

Debate Editorial

Riesgos de la Terapia combinada en Diabetes

Posición a favor.

Dr. Martín Koretzky

Posición en contra.

Dr. Marcelo Boscaro



Debate Editorial

Farmacología aplicada:

Riesgos de la terapia combinada en Diabetes

Argumentos a favor

Dr. Martín Koretzky

El problema

La diabetes es una enfermedad que aumenta el riesgo cardiovascular y cerebrovascular de 2 a 4 veces. La disminución de la glucosa y el control de los factores de riesgo concomitantes pueden disminuir los eventos vasculares. El UKPDS claramente demostró, que el control adecuado de la glucemia baja un 16% la incidencia de infarto agudo de miocardio, un 10% la muerte relacionada a la diabetes y un 6% la mortalidad por todas las causas, un 25% las complicaciones microvasculares y un 33% la microalbuminuria.

Ahora, la evidencia dice que solo un 20% de los pacientes diabéticos logran HbA1c <7%, PA <130/80mmHg y LDL <100 mg/dl y que claramente, al utilizar varios comprimidos, la adherencia, permanencia y persistencia en



el tiempo son bajas, con valores que llegan al 42% de adherencia y con un impacto en eventos como mortalidad de todas las causas de 4.0 vs 5.9 en los no adherentes, y valores promedio de HbA1c 8.1%. Aquellos que toman 1 comprimido diario, con una adherencia >90% son el 34.7%, con 2 comprimidos por día un 29.5%, y con tres por día 21%. Otro problema no menor es la hipoglucemia, en grupos de riesgo como son los pacientes ancianos y aquellos con múltiples factores de riesgo, con lo que se deberían usar fármacos en combinación con bajo riesgo de hipoglucemia como la metformina (M), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4), tiazolidinedionas (TZD), inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) y agonistas GLP-1 (aGLP-1), siendo los de mayor riesgo en este aspecto las insulinas (I) y sulfonilureas (SU), sin olvidarnos de la ganancia de peso con I, TZD y SU.

Por otro lado, desde el 2008 la FDA y la EMEA han impuesto que cualquier fármaco hipoglucemiante debe tener estudios de seguridad cardiovascular, luego de los resultados demostrados con la rosiglitazona.

La solución

La asociación farmacológica ha demostrado aumento de eficacia por sinergia de potenciación, sin aumento excesivo de eventos adversos.



Según las guías ADA 2020, la terapia combinada de inicio estaría indicada en pacientes diabéticos con valores de HbA1c elevados por encima de 1.5-2%, dado que es el valor que se logra de disminución de las drogas en general, que no superan 1% de HbA1c con monoterapia.

En pacientes DM2 de reciente diagnóstico, el tratamiento hipoglucemiante es más agresivo, dado que cuanto antes se llegue a las metas, menos daño de órgano blanco, por lo que es probable que la doble o triple combinación sea más precoz. En cambio, en los pacientes DM2 de larga data (>de 10 años de evolución) los riesgos de hipoglucemia superan el beneficio que se pueda lograr, por eso los objetivos son mayores.

El fármaco a asociar con la metformina se basa en las características clínicas del paciente que incluyen: la presencia de enfermedad cardiovascular, renal,

indicadores de alto riesgo cardiovascular y comorbilidades, como también los costos, seguridad y tolerancia. Como comentamos antes, el agregado de un fármaco hipoglucemiante disminuye 0.7-1% de HbA1c, por lo que si al tercer mes no llegó a los objetivos determinados para el paciente hay que combinar. En pacientes con enfermedad cardiovascular, ateromatosis en múltiples territorios o enfermedad renal, el agregado de aGLP-1 o iSGLT2 es mandatorio. Para pacientes que no son de alto riesgo como los mencionados, la segunda droga de elección dependerá de sus efectos adversos como hipoglucemia, aumento de peso, costos y preferencia del paciente.

En aquellos pacientes con metformina y HbA1c >8.5-9%, la segunda elección sería la insulinoterapia.

La guía brasilera de manejo de la diabetes 2020 refiere que, en pacientes con HbA1c entre 6.5-7.5% de bajo riesgo, se debe comenzar con metformina como monoterapia (indicación I B), o se podría empezar con metformina combinado con un DPP4 (IIa B). En cambio, en aquellos pacientes con HbA1c entre 7.5-9%, se empieza con combinación (I A). También se puede iniciar metformina con iSGLT2 o aGLP-1 para protección cardiovascular y renal (IIa B). En pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular o renal, se puede empezar con

metformina más iSGLT2 o aGLP-1 para protección renal (I B). Cuando no se puede acceder a iSGLT2 o aGLP-1, en el grupo de 7.5-9% de HbA1c y sin antecedentes cardiovasculares o renales, la combinación es con iDPP4, sulfonilureas o pioglitazona (I A).

Las guías europeas 2019 son muy claras en decidir el tratamiento de acuerdo con el riesgo cardiovascular y renal. Por ejemplo, en pacientes DM2 con alto riesgo o muy alto riesgo cardiovascular o en prevención secundaria y sin tratamiento hipoglucemiante previo, la droga de inicio es un iSGLT2 o un aGLP-1, y si no se llega a las metas, se agrega metformina. En cambio, en DM2 sin alto riesgo, se comienza con metformina y luego se asocia de acuerdo a si está o no en objetivo. En aquellos pacientes que reciban metformina y son el grupo de alto riesgo, se agregaría iSGLT2 o aGLP-1.

Claramente la doble combinación farmacológica de inicio es muy frecuente, dado que no se llega a las metas, y los nuevos fármacos utilizados en DM2 salen de la teoría glucocéntrica y son más cardio y reno protectores.

En un reciente metaanálisis de iSGLT2 combinado con aGLP-1 vs iSGLT2, en el que todos tenían metformina basal, la doble combinación demostró mayor eficacia sobre la HbA1c, con un delta de -0.80% a favor de la

doble combinación, mayor disminución de peso -1.46 kg y de presión arterial sistólica de -2.88 mmHg, con un aumento de efectos adversos gastrointestinales, pero sin aumento de hipoglucemias, infección genital o urinaria. Es probable que la disminución de peso tenga que ver con la reducción de la presión arterial, como menciona un reciente metaanálisis publicado en 2020.

Hoy por hoy, con el crecimiento de la obesidad abdominal, el sedentarismo y la mala alimentación, junto

al crecimiento desmedido de enfermedades cardiometabólicas que se caracterizan por un síndrome inflamatorio de bajo grado, la terapia agresiva sobre la glucosa y sobre la obesidad abren una estrategia de tratamiento dual o triple de inicio en cada vez mayor número de pacientes, y con la seguridad de un beneficio cardiovascular y renal, sin aumentar la incidencia de hipoglucemias.

Debate Editorial

Farmacología aplicada:

Riesgos de la terapia combinada en Diabetes

Argumentos en contra

Dr. Marcelo Boscaro

El tratamiento con monoterapia en Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) tiene indicaciones precisas, siempre debiéndose tener en cuenta la efectividad, la seguridad cardiovascular y el riesgo de la complicación más temida que es la hipoglucemia.

La experiencia americana (ADA 2020).

La terapia con metformina, asociada con medidas higiénico-dietéticas para la prevención de la DM2 es una alternativa en los pacientes con prediabetes, especialmente para aquellos con IMC ≥ 35 kg/m², o con edad inferior a 60 años o en mujeres con antecedentes de Diabetes Gestacional.

La metformina ha sido en general menos efectiva que la modificación del estilo de vida en el estudio DPP y el



DPPOS, aunque las diferencias entre los grupos disminuyeron con el tiempo (Nathan DM, y Col. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3:866–875), y la metformina puede ahorrar costos durante un período de 10 años (DPP Diabetes Care 2012; 35:723–730).

La metformina fue tan eficaz como la modificación del estilo de vida en participantes con un IMC ≥ 35 kg/m², pero no fue significativamente mejor que el placebo en los mayores de 60 años (Knowler WC, y col N Engl J Med 2002; 346:393–4031).

En el DPP, para las mujeres con antecedentes de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), la metformina y la modificación intensiva del estilo de vida condujeron a una reducción equivalente del 50% en el riesgo de padecer diabetes (Ratner RE, y col J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4774–477951), y ambas intervenciones siguieron siendo altamente efectivas durante un período de seguimiento de 10 años (Aroda VR, y Col, J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1646–165352).

Hipoglucemias: ¿quiénes están riesgo?

Además de la edad (mayores de 60 años) y la raza (las hipoglucemias se dan más frecuentemente en afroamericanos), otros factores de riesgo que se asocian a

la misma son: 1) el uso de insulina, 2) el control glucémico pobre o moderado, 3) el bajo nivel de albúmina y 4) la mala función cognitiva (Lee AK, Diabetes Care 2017;40:1661–1667).

En este grupo de pacientes se debe considerar muy cuidadosamente la terapia combinada, para evitar episodios de hipoglucemia.

Tratamientos farmacológicos de DM2

¿Cuándo iniciar monoterapia?

La metformina es el agente farmacológico inicial preferido para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Una vez iniciada, la metformina debe continuar mientras sea tolerada y no contraindicada; de no alcanzar las metas, otros agentes, incluida la insulina, deberán añadirse a metformina.

¿Cuándo insulina inicialmente?

Se debe considerar la introducción temprana de insulina si hay evidencia de catabolismo continuo (pérdida de peso), si hay síntomas de hiperglucemia, o cuando los niveles de HbA_{1c} son mayores del 10% [86 mmol/mol]), o los niveles de glucosa en sangre superan los 300 mg/dL [16,7 mmol/L]).

¿Cuándo considerar terapia dual?

Hay que considerar iniciar la terapia dual en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada, que tengan una HbA1C 1,5% (12,5 mmol/mol) por encima de su objetivo glucémico.

Indicaciones de los iSLGT2

Entre los pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), se recomiendan inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSLGT2), o agonistas de receptores de receptores GLP1 (aGLP1), ya que han demostrado beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares, pudiéndose utilizar en forma combinada con la metformina sin importar el nivel de HbA1C de inicio.

Frente a un evento cardiovascular aterosclerótico (ECVA) o pacientes mayores de 55 años con enfermedad coronaria, carotídea o periférica con obstrucción mayor al 50% o HVI, los aGLP1 tienen clara indicación. En caso contrario, pueden utilizarse iSLGT2, con probada reducción de eventos cardiovasculares siempre que exista una adecuada función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, o con deterioro de la función renal (FG 30-60 ml/min/1.73 m² SC o

índice de excreción albuminuria/ creatininuria {IEAC} >30 mg/g) los iSLGT2 serían la indicación, excepto que existiese intolerancia a los mismos. En ese caso deberán utilizarse aGLP1.

Para los pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica, considerar el uso de un inhibidor SLGT2 o agonista GLP1, ya que han demostrado reducir el riesgo de progresión de la enfermedad renal, eventos cardiovasculares, o ambos.

Agonistas GLP1 como terapia previa a la insulina en DM2.

En la mayoría de los pacientes que requieren un mayor efecto en la reducción de glucosa, los agonistas GLP1 se prefieren previamente al uso de la insulina.

Utilidad de los iSLGT2 y los aGLP1: Ambas drogas han demostrado una reducción en la mortalidad en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular (Zinman, y Col, N Engl J Med 201;373 2117–2128).

Reevaluación de la medicación: ¿Cada cuánto tiempo?

La intensificación del tratamiento en pacientes con DB2 que no cumplen las metas no debe retrasarse. El rol de medicación debe reevaluarse cada 3-6 meses y ajustarse según sea necesario.

Metformina como monoterapia

La metformina debe iniciarse en el momento en que se diagnostica la DM2, habitualmente como monoterapia en combinación con modificaciones de estilo de vida. La metformina es eficaz y segura, es barata y puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y la muerte de acuerdo a algunos estudios, si bien este tema es controvertido (Holman RR, N Engl J Med 2008; 359:1577–1589).

En el Metanálisis de Lamana y Col (Diabetes Obes Metab 2011; 13(3):221-8.) se incluyeron 35 ensayos clínicos con una duración media de 112 semanas, observándose que la terapia con metformina no se asoció ni con daños ni con beneficios en lo relacionado con los episodios cardiovasculares, cociente de riesgo (Odds ratio) de Mantel-Haenszel (OR-MH) de 0,94 (IC del 95 %: 0,82-1,07) y $p = 0,34$.

En el metaanálisis de Boussageon y Col (PLoS Med 2012; 9(4): e1001204. E pub 2012 Apr 10): no se encontraron beneficios con el uso de metformina, respecto a la mortalidad cardiovascular RR = 1,05 (IC del 95 %: 0,67-1,64), ni a la presencia de infarto de miocardio (IM) RR = 0,90 (IC del 95 %: 0,74- 1,09), accidente cerebrovascular (ACV) RR = 0,76 (IC del 95 %: 0,51-1,14),

insuficiencia cardíaca RR = 1,03 (IC del 95 %: 0,67-1,59), enfermedad vascular periférica RR = 0,90 (IC del 95 %: 0,46-1,78) o amputaciones de extremidades inferiores RR = 1,04 (IC del 95 %: 0,44-2,44).

Los principales efectos secundarios de la metformina son intolerancia gastrointestinal debido a la distensión abdominal, malestar abdominal, y diarrea; pero pueden evitarse con la titulación gradual de la dosis.

El fármaco se elimina por filtración renal, y los niveles circulantes muy altos de la droga, (por ejemplo, como resultado de una sobredosis o insuficiencia renal aguda) se han asociado con acidosis láctica.

Sin embargo, ahora se sabe que la aparición de esta complicación es muy rara, y la metformina puede utilizarse de forma segura en pacientes con tasas de filtración glomerulares estimadas reducidas (eGFR); la FDA ha revisado la seguridad de esta droga en pacientes con eGFR de hasta 30 ml/min/1,73 m² (FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function).

El uso de metformina está asociado con la deficiencia de vitamina B12 y el empeoramiento de los síntomas de la

neuropatía (Out M, trial. J Diabetes Complications 2018; 32:171–178).

El ensayo “Programa de Prevención de la Diabetes” (DPPOS) sugiere pruebas periódicas dosaje de vitamina B12 (Aroda VR, J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:1754–1761).

Terapia de combinación de drogas en DM2 ¿Combinación escalonada, o inicial?

La DM2 es una enfermedad progresiva en donde el mantenimiento de los objetivos glucémicos con monoterapia a menudo es posible durante sólo unos pocos años, después de lo cual es necesario un tratamiento combinado.

Las recomendaciones actuales han sido utilizar la adición escalonada de medicamentos a la metformina para mantener la HbA1C en el objetivo. Esto permite una evaluación más clara de los efectos positivos y negativos de los nuevos fármacos, y reduce el riesgo de complicaciones. (Phung OJ, Sobieraj DM, Diabetes Obes Metab 2014; 16:410–417).

Sin embargo, hay datos recientes que apoyan la terapia de combinación inicial para lograr objetivos glucémicos más

rápidos (Abdul-Ghani MA, y Col, Diabetes Obes Metab 2015; 17:268–275, y Phung OJ, y Col. Diabetes Obes Metab 2014; 16:410–417).

Un ensayo clínico reciente ha demostrado que este enfoque es superior a la adición secuencial de medicamentos. (Matthews DR, y Col Lancet 2019; 394:1519–1529 45).

La experiencia europea.

Inhibidores SLGT2 y aGLP1 en el tratamiento inicial de DM2

Los resultados obtenidos de ensayos clínicos utilizando aGLP1 (LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY OUTCOMES, REWIND y PIONEER 6) o iSGLT2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y CREDENCE), sugieren firmemente que estos medicamentos deben recomendarse en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular (ECV) o en aquellos con alto o muy alto/riesgo cardiovascular (este grupo se define como aquellos con daño en órganos blanco {DOB} o que presenten diabetes asociado a varios factores de riesgo cardiovascular {FRCV}), ya sea como medicación “de novo” o que estén recibiendo metformina.

Los beneficios observados con aGLP1 probablemente se derivan a través de la reducción de eventos relacionados con la arteriosclerosis, mientras que los inhibidores de SGLT2 parecen reducir los puntos finales relacionados con la insuficiencia cardiaca (IC).

Experiencia de la Asociación Americana de Endocrinólogos.

En esta guía se recomienda la utilización de monoterapia o tratamiento combinado de acuerdo con el nivel de HbA1C, como también se contemplan antecedentes cardiovasculares y evaluación de la función renal, para definir los diferentes tipos de fármacos a utilizar.

Con HbA1C <7.5 % - Establecer riesgo Cardiovascular, independientemente del control glucémico. Frente a enfermedad aterosclerótica, enfermedad renal crónica grado 3, alto o muy alto riesgo cardiovascular, iniciar directamente con aGLP1 o iSLGT2. En caso contrario iniciar tratamiento con metformina.

Con HbA1C 7.5-9 % - Iniciar directamente asociación de drogas:

1. Metformina junto a iSLGT2 o aGLP1, en pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo alto o muy alto de padecer eventos en el futuro.

2. Metformina asociada a DPP4. Estos fármacos son neutros con respecto a eventos cardiovasculares.

3. Metformina asociada a SU, glinidas. Se recomienda utilizarlas con precaución.

4. Metformina asociada a insulina.

A los tres meses de tratamiento, si no se llega a las metas, se sugiere iniciar con una triple terapia.

1. Metformina asociada a iSLGT2 o aGLP, más DPP4, SU o insulinas.

Con HbA1C >9 %:

1. Sin síntomas: se recomienda iniciar doble o triple terapia.

2. Si el paciente tiene síntomas, iniciar insulina asociada a otros agentes.

Conclusiones:

1. La terapia con metformina, asociada con medidas higiénico-dietéticas para la prevención de la DM2 es una alternativa en los pacientes con prediabetes, especialmente para aquellos con IMC ≥ 35 kg/m², con edad inferior a 60 años, o en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.
2. Podría ser razonable intentar lograr objetivos de HbA_{1c} más estrictos (<6,5%) en pacientes diabéticos de corta evolución, diabetes tipo 2 tratados con cambios en el estilo de vida únicamente, o con metformina, con una larga esperanza de vida, y ninguna enfermedad cardiovascular significativa agregada.
3. Los objetivos menos estrictos en el control de la HbA_{1c} (<8%) pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, condiciones comorbilidades extensas, o diabetes de larga data. En este grupo de pacientes la monoterapia podría evitar episodios de hipoglucemia.
4. La hipoglucemia se asocia con la edad avanzada (mayores de 60 años), la raza (las hipoglucemias se dan más frecuentemente en afroamericanos), y otros factores de riesgo que se asocian a la misma que son: 1) el uso de insulina, 2) el control glucémico pobre o moderado, 3) el bajo nivel de albúmina, y 4) la mala función cognitiva.
5. Habitualmente se inicia tratamiento con monoterapia, con ciertas excepciones que se necesitan tener en cuenta.

Estas son: - cuando la HcA_{1c} se encuentra por encima del 1.5% del control objetivo, cuando está entre 7.5% y 9%, cuando exista enfermedad cardiovascular establecida, o riesgo cardiovascular alto o muy alto.

6. La DM2 es una enfermedad progresiva, en donde el mantenimiento de los objetivos glucémicos con monoterapia a menudo es posible durante sólo unos pocos años, después de lo cual es necesario un tratamiento combinado.
7. La estratificación de riesgo en los pacientes diabéticos es fundamental, ya que nos permite elegir cuál es el esquema terapéutico adecuado para cada caso.
8. La metformina es la droga que se utiliza preferentemente como monoterapia. De no alcanzar los objetivos terapéuticos, se debe adicionar una segunda droga, según las características de los pacientes.
9. Las otras drogas que pueden utilizarse inicialmente como monoterapia son los aGLP1 y los iSGLT2, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, o que tengan un riesgo cardiovascular alto o muy alto, o con deterioro en la función renal.
10. Los beneficios observados con los aGLP1 probablemente se derivan a través de la reducción de eventos relacionados con la arteriosclerosis, mientras que los inhibidores de SGLT2 parecen reducir los puntos finales relacionados con la insuficiencia cardíaca.