

PREGUNTA 12:

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DE LAS PERSONAS CON DIABETES QUE NO ALCANZAN CRITERIOS DE CONTROL GLUCÉMICO ADECUADOS?

AUTORES

- Joan Barrot de la Puente *Centro de salud Jordi Nadal. Salt (Girona).*
- Eugenia Picazo Serrano *Centro de salud El Naranjo. Fuenlabrada (Madrid).*

■ Mayo 2021 (Última revisión)

La metformina en monoterapia está recomendada por la totalidad de las guías de práctica clínica como la terapia inicial hipoglucemiante para la DM2, con adición de tratamientos de segunda línea sobre la base de consideraciones de eficacia, riesgo de hipoglucemia, peso, efectos secundarios y costes¹⁻⁴. Además, la FDA permitió a partir del 2016 su utilización en general en los pacientes con un filtrado glomerular (FG) entre 30 y 60 ml/min/1,73 m². La metformina sigue estando contraindicada si FG < 30 ml/min/1,73 m².⁵

Sobre la base de los ensayos clínicos existentes hasta hace pocos años, no era posible clasificar los diferentes tratamientos de forma fiable con respecto a sus efectos sobre los resultados del sistema cardiovascular; por lo tanto, la preferencia del tratamiento radica, en términos de efectos de eficacia, en el peso corporal y el riesgo de hipoglucemia, entre otros.

En lo relativo a la eficacia en la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el metaanálisis de Jia et al. compara los principales hipoglucemiantes (no acarbosa, ni glitazonas, ni arGLP-1) en monoterapia. Demostró que la repaglinida y la metformina serían los fármacos más eficaces frente a los iDPP-4 e iSGLT-2⁶. La revisión sistemática de Cochrane que sintetiza 18 ensayos clínicos de 10.680 pacientes, evalúa los efectos de la monoterapia con metformina en adultos con DM2. Concluye que no hay pruebas claras de que la monoterapia con metformina frente a otros fármacos influya en los resultados importantes para el paciente⁷.

El metaanálisis de Palmer et al. no encontró diferencias significativas en las asociaciones entre cualquiera de los fármacos hipoglucemiantes disponibles (solos o en combinación) y el riesgo de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa⁸⁻⁹. Se estimó que todos los fármacos eran eficaces cuando se agregaban a la metformina. La mayoría de los estudios de metformina no han sido diseñados para medir los puntos finales, tales como eventos cardiovasculares y la muerte. Tampoco se han realizado ensayos aleatorios de resultados cardiovasculares a gran escala diseñados para evaluar el efecto de la metformina en los eventos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos más recientes sugieren que ciertos hipoglucemiantes nuevos van acompañados de propiedades cardioprotectoras¹⁰. Estos hallazgos corresponden a los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1) con un beneficio cardiovascular demostrado, mientras que los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT-2) también han demostrado una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y en la progresión del deterioro de la función renal. Esto ha supuesto unas recomendaciones nuevas de las guías recientes.

La revisión de Tsapas et al. en la comparativa de eficacia entre los diferentes tratamientos en monoterapia, muestra que el uso de metformina como primera línea para pacientes naive y con bajo riesgo cardiovascular

(RCV) parece seguir estando justificada; ningún tratamiento difiere del placebo para los resultados vasculares y la mortalidad¹¹. Además, dada la falta de evidencia pertinente, los investigadores no pudieron llegar a una conclusión sobre el mejor tratamiento inicial en pacientes con alto RCV y sin fármacos previos. La metformina está presente en mayor o menor grado en todos los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular. En conclusión, proponen en un paciente con evento cardiovascular aterosclerótico o alto riesgo cardiovascular (lesión de órgano o múltiples factores de riesgo) administrar los iSGLT-2 o arGLP-1 en monoterapia y, en caso de ausencia de eventos cardiovasculares, pautar la metformina. Para pacientes tratados con metformina y elevado riesgo cardiovascular, la elección óptima entre arGLP-1 y los iSGLT-2 se basará en los perfiles individuales de los pacientes, las preferencias de estos y las prioridades terapéuticas¹².

Los iSGLT-2 y los arGLP-1 administrados en los estudios de seguridad CV han obtenido beneficios en los MACE (eventos cardíacos adversos mayores: infarto de miocardio no fatal, AVC no fatal y muerte cardiovascular) con y sin metformina en pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares¹³.

La revisión de Zilov et al.¹⁴ sigue respaldando la metformina como la terapia antidiabética inicial de elección para las personas con diabetes mellitus tipo 2 sin contraindicaciones, a pesar de que los ensayos aleatorizados recientes han demostrado mejoras significativas en los resultados cardiovasculares con las nuevas terapias antidiabéticas¹². Múltiples mecanismos potenciales respaldan el concepto de protección cardiovascular con metformina más allá de los proporcionados por la reducción de la glucosa en sangre, la pérdida de peso, las mejoras en la función hemostática, la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo y la inhibición de pasos clave en el proceso de la aterosclerosis.

La última guía de los cardiólogos americanos ante la falta de datos concluyentes de tratamiento con metformina en DM2 con eventos cardiovasculares relega el papel estelar en pacientes naive y con eventos¹⁵. La Guía de la ADA y la NICE siguen recomendando la metformina como terapia de inicio^{1,2}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1+	En personas con DM2 y evento cardiovascular establecido, el tratamiento con empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina reduce los eventos CV.
1+	Empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina en los estudios de seguridad CV y variables renales, se observa reducción de la hospitalización por IC.
1+	Dapagliflozina y empagliflozina en población con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, presentan un beneficio asociado a la reducción de riesgo de hospitalización por IC o muerte CV.
1+	Los iSGLT-2 en pacientes con ERC y albuminuria, disminuyen la progresión renal. Canagliflozina en pacientes con ERC y macroalbuminuria, reduce la variable renal y muerte CV.
1+	En personas con DM2 y evento cardiovascular establecido, la empagliflozina y canagliflozina reducen la mortalidad total.
1+	Los arGLP-1: liraglutida, semaglutida y dulaglutida reducen los eventos cardiovasculares en personas con DM2 con enfermedad CV establecida o de alto o muy alto riesgo CV.
1+	La liraglutida reduce la mortalidad total en personas con DM2 con evento CV establecido o con alto riesgo CV.

2+	La metformina disminuye los eventos CV en personas con DM2 con sobrepeso.
Grado de recomendación	
A	Se mantiene la metformina como terapia de inicio, pero se pueden considerar fármacos adicionales y/o alternativos en circunstancias especiales, como en individuos con un riesgo establecido o aumentado de complicaciones CV (arGLP-1 o iSGLT-2). En caso de enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca con FE reducida, serán de preferencia los iSGLT-2.
A	En personas con DM2 sin condicionantes cardiovasculares establecidos, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca con FE reducida cuando la metformina no se tolera o está contraindicada, puede considerarse cualquier tratamiento, en base a la eficacia, riesgo de hipoglucemias, peso, efectos secundarios, costes y preferencias del paciente, entre otros.

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	"Diabetes Mellitus, Type 2" AND "Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy" AND "Metformin" AND "Network Meta-Analysis"	Año 2016-enero 2021
PubMed	first-line treatment AND "Metformin" monotherapy AND "antidiabetic" AND "therapy"	Año 2016-enero 2021
PubMed	"Cardiovascular Diseases" AND "Metformin"	Año 2016-enero 2021

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021, Diabetes Care 2020;44(Suppl 1):1-226
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 Diabetes in adults: management. Nice guidelines 28. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary. Endocr Pract 2018 Jan;24(1):91-120.
- Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2020;11(02):41-76.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>. Último acceso: marzo de 2020.
- Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev 2019 Jan;20(1):1-12.
- Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 5;6(6): CD012906.pub2. PMID: 32501595; PMCID:

PMC7386876.

8. Palmer SC, Strippoli GFM. Metformin as first-line treatment for type 2 diabetes. *Lancet* 2018 Jul 14;392(10142):120. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31541-1. PMID: 30017132.
9. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated with Glucose-Lowering Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016 Jul 19;316(3):313-24.
10. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, Ceriello A. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol* 2019 Dec;26(2 suppl):73-80
11. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis
12. Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, He Z, Zhao W, Chen C, Qiu K, Wu J. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Mar;8(3):192-205.
13. Escobar C, Barrios V, Cosín J, Gámez Martínez JM, Huelmos Rodrigo AI, Ortiz Cortés C et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. *Diabet Med* 2021 Mar;38(3):e14502. doi: 10.1111/dme.14502. PMID: 33368612.
14. Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, Al Zahrani A, Amir A, Assaad Khalil SH et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev* 2019 Oct;35(7):e3173. doi: 10.1002/dmrr.3173. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31021474; PMCID: PMC6851752
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020 Jan 7;41(2):255-323.