

**Dr. Manel Mata Cases.**

Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Grupo DAP-Cat. Unitat de Suport a la Recerca Barcelona Ciutat, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). RedGDPS (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria).

Necesidad de intensificar precozmente el tratamiento en la diabetes tipo 2

INTRODUCCIÓN

El manejo de la hiperglucemia en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tradicionalmente se ha basado en el tratamiento escalonado. El *primer paso*, es la modificación del estilo de vida, fomentando el ejercicio físico y una alimentación equilibrada y adecuada. Si estos no son suficientes en un *plazo de 3 a 6 meses*, se propone añadir un primer fármaco antidiabético en monoterapia (habitualmente metformina), a menudo probando a llegar a la máxima dosis recomendada o tolerada por el paciente, antes de introducir la terapia combinada con un segundo fármaco. *Finalmente*, si el control es insuficiente, se recurre a la triple terapia con antidiabéticos no insulínicos o al inicio de la terapia insulínica. Sin embargo, la intensificación habitualmente se retrasa tanto por la falta de adherencia de los pacientes al plan terapéutico o a las visitas de control, como por la inercia de los profesionales (1,2). Para algunos autores, este enfoque escalonado conduce a retrasos inaceptables de la intensificación que pueden llegar a ser de varios años (2). Para evitar estos retrasos, desde hace unos años existen propuestas para empezar, tras el diagnóstico, directamente con tratamiento combinado con dos antidiabéticos para evitar la exposición prolongada a la hiperglucemia (3). Por su parte, las guías de práctica clínica recomiendan intensificar el tratamiento tras 3 o 6 meses de control inadecuado (4-7) para evitar la inercia.

En este artículo revisaremos las evidencias y recomendaciones de las guías de práctica clínica acerca de la intensificación precoz y del tratamiento combinado de inicio. »



» EL PROBLEMA DE LA INERCIA TERAPÉUTICA

Alrededor de la mitad de los pacientes con DM2 no alcanza los niveles de control glucémico recomendados (8) y la inercia terapéutica se postula como una de las causas determinantes. Las intensificaciones se producen tras largos períodos de mal control y con cifras muy por encima del objetivo lo que contribuye a la carga glucémica responsable de la aparición de complicaciones. Así se ha observado en diversos estudios que la intensificación se produce tras dos o tres años de control inadecuado y con valores de HbA1c entre 8-8,5% y en el caso de la insulinización por encima del 9% (2). Concretamente en el estudio DIAMOND, realizado en centros de atención primaria de España, se observó que el valor medio de HbA1c en el momento de pasar de monoterapia a biterapia era de 8,1%, con una mediana de 2,9 años con valores superiores al 7% antes de la intensificación (9).

La *inercia terapéutica* se define habitualmente como “la falta de inicio o intensificación del tratamiento cuando está indicado”. Es decir, la inercia clínica se produce cuando los proveedores de atención de la salud reconocen el problema (objetivo de control no alcanzado), pero no actúan para iniciar o intensificar el tratamiento (1). Para determinar el grado de control conseguido por el paciente, se recomienda determinar la HbA1c al menos dos veces por año en pacientes que están dentro de los objetivos glucémicos, y trimestralmente en pacientes que están encima de ellos o se someten a un cambio de tratamiento (4-7). Este es el primer paso para no retrasar las decisiones terapéuticas y por tanto vencer la inercia.

Actualmente se recomienda en la mayoría de los pacientes una HbA1c <7%. Sin embargo, este criterio, se debe modificar en función de la situación clínica del paciente: presencia de comorbilidades o complicaciones crónicas de la enfermedad, edad, perspectiva vital o años de evolución de la diabetes (4-7). El clínico también debe tener presentes los aspectos psicológicos y socioeconómicos del paciente, sus preferencias y finalmente los condicionantes del sistema sanitario. Tal como propone el consenso de la *American Diabetes As-*

sociation (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), se deben individualizar los objetivos, desde un control muy intensivo con HbA1c del 6,5%, para los pacientes más jóvenes, recién diagnosticados y sin complicaciones, al 7%, para la mayoría de los pacientes de mediana edad y el mínimamente estricto del 8% para las personas de edad avanzada y/o fragilidad (4). En esta línea, se habla de sobretreatmento en los pacientes de edad avanzada cuando la HbA1c es menor del 7% y están siendo tratados con sulfonilureas o insulina (4-5). En estos casos se debería considerar reducir las dosis, o cambiar a otros antidiabéticos más seguros, con el objetivo de reducir el riesgo de hipoglucemias (4-5).

Se han propuesto varias causas para explicar la falta de intensificación del tratamiento, que van desde preocupaciones relacionadas con la hipoglucemia, identificada sobre todo como el principal factor limitante para la insulinización, hasta preocupaciones relacionadas con los efectos adversos o las interacciones medicamentosas. Sin embargo, la falta de adherencia del paciente al plan terapéutico, especialmente la alimentación y el ejercicio, es la que más frecuentemente se señala como causa de no intensificar el tratamiento. La falta de adherencia lleva a que se retrase la intensificación a la espera de que la mejora en los estilos de vida comporte una mejora en el control glucémico. Sin embargo, la adición de un antidiabético permite conseguir una mejoría notable del control glucémico, lo que puede reforzar los hábitos de vida saludable en un paciente que se encuentra desanimado por los esfuerzos que exige la enfermedad.

EL CONTROL DEL PESO COMO OBJETIVO PRIORITARIO EN LA DM2

Casi la mitad de los pacientes con DM2 presentan obesidad (índice de Masa Corporal -IMC- mayor de >30) y más del 90% sobrepeso (IMC > 25) (8). El exceso de peso, especialmente la obesidad abdominal, aumenta la insulinoresistencia, empeora la hiperglucemia y contribuye a la esteatosis hepática y a la inflamación crónica de bajo grado característico de la diabetes, siendo la grasa visceral una de las causas subyacentes del síndrome metabólico.

La pérdida de peso constituye uno de los objetivos esenciales en el abordaje holístico de la diabetes, junto al control glucémico, el control de los factores de riesgo cardiovascular, o la prevención cardiovascular y renal (4). La pérdida de peso, aunque sea muy ligera (de un 5%), contribuye a mejorar el control glucémico, pero pérdidas de peso del 10% o incluso del 15%, que se consiguen con algunos agonistas del receptor del glucagón like peptide 1 (arGLP1), pueden llevar a la normalización de la HbA1c, es decir la remisión farmacológica de la diabetes. Con este objetivo, actualmente se suele prescribir un arGLP1 potente como paso previo a la cirugía bariátrica para mejorar los resultados y reducir los riesgos de la cirugía.

La cirugía bariátrica (banda gástrica, bypass gástrico u otras técnicas) debe valorarse en presencia de obesidad mórbida, es decir un IMC igual o mayor de 35, para inducir rápidamente una gran pérdida de peso. Hasta un 73% de los pacientes con obesidad sometidos a cirugía bariátrica logran la normalización de los niveles de glucosa en sangre dejando de necesitar tratamientos antidiabéticos como la insulina. Este hecho, de mantenerse en el tiempo, podría cambiar la historia natural de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes y reducir sus complicaciones crónicas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DM2 EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En los últimos años el tratamiento farmacológico de la DM2 se ha vuelto mucho más complejo y obliga al clínico a contemplar de manera global las características particulares de la enfermedad, las comorbilidades, los recursos disponibles o asumibles por el sistema sanitario, y finalmente, las preferencias del paciente. Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales (4-7) intentan contribuir a ofrecer una atención de calidad, basada en la evidencia científica y adecuada a las necesidades del paciente.

Ya hemos dicho que metformina, junto a la alimentación y el ejercicio, constituye la base del tratamiento de la mayor parte de pacientes con DM2. Sin embargo, »



» actualmente, las guías priorizan los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (iSGLT2) y arGLP1 en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca (en este caso, únicamente los iSGLT2) (4-7), por sus beneficios demostrados en ensayos clínicos aleatorizados, y de manera independiente de los valores de HbA1c. También en presencia de obesidad se recomiendan estos dos grupos de antidiabéticos ya que comportan pérdida de peso a diferencia de otros que lo aumentan, como sulfonilureas, insulina o pioglitazona (4-7).

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en España los arGLP1 solo están financiados en pacientes con obesidad (IMC \geq 30).

TERAPIA DE COMBINACIÓN INICIAL FRENTE A LA TERAPIA SECUENCIAL TRADICIONAL

La terapia combinada inicial, es decir el uso de una combinación de dos antidiabéticos, incluyendo habitualmente met-

formina, se basa en el supuesto de que puede conducir a una mejor y más rápida consecución del objetivo glucémico que la monoterapia y al mismo tiempo evitar la inercia clínica, lo que podría mantener el control glucémico más tiempo, retrasar el deterioro de la función de la célula beta y la necesidad de insulinización y consecuentemente mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el consumo de recursos sanitarios atribuible a las complicaciones crónicas de la diabetes (3). Así, por ejemplo, en el estudio VERIFY, la terapia de combinación inicial con vildagliptina (un Inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa 4 -IDPP4-) y metformina en 2000 pacientes con DM2 recién diagnosticados, fue más duradera que la monoterapia inicial con metformina, lo que conllevó una disminución de la necesidad de insulinización (10). Además, aunque el ensayo no fue diseñado específicamente para evaluar resultados cardiovasculares, se observó un retraso en el tiempo hasta el primer evento cardiovascular con la combinación inicial, lo que se tradujo en un menor número de eventos: 2,4% en el grupo de terapia combinada frente al 3,3% en el grupo de

monoterapia inicial (HR 0,71, $p=0,19$). Sin embargo, al ser tan baja la tasa de eventos, la diferencia no fue estadísticamente significativa (10). Estos resultados apoyan las propuestas que sugieren un tratamiento combinado de inicio incluso con valores de HbA1c por debajo del objetivo general del 7%.

Sin embargo, también hay argumentos para recomendar la terapia secuencial frente a la combinación desde el inicio. En **primer lugar**, porque permite conocer la eficacia y efectos adversos de cada medicamento individualmente, mientras que la combinación inicial impide determinar los de cada uno de ellos. En **segundo lugar**, porque la terapia secuencial promueve la individualización en la selección de antidiabéticos según las características del paciente, sus preferencias y los recursos de financiación de cada país. En **tercer lugar**, porque la terapia secuencial es progresiva y por tanto menos costosa que la terapia de combinación inicial. **Finalmente**, tenemos numerosos datos que respaldan la terapia secuencial y relativamente pocos que justifiquen la terapia de combinación inicial, por lo que »

» ésta la deberíamos reservar para los casos con valores muy elevados de HbA1c o cuando coexistan comorbilidades cardiovasculares, renales o IC asociando a metformina un antidiabético con beneficios demostrados tal como recomiendan las guías (4-7).

TRATAMIENTO COMBINADO DE INICIO EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- La *guía ADA/EASD* propone el tratamiento combinado de inicio cuando la HbA1c está $\geq 1,5\%$ por encima del objetivo (4). Esto supondría un valor de HbA1c $> 8\%$ para un objetivo del $6,5\%$ o de $8,5\%$ si fuera del 7% .
- En cuanto a las guías españolas, la *RedGDPS* (5) propone considerar únicamente la modificación de los estilos de vida con HbA1c $< 7\%$, el tratamiento en monoterapia con valores de HbA1c de $7-9\%$ y el combinado de inicio con dos antidiabéticos con valores de HbA1c $> 9\%$.
- Por su parte la *Sociedad Española de Diabetes (SED)* (6) propone valorar el tratamiento combinado inicial si HbA1c $> 8,5\%$.
- La *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)* (7) si la HbA1c $\geq 7,5\%$.

Así pues, podemos concluir que, en general, las guías proponen el tratamiento escalonado excepto cuando los valores iniciales de HbA1c están un $1,5\%$ por encima del objetivo individualizado y, sobre todo en casos en que esté por encima del $8,5$ o 9% , en los que se recomienda el tratamiento combinado desde el inicio. **D**

CONCLUSIONES

Todas las guías recomiendan intensificar el tratamiento tras 3 o 6 meses de control glucémico inadecuado, habitualmente una HbA1c $> 7\%$, pero esta decisión habitualmente se retrasa tanto por la falta de adherencia de los pacientes al plan terapéutico o las visitas de control, como por la inercia de los profesionales. Además, se intensifica con valores de HbA1c muy por encima de los objetivos recomendados por las guías de práctica clínica. Una intensificación precoz, o la terapia combinada de inicio, especialmente con fármacos que contribuyen a la pérdida de peso, como los iSGLT2 y los arGLP1, pueden contribuir a reducir la carga del mal control glucémico, que es clave para prevenir las complicaciones crónicas de la enfermedad. Sin embargo, por su mayor coste, se necesitan estudios de coste-efectividad que confirmen los beneficios a largo plazo tanto de las estrategias de intensificación precoz como del inicio con un tratamiento combinado en lugar del tratamiento escalonado.

MENSAJES CLAVE

- El control glucémico inadecuado se puede atribuir a la falta de adherencia de los pacientes y a la falta de intensificación del tratamiento por parte de los profesionales
- La inercia terapéutica, es decir el retraso en la intensificación del tratamiento cuando no se consiguen los objetivos, es frecuente en atención primaria. La intensificación (cambio de escalón terapéutico) se suele producir tras varios años con mal control y con valores de HbA1c muy por encima de los objetivos recomendados por las guías de práctica clínica.
- La intensificación precoz y el tratamiento combinado de inicio con fármacos que se asocian a pérdida de peso pueden ayudar a reducir la inercia, retrasar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el consumo de recursos sanitarios atribuible a las complicaciones crónicas de la diabetes.

REFERENCIAS

1. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:427-437
2. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacós M, Maurício D. Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectrum* 2020;33(1):50-57. <https://doi.org/10.2337/ds19-0018>
3. Cahn A, Cefalu WT. Clinical Considerations for Use of Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Aug; 39(Suppl 2): S137-S145. Published online 2016 Jul 16.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24.
5. García Soidán FJ, Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loliola P, Barrot de la Puente J, Franch Nadal J. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *RedGDPS 2023*. *Diabetes Práctica* 2023;14(02):37-75. doi: 10.52102/diabet.pract.2023.2.art2
6. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loliola et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(10):611-24.
7. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañera V, López de la Torre M, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019 Aug - Sep;66(7):443-58. doi: 10.1016/j.endinu.2018.10.010.
8. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Maurício D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;0:e031281. doi:10.1136/bmjopen-2019-031281
9. Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, et al. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91(1):108-14.
10. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang YT, Stumvoll M, Del Prato S, For the VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019; 394: 1519-29