

Evaluación de la evidencia detrás de la estrategia de la combinación temprana: desde la visión a la implementación*

*Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *Evaluating the Evidence behind the Novel Strategy of Early Combination from Vision to Implementation*, de *Paldanius P*, integrante de Helsinki University, Helsinki, Finlandia. El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por *Diabetes Metab J.* 2020;44(6):785-801



CELNOVA
PHARMA



Diabetes & Metabolism
Journal 44(20):785-801,
Dic 2020. doi: 10.4093/
dmj.2020.0179

Tratamiento Combinado Inicial en la Diabetes Tipo 2*

El uso inicial de una combinación de 2 antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios, que actúen sobre diferentes anomalías fisiopatológicas presentes en la diabetes tipo 2, ofrece mayor efectividad para lograr metas duraderas de control glucémico y de prevención del deterioro de las células beta que el tratamiento secuencial convencional.

Introducción y objetivos

La diabetes tipo 2 (DBT2) es una enfermedad de alta prevalencia en el mundo, con tendencia a incrementarse, en especial en los países de bajos ingresos y de ingresos moderados. Las estimaciones actuales indican que hay en todo el mundo aproximadamente 463 millones de personas con DBT2, y se estima un número de 700 millones para 2045. La progresión de la enfermedad varía ampliamente según las regiones y según los grupos étnicos, debido a variaciones genéticas, culturales, alimentarias, socioeconómicas y del estilo de vida. La mayoría de los individuos afectados son diagnosticados con DBT2, aunque cada paciente presenta una combinación única de resistencia a la insulina y de secreción anormal de esta hormona que, además, varía en el tiempo. A pesar de múltiples marcadores clínicos, genéticos y de laboratorio, no se ha logrado predecir con precisión la progresión de la enfermedad en el paciente individual.

El objetivo de la autora de esta revisión fue discutir la evidencia aportada por las investigaciones recientes con relación a: 1) la base de conocimientos para alcanzar una adecuada optimización de los resultados de los tratamientos antidiabéticos; 2) los resultados del estudio *Vildagliptin Efficacy in combination with metformin For early treatment of T2DM (VERIFY)*, en el que fue evaluada una combinación de metformina y vildagliptin para los pacientes con DBT2.

Detener la progresión de la enfermedad

La patogénesis de la DBT2 es compleja y multifactorial, por lo que las recomendaciones habituales con monoterapia no son suficientes para detener la progresión de la enfermedad. Estas recomendaciones apuntan al objetivo de mantener valores óptimos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), aunque algunos expertos han señalado la importancia de otros parámetros, como la fluctuación de la glucemia en 24 horas y el tiempo transcurrido en estados de hipoglucemia y de hiperglucemia.

La característica clave de la DBT2 es el fracaso de las células beta del páncreas para res-

ponder a la demanda aumentada de insulina, debida a la resistencia progresiva a la hormona. La velocidad del deterioro del control glucémico se correlaciona con la declinación funcional de las células beta. Varias estrategias han sido propuestas para preservar al máximo la función de las células beta. Algunos expertos han sugerido un control estricto de la glucemia desde el inicio, con insulino terapia intensiva, pero la experiencia clínica no ha logrado resultados uniformes.

Varios tipos de fármacos orales han demostrado un posible efecto en la preservación de las células beta. Las tiazolidindionas (TZD), como la rosiglitazona, han demostrado mayor control glucémico que la metformina y que la gliburida. La pioglitazona ha mostrado efectos preservadores de la función de las células beta. Las incretinas también han probado preservar las células beta en animales, aunque todavía no hay estudios completos en seres humanos. Los estudios comparativos entre un agonista del receptor para el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RAs) y la insulina glargina dieron por resultado mayor función de las células beta con el primero. El efecto positivo sobre las células beta ha sido informado en ensayos clínicos con el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) saxagliptina. El efecto fue más pronunciado en pacientes sin tratamiento previo o en aquellos con monoterapia con metformina. Resultados similares (aunque no sostenidos en el tiempo) se han informado con linagliptina y vildagliptin. Los agentes glucosúricos, como los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT-2: dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina), que inhiben la reabsorción renal de glucosa, disminuyen los efectos tóxicos de la hiperglucemia sostenida y mejoran la secreción de insulina.

La autora señala que la evidencia reunida indica que la mitigación de la hiperglucemia sostenida, independientemente del abordaje elegido, es el mayor contribuyente a la preservación de las células beta. Los expertos especulan con la hipótesis de que lograr la normoglucemia en el estadio inicial de la diabetes, o incluso en el estadio prediabético, y

mantenerla con un tratamiento intensivo, puede cambiar la historia natural de la enfermedad.

Estrategia de monoterapia secuencial

Las metas de tratamiento en la DBT2 son la prevención o el retraso de las complicaciones crónicas (vasculopatía microvascular y macrovascular, mortalidad precoz), y el mantenimiento de la calidad de vida del paciente. Lograr valores adecuados de HbA_{1c} es un paso fundamental para el control de la enfermedad. El estándar de tratamiento recomendado por la *American Diabetes Association* (ADA) y por la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) hasta ahora ha sido la terapia escalonada con intensificación progresiva. Esta estrategia se implementa en la práctica con la indicación de metformina y con cambios en el estilo de vida, para lograr valores de HbA_{1c} < 7.0%. La inclusión reciente del estado cardiovascular del paciente ha introducido algunas variantes en la indicación inicial. Ha sido sugerido el uso inicial de iSGLT-2 o de GLP-1RAs para los pacientes con diagnóstico de DBT2 y riesgo cardiovascular. Si la monoterapia no logra el objetivo buscado de HbA_{1c} en 3 meses, las opciones son el agregado de insulina o el tratamiento oral hasta con 3 hipoglucemiantes.

La metformina es un hipoglucemiante utilizado desde hace casi 100 años. Sus efectos farmacodinámicos incluyen el descenso de la glucosa basal y posprandial, la supresión de la gluconeogénesis hepática, la disminución de la síntesis de triglicéridos y de ácidos grasos, el aumento de la betaoxidación de los ácidos grasos, el aumento de la utilización periférica de glucosa, la reducción en la ingesta de alimentos y el aumento de las incretinas. La incapacidad para lograr el control glucémico es multifactorial e incluye causas relacionadas con el paciente, con el médico y con el ambiente socioeconómico. Algunos estudios han mostrado que el tiempo transcurrido hasta indicar la intensificación del tratamiento es de 12 meses, aun con valores de HbA_{1c} persistentemente por encima del 7% por 6 meses. Los pacientes sin información adecuada tienden a retrasar la intensificación de su tratamiento.

Tratamiento combinado desde el inicio de la enfermedad: ¿Un nuevo paradigma?

Las recomendaciones convencionales ADA/EASD indican la medicación inicial con metformina y el cambio del estilo de vida en los pacientes con reciente diagnóstico de DBT2. El tratamiento combinado estuvo recomendado inicialmente para los pacientes con valores de HbA_{1c} > 1.5% por encima del objetivo. Se requerían estudios que verificaran si una estrategia combinada inicial producía mejores resultados que la estrategia secuencial.

El estudio multinacional VERIFY incorporó pacientes con DBT2 con menos de 2 años desde el diagnóstico, con valores de HbA_{1c} entre 6.5% y 7.5%, sin tratamiento previo o con metformina por < 4 semanas. La cohorte incorporó pacientes de ambos sexos, de distintas etnias y de diversas situaciones socioeconómicas. El ensayo exploró la combinación de metformina con un iDPP-4 (vildagliptin). La mitad de los pacientes recibió la combinación desde el diagnóstico de DBT2 (tratamiento combinado), y la otra mitad (tratamiento secuencial) lo recibió luego de alcanzar valores de HbA_{1c} determinados como "fracaso" de la monoterapia con metformina. Los pacientes con tratamiento combinado mostraron menor riesgo de progresión de la hiperglucemia

en los 5 años de seguimiento, y mayor tiempo hasta el fracaso del tratamiento, en comparación con los sujetos con tratamiento secuencial. La indicación tardía de la estrategia combinada no aportó durabilidad a largo plazo de los efectos beneficiosos después de la introducción del segundo agente. Los valores de HbA_{1c} en el grupo con tratamiento combinado fueron significativamente menores que los del grupo con tratamiento secuencial a lo largo de los 5 años del estudio.

Un metanálisis de 15 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que compararon la monoterapia con metformina frente al tratamiento combinado (metformina más TZD, iDPP-4 o iSGLT-2) en pacientes con DBT2 sin tratamiento previo, informó que los tratamientos combinados produjeron mayor reducción de los valores de HbA_{1c} y mayor control glucémico. Otro metanálisis de 36 estudios comparó la monoterapia con metformina con varios regímenes combinados; estos últimos mostraron similar incidencia de hipoglucemia y descenso significativamente mayor en los valores de HbA_{1c} que la monoterapia.

Otro grupo de investigadores comparó una triple combinación inicial (metformina, pioglitazona, exenatide) con un tratamiento aditivo secuencial (metformina, sulfonilurea, insulina glargina). Si bien el control glucémico fue similar con ambos esquemas terapéuticos, la triple combinación inicial mostró mejor control de la HbA_{1c} en el largo plazo. La autora de la presente revisión señala que el tratamiento secuencial puede también ser eficaz, siempre que los cambios terapéuticos se lleven a cabo en forma precoz y oportuna. Estudios en la vida real han mostrado que la intensificación precoz del tratamiento en pacientes con diagnóstico reciente de DBT2 (cambios en la dosificación de metformina, agregado de otros antidiabéticos, derivación a nutricionista) puede lograr el control glucémico en forma más efectiva que los mismos cambios hechos tardíamente.

Recomendaciones basadas en la información actual

- La información señala que la metformina debe formar parte del tratamiento combinado. Debe recordarse que entre el 5% y el 10% de los individuos no toleran este fármaco, aunque existen escasos estudios de combinaciones que excluyan la metformina.
- La combinación metformina/iDPP-4 es ampliamente utilizada y está disponible en un comprimido único. Esta combinación no representa un riesgo aumentado de hipoglucemia y es habitualmente bien tolerada.
- El uso de TZD y de sulfonilureas ha disminuido en regiones desarrolladas, debido a aspectos de seguridad (hipoglucemia, deterioro cardiovascular), especialmente en los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica. El tratamiento con la combinación iDPP-4/pioglitazona puede ser considerado en pacientes que no toleran la metformina.
- La combinación iSGLT-2/metformina está también disponible en un único comprimido, aunque actualmente hay escasos estudios comparativos con otras combinaciones.

Conclusiones

El uso inicial de una combinación de 2 antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios, que actúen sobre diferentes anormalidades fisiopatológicas presentes en la DBT2, ofrece mayor efectividad para lograr metas duraderas de control glucémico y de prevención del deterioro de células beta que el tratamiento secuencial convencional.