en la mayoría de los pacientes^{15,16}. En todo caso, no es recomendable demorar más de 3 meses la introducción de metformina si no se ha conseguido el objetivo de control. Para mejorar la tolerancia a este fármaco, se aconseja una ti-

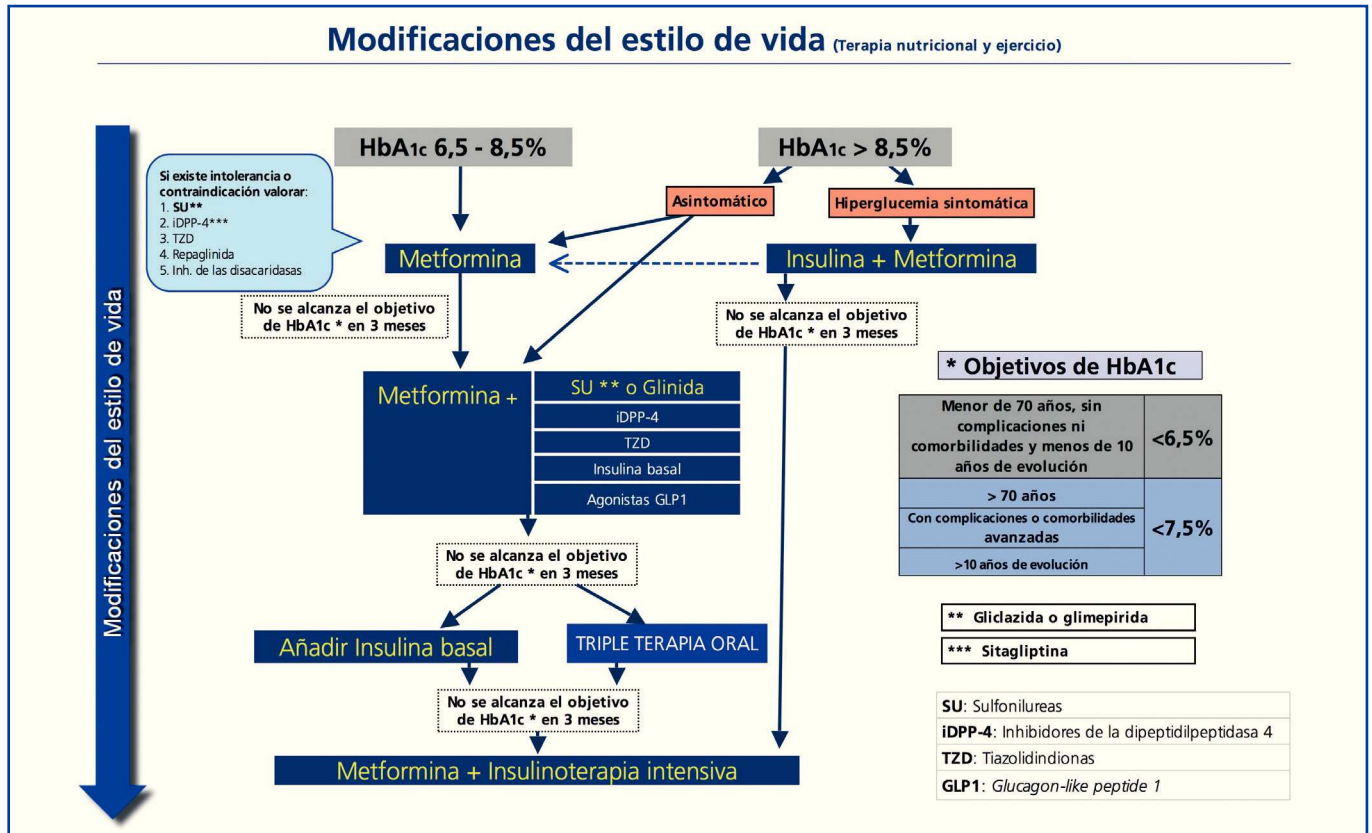


Figura 1. Algoritmo 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2.

tulación progresiva de las dosis¹⁷; por ejemplo, con medio comprimido de 850 a -1.000 mg inicialmente, aumentando a medio comprimido cada 12 horas a los 4-5 días si existe una buena tolerancia, y así progresivamente hasta llegar a una dosis de 850 a 1.000 mg cada 12 horas. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reiniciar el incremento con un lapso de tiempo mayor.

Como alternativas al tratamiento con metformina, en caso de contraindicación o intolerancia, se proponen las siguientes:

Primera alternativa: sulfonilureas. Con un objetivo de control de HbA_{1c} <6,5%, como secretagogos potentes inducen un riesgo importante de hipoglucemia, aunque este riesgo es distinto según el principio activo que se utilice¹⁸⁻²⁰. Por ello, se recomienda plantear una titulación muy cuidadosa de la dosis y utilizar preferentemente gliclazida de liberación prolongada o glibeprida, desaconsejándose la utilización de glibenclamida o clorpropamida. Algunos estudios indican que las sulfonilureas inducen el fallo secundario de la célula beta antes que la metformina o que las glitazonas²¹. Se asocian también a un incremento de 1-3 kg de peso^{22,23}. Algunas guías no las recomiendan en este escalón terapéutico.

Segunda alternativa: inhibidores de la DPP-4. Presentan claras ventajas para su utilización en este escalón terapéutico

como alternativa a la metformina si ésta no se tolera. Comportan un mínimo riesgo de hipoglucemia en monoterapia y no tienen impacto en el peso del paciente^{24,25}. Hoy por hoy, las principales limitaciones para su uso se basan en la ausencia de estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo, así como en su elevado precio. Hasta la fecha, sólo se ha aprobado para esta indicación la sitagliptina²⁶, aunque otros principios activos de la misma familia están pendientes de autorización^{27,28}.

Tercera alternativa: glinidas. La opción en este escalón es la repaglinida²⁹. La nateglinida, por sus características farmacodinámicas y potencia, debe utilizarse en combinación³⁰. En principio adolece de las mismas limitaciones que las sulfonilureas, si bien, por sus características y forma de administración, puede ser superior en pacientes con irregularidades en la dieta y en la actividad física^{31,32}.

Cuarta alternativa: tiazolidindionas o glitazonas. Requieren entre 10 y 12 semanas para conseguir su máxima eficacia, con una potencia, en cuanto a la reducción de la HbA_{1c}, similar a la de metformina y las sulfonilureas. Entre los posibles efectos secundarios destacan el aumento de peso, la aparición de edemas, anemia, fracturas e insuficiencia cardíaca en algunos grupos de pacientes³³⁻³⁵, lo que ha limitado sus indicaciones. Tampoco está definitivamente aclarado si existen

o no diferencias entre rosiglitazona y pioglitazona, como se ha sugerido en algunos estudios observacionales³⁶, por lo que la cuestión permanece abierta hasta la conclusión de estudios que comparen ambas moléculas directamente. Pueden tener un papel más relevante en pacientes con síndrome metabólico severo³⁷ y/o con esteatosis hepática no alcohólica³⁸.

Quinta alternativa: inhibidores de las disacaridasas. Poseen menos potencia que los citados hasta ahora y, en monoterapia, no se asocian a hipoglucemias. Su mayor limitación es la intolerancia intestinal, que obliga a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes³⁹. Su mayor beneficio es que parecen mejorar significativamente el riesgo cardiovascular (STOP-NIDDM)⁴⁰. Se han comercializado dos preparados: acarbosa y miglitol.

Sexta alternativa: insulina basal. Reservada en este escalón para los pacientes que presenten contraindicaciones para la utilización de fármacos orales.

Tratamiento inicial para pacientes con HbA_{1c} >8,5%

En pacientes con clínica importante de hiperglucemia (clínica cardinal y/o pérdida de peso) en el momento del inicio, suele ser necesario comenzar el tratamiento con insulina⁴¹⁻⁴³, sola o asociada con metformina. Tras el control inicial y la mejora de la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, es probable que descendan progresivamente las necesidades de insulina, y que en algunos casos pueda mantenerse el control con fármacos orales, bien en monoterapia o bien en combinación.

En pacientes asintomáticos es recomendable comenzar con metformina, con una titulación más rápida y, según la respuesta, asociar un segundo fármaco⁴⁴, controlando la evolución a corto plazo para ajustar el tratamiento definitivo.

SEGUNDO ESCALÓN

En aquellos pacientes en los que no se han conseguido los objetivos de control o que, tras un período de buen control, presentan un deterioro por la evolución de su diabetes (sin que se haya asociado otra patología o fármaco que incremente la glucemia), es necesario asociar un segundo fármaco.

La mayoría de las asociaciones de fármacos adolece de falta de estudios comparativos a largo plazo, lo que dificulta la toma de decisiones. En principio, se recomienda que los fármacos asociados tengan un mecanismo de acción diferente y complementario. Según la respuesta, debe incrementarse la dosis hasta la máxima efectiva, algo inferior a la dosis máxima permitida. También debe tenerse presente que las contraindicaciones, las limitaciones de uso y los posibles efectos secundarios son los mismos que los de ambos fármacos por separado.

Combinaciones con metformina

Sulfonilureas y glinidas. La asociación metformina-sulfonilureas es la combinación más estudiada y ha demostrado su eficacia y seguridad⁴²⁻⁴⁵, aunque todavía persiste la duda sobre el incremento de la mortalidad en algún subgrupo, apreciado en el UKPDS⁴⁶, de aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento con sulfonilureas y en los que se asociaba en un segundo escalón metformina. Existen diversos estudios observacionales que se plantearon esta cuestión⁴⁷⁻⁵¹, con algunas discrepancias en sus resultados; resultados que, por otro lado, posiblemente no sean superponibles con los obtenidos con los preparados más recientes. Los riesgos para el objetivo de control (HbA_{1c} <6,5%) son similares a los observados en monoterapia, por lo que se mantienen las mismas recomendaciones. Las glinidas constituyen una buena alternativa a las sulfonilureas en pacientes con ingestas más irregulares por su corto período de acción, así como en pacientes alérgicos a sulfamidas o, en el caso de la repaglinida, en pacientes que presenten insuficiencia renal moderada⁵². En cuanto al riesgo de hipoglucemia e incremento de peso, pueden considerarse superponibles, con una potencia inferior a la de nateglinida⁵³ y bastante similar a la de repaglinida⁵⁴.

Inhibidores de la DPP-4. Junto con los agonistas del receptor de GLP-1, forman un grupo novedoso de secretagogos que actúan tanto sobre la secreción de insulina como sobre la de glucagón. Presentan ventajas evidentes frente a las sulfonilureas y glinidas: el bajo riesgo de hipoglucemias y su neutralidad en el peso^{55,56}. Aun así, se desconoce su seguridad a largo plazo y su influencia en la evolución de la diabetes y sus complicaciones. Su potencia no parece ser inferior a la de las sulfonilureas en cuanto a la reducción de la HbA_{1c}^{57,58}. Podrían ser la opción preferente en aquellos pacientes en los que la hipoglucemia sea inasumible.

Agonistas del receptor de GLP-1. Son preparados de administración parenteral que consiguen un efecto sobre los receptores de GLP-1 más intenso y prolongado que el logrado por los inhibidores de la DPP-4. En los estudios publicados, a corto plazo, se ha demostrado que mejoran el control glucémico, sobre todo la glucemia posprandial, y en parte también la glucemia basal⁵⁹. Enlentecen el vaciamiento gástrico, creando sensación de saciedad, con lo que se consigue una reducción de peso sostenida en un apreciable porcentaje de pacientes^{60,61}. Además, consiguen mejorar algunos de los factores de riesgo vascular⁶². En nuestro país se ha comercializado exenatida para administración parenteral dos veces/día (antes de las principales comidas, con un intervalo de tiempo entre ambas de, al menos, 6 horas), asociada a metformina y/o sulfonilureas y a metformina con glitazonas⁶³, en pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m². En el momento de redactar esta guía, está pendiente de comercialización la liraglutida⁶⁴, por lo que recomendamos estudiar su ficha técnica para valorar sus indicaciones y limitaciones de uso. Pueden ser un grupo de fármacos muy útiles en pacientes en los que

la obesidad suponga un problema esencial, pero queda por definir su papel frente a otros fármacos o frente a otras aproximaciones del tratamiento, como la cirugía.

Tiazolidindionas. Actúan incrementando la sensibilidad a la insulina por un mecanismo diferente a la metformina, por lo que se utilizan frecuentemente en asociación⁶⁵⁻⁶⁸. En principio, la indicación se centraría en pacientes con un buen control prandial de la glucemia y elevación de la glucemia basal, que no se corrige totalmente con la metformina. Los efectos secundarios son similares a los de cada fármaco por separado, por lo que se mantienen las mismas limitaciones que en monoterapia.

Insulina basal. La asociación de insulina basal a la metformina es una buena opción terapéutica, con seguridad y eficacia probadas⁶⁹⁻⁷¹. Está indicada preferentemente en aquellos pacientes con un buen control prandial, pero con una HbA_{1c} por encima del objetivo. Aunque con esta pauta se incrementa el número de hipoglucemias, éstas son todavía muy inferiores a las observadas en pacientes con multidosas de insulina. Es una buena alternativa para los pacientes con limitaciones para el tratamiento con glitazonas.

Inhibidores de las disacaridasas. Su asociación con metformina es segura, ya que no se van a producir hipoglucemias, pero su eficacia es muy limitada, con descensos de HbA_{1c} que difícilmente superan el 0,5%⁷². Su limitación principal es la intolerancia digestiva. Por todo ello, no se recomiendan como alternativa a un segundo fármaco en este escalón terapéutico.

TERCER ESCALÓN

En pacientes tratados con dos fármacos, con mal control metabólico, el siguiente paso terapéutico es la insulinización. Exceptuando los casos de resistencia a la insulinización, no existen «ventajas» para retrasar la introducción de la insulina en el régimen terapéutico tras el fracaso de una terapia combinada doble. El beneficio a largo plazo y la seguridad de una triple terapia oral frente a la insulinización son inciertos, ya que el seguimiento en los diferentes ensayos clínicos no llega más allá de los 12 meses.

Combinaciones sin insulina

Dentro de las distintas y válidas asociaciones de agentes orales, la asociación de metformina, sulfonilurea y glitazona es la más estudiada y la más utilizada en la práctica asistencial. Sería, por tanto, la recomendada en la mayoría de los casos de pacientes con diabetes tipo 2 y mal control con terapia dual⁷³⁻⁷⁷. En caso de pacientes ancianos⁷⁸, la asociación de metformina, repaglinida y glitazona puede ser más segura. En aquellos pacientes con limitaciones para el uso de las glitazonas, las alternativas más razonables serían metformina más

sulfonilureas más DPP-4⁷⁹ o metformina más repaglinida más DPP-4⁸⁰, con el inconveniente de que están menos estudiadas.

Combinaciones con insulina

La mayoría de los pacientes habrán recibido tratamiento con combinaciones de metformina con secretagogos. En este caso se procederá a la asociación de una insulina basal. Si el tiempo de evolución es superior a los 10 años, y/o han aparecido complicaciones o patologías intercurrentes, se revisará el objetivo de control a menos del 7,5% o el mejor posible, con seguridad para el paciente. Esta pauta puede conseguir un período de buen control, pero no excesivamente prolongado, a juzgar por los resultados del estudio 4T⁸¹, por lo que la mayoría de los pacientes en un período de alrededor de 3 años van a requerir una pauta intensificada de insulina. En este caso, se recomienda mantener el tratamiento con metformina asociado a la insulina, y suspender el resto del tratamiento antidiabético oral.

CUARTO ESCALÓN

En cuanto a la posibilidad de una cuádruple terapia, cuyo abordaje (debido a los diferentes caminos fisiopatológicos desde el punto de vista farmacológico) es factible, consideramos que en el momento actual esta posibilidad entra más en el campo de la investigación que en el de la práctica clínica.

CONCLUSIONES

Una vez instaurados los cambios en el estilo de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 será conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo una HbA_{1c} <6,5% en las primeras fases de la enfermedad y <7,5% en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

El tratamiento se divide en tres escalones terapéuticos. En el primero, y si la hiperglucemia no es excesiva (HbA_{1c}: 6,5-8,5%), la metformina es el fármaco de elección. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación se usarán otros fármacos alternativos. Si la hiperglucemia es elevada (HbA_{1c} >8,5%), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciar la insulinización. El segundo escalón consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica. Para ello se dispone de diversas opciones, que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Finalmente, el tercer escalón implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reservará sólo para los casos de resistencia a la insulinización.

ADDENDUM AL DOCUMENTO DE CONSENSO «RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA DIABETES TIPO 2»

Con fecha 23 de septiembre de 2010 la EMEA ha decidido suspender la comercialización de todas las especialidades que contienen rosiglitazona como principio activo (Avandia®, Avandamet® y Avaglim®), dado que considera

que los beneficios del fármaco no superan los posibles riesgos. En este contexto, la FDA ha decidido mantener su comercialización, pero ha propuesto una serie de medidas de farmacovigilancia. Este último organismo considera que los datos sobre un posible incremento de riesgo cardiovascular asociado a rosiglitazona son controvertidos y no definitivos. Se ha solicitado una verificación independiente de los resultados del estudio RECORD.

Lista de acrónimos incluidos en el texto:

4T: Treating-To-Target in Type 2 diabetes; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx Diamicron MR Controlled Evaluation; DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; GLP-1: péptido 1 semejante al glucagón (glucagon like peptide 1); HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; SED: Sociedad Española de Diabetes; STENO-2: Steno-2 Study; STOP-NIDDM: Study to prevent NIDDM; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Promovido por la Sociedad Española de Diabetes (SED) en colaboración con:

- Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA)
- Sociedad Española de Cardiología (SEC)
- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)
- Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC)
- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)
- Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGP)
- Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
2. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl.1):S1-201.
3. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Available at: http://www9.euskadi.net/sanidad/ostebe/datos/e_06_06_Diabetes_tipo_2.pdf
4. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2. GEDAPS 2009. Available at: <http://www.redgedaps.org/>
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf>
6. AACE/ACE Consensus Statement. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologist/ American College of Endocrinology Consensus Panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
7. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
8. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
9. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Ravein PD, et al., for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
11. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality and in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.

14. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-83.
15. DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:541-9.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
17. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994;11:223-41.
18. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-73.
19. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
20. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-73.
21. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
22. Belcher G, Lambert C, Edwards G, Urquhart R, Matthews DR. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2005;70:53-62.
23. Campbell IW, Menzies DG, Chalmers J, McBain AM, Brown IR. One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Metab* 1994;20:394-400.
24. Scott R, Wu L, Sánchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171-80.
25. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, Sánchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
26. Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India and Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:106-16.
27. Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with Metformin. *Horm Metab Res* 2008;40:892-5.
28. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; and CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2401-11.
29. Johansen OE, Birkeland KI. De.ning the role of repaglinide in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:319-35.
30. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1265-70.
31. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004654.
32. Blicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006;32:113-20.
33. Waugh J, Keating GM, Plosker GL, Easthope S, Robinson DM. Pioglitazone: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2006;66:85-109.
34. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
35. 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 macro Vascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
36. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, Macurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010;304 (doi:10.1001/jama.2010.920).
37. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:265-94.
38. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
39. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alphaglucoosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003639.
40. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; and STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
41. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1028-32.
42. Bloomgarden ZT. Exploring treatment strategies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2737-45.
43. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Rasquin P. Insulin-based versus triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? *Diabetes Care* 2009;32:1789-95.
44. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:201-8.
45. Hermann L S, Scherstén B, Bitzén PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100-9.
46. UK Prospective Diabetes Stud-54y (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;352:837-53.
47. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjostrand A, Tisell A,

- et al. Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population based observational study. *Diabetologia* 2000;43:558-60.
48. Mannucci E, Monami M, Masotti G, Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combinations of sulfonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:44-7.
49. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, Benderly M, Adler Y, Friedensohn A, et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001;24:151-8.
50. Kahler KH, Rajan M, Rhoads G, Safford MM, Demissie K, Lu SE. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 2007;30:1689-93.
51. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.
52. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.
53. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003;26:2063-8.
54. Raskin P. Oral combination therapy: repaglinide plus metformin for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1167-77.
55. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin-diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:487-98.
56. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-5.
57. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; and Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
58. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-66.
59. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
60. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17.
61. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008;158:773-84.
62. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-86.
63. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.
64. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009;31:2472-88.
65. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Huang C, Garber A. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:643-9.
66. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:589-95.
67. Rajagopalan R, Iyer S, Khan M. Effect of pioglitazone on metabolic syndrome risk factors: results of double-blind, multicenter, randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005;21:163-72.
68. Ceriello A, Johns D, Widell M, Eckland DJ, Gilmore KJ, Tan MH. Comparison of effect of pioglitazone with metformin or sulfonylurea (monotherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:266-72.
69. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999;130:389-96.
70. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; and Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
71. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010;33:1176-8.
72. Chiasson JL, Naditch L; and Miglitol Canadian University Investigator Group. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:989-94.
73. Kiayias JA, Vlachou ED, Theodosopoulou E, Lakka-Papadodima E. Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1251-2.
74. Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med* 2004;116:223-9.
75. Roy R, Navar M, Palomeno G, Davidson MB. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal (tolerated) doses of metformin and a sulfonylurea agent. *Diabetes Care* 2004;27:1741-2.

76. Charpentier G, Halimi S. Earlier triple therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:844-54.
77. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, Birkeland K, Schmitz O, Charbonnel B. PROactive investigators. Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazone triple therapy in PROactive (PROactive 17). *Diabet Med* 2009;26:1033-9.
78. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006;29:1918-20.
79. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Sitagliptin Study 035 Group. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-45.
80. Tran MT, Navar MD, Davidson MB. Comparison of the glycemic effects of rosiglitazone and pioglitazone in triple oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1395-6.
81. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.