

Efectividad y seguridad de los nuevos fármacos antidiabéticos

Effectiveness and safety of new antidiabetic drugs

Comentado de:

Drake T, Landsteiner A, Langsetmoet L, *al.* *Ann Intern Med.* 2024; 177(5):618-632. PMID: 38639549. doi: 10.7326/M23-1490¹

Resumen estructurado

Objetivo

El objetivo primario fue evaluar la efectividad y seguridad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), los agonistas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), las insulinas de acción prolongada y la tirzepatida empleados como monoterapia o en tratamiento combinado de los adultos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El objetivo secundario fue caracterizar los valores y preferencias de los pacientes con diabetes respecto al tratamiento farmacológico de la enfermedad.

Fuentes de datos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda en MEDLINE y EMBASE de artículos publicados entre 2010 y enero de 2023.

Además consultaron la lista de referencias de otras revisiones sistemáticas, identificadas a través de la Biblioteca Cochrane y la base de datos de la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por sus iniciales en inglés).

Selección de estudios

Para responder la pregunta principal, los autores seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran adultos de 18 años o más con diagnóstico de DM2, con seguimiento de al menos 52 semanas y un mínimo de 500 participantes, que estudiaran cualquiera de las intervenciones mencionadas y reportaran alguno de los puntos finales de interés. Dos autores llevaron a cabo la selección por título y resumen y por texto completo en forma independiente.

Para responder a la segunda pregunta, seleccionaron revisiones sistemáticas que evaluaran valores y preferencias de los pacientes estadounidenses en relación al tratamiento antidiabético y no estuvieran financiadas por la industria farmacéutica.

Extracción de datos

Los autores extrajeron información acerca de la edad, sexo, etnia, índice de masa corporal, tiempo de evolución de la diabetes, niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), presencia de enfermedad cardiovascular o renal y fármaco antidiabético utilizado en forma previa.

Fueron evaluados los siguientes desenlaces de interés: mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares mayores, infarto agudo de miocardio fatal y no fatal, accidente cerebrovascular fatal y no fatal, progresión de enfermedad renal crónica, hospitalización por insuficiencia cardíaca, hipoglucemia grave, pérdida de peso mayor o igual al 10% y eventos adversos serios.

Para la evaluación del riesgo de sesgo, los revisores utilizaron la herramienta RoB de Cochrane. Para sintetizar la evidencia realizaron metanálisis convencionales para todas comparaciones que contaban con evidencia directa, es decir, estudios que compararan entre sí dos o más tratamientos; para las comparaciones que no contaban con evidencia directa utilizaron metanálisis en red. Fue empleado el enfoque GRADE para la evaluación de la certeza de la evidencia, priorizando la evidencia directa solo cuando esta proveyera mayor confianza que la obtenida de comparaciones indirectas.

Resultados principales

Un total de 84 ensayos clínicos aleatorizados fueron incluidos; por lo general, estudios multinacionales, grandes, con un promedio de 2.600 participantes. La Tabla 1 resume los resultados principales. En comparación con el tratamiento habitual, solo los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas de GLP-1 redujeron la mortalidad por todas las causas y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo, ninguna de estas dos clases de fármacos alcanzó la diferencia clínica mínimamente importante estipulada por los autores de 2% para la mortalidad por todas las causas y 5% para el resto de los puntos finales de interés. Los autores habían planificado un análisis de subgrupos según antecedentes de enfermedad cardiovascular previa; sin embargo, no encontraron información suficiente para llevarlo a cabo.

Tres revisiones sistemáticas informaron sobre los valores y preferencias de los pacientes. Los factores más importantes tomados en cuenta por los pacientes al elegir un tratamiento fueron el control glucémico, el riesgo de hipoglucemias, la frecuencia de administración del fármaco, los efectos en el peso corporal y los eventos adversos gastrointestinales. La reducción de la mortalidad y la incidencia de enfermedad cardiovascular o renal no fueron señaladas como prioritarias por los pacientes.

Conclusiones

En adultos con DM2, solo los inhibidores del SGLT-2 y los agonistas del GLP-1 redujeron la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares mayores en comparación con el tratamiento habitual. Asimismo, los inhibidores del SGLT-2 redujeron la progresión de la enfermedad renal crónica, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva y las hipoglucemias graves, mientras que los agonistas del GLP-1 redujeron el riesgo de accidente cerebrovascular. Estos dos fármacos estuvieron menos asociados a efectos adversos serios e hipoglucemias graves en comparación con las insulinas de acción prolongada o las sulfonilureas.

Fuentes de financiamiento / conflicto de intereses de los autores

La revisión fue financiada por el Colegio Estadounidense de Médicos. Los autores mencionan conflictos de interés por haber recibido financiamiento de esta organización.



Tabla 1. Resultados principales del estudio, en términos de reducción de riesgos relativos y diferencia de riesgo absoluto (por cada 1.000 pacientes tratados), en comparación con el tratamiento habitual, entendido como el tratamiento no farmacológico (cambios en el estilo de vida) y/o farmacológico (metformina o sulfonilureas). Fuente: Adaptado de la guía de práctica clínica del Colegio Estadounidense de Médicos²

Fármaco / desenlace	Inhibidores del DPP-4	Agonistas del GLP-1	Inhibidores del SGLT-2	Insulinas de acción prolongada	Tirzepatida
Mortalidad por todas las causas	Sin diferencia	Reducción de 12 % (10 eventos menos)	Reducción de 14 % (9 eventos menos)	No habría diferencia	No habría diferencia
Eventos cardiovasculares mayores	Sin diferencia	Reducción de 9 % (11 eventos menos)	Reducción de 10 % (12 eventos menos)	No habría diferencia	Evidencia insuficiente
Infarto agudo de miocardio	Sin diferencia	Sin diferencia	Sin diferencia	No hay información	No hay información
Accidente cerebrovascular	Sin diferencia	Reducción de 14 % (5 eventos menos)	Sin diferencia	No hay información	No hay información
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	Sin diferencia	Sin diferencia	Reducción de 36 % (19 eventos menos)	No habría diferencia	No hay información
Progresión a enfermedad renal crónica estadio 3	Sin diferencia	Sin información	Reducción de 34 % (12 eventos menos)	Sin información	No hay información
Eventos adversos serios	Sin diferencia	Sin diferencia	Reducción de 7 % (23 eventos menos)	Probablemente sin diferencia	Sin diferencia
Hipoglucemias severas	Sin diferencia	Probablemente sin diferencia	Reducción de 15 % (3 eventos menos)	Evidencia insuficiente	Probablemente sin diferencia

Comentario

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue ofrecer información actualizada acerca de la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos antidiabéticos. Los resultados obtenidos permiten evaluar el impacto de estas drogas en puntos finales duros como la mortalidad o el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores, en forma independiente del efecto que estas puedan tener en marcadores subrogados como la HbA_{1c}, que no siempre están correlacionados con desenlaces clínicamente importantes^{3,4}. Sólo los agonistas del GLP-1 como los inhibidores del SGLT-2 demostraron modificar estos puntos finales duros cuando se los comparó con el tratamiento habitual o placebo.

Sin embargo, cabe destacar dos limitaciones importantes de la revisión. En primer lugar, la búsqueda llevada a cabo por los autores no fue exhaustiva, ya que utilizaron solamente dos bases de datos e incluyeron únicamente estudios publicados en idioma inglés, con un mínimo de 500 participantes. De acuerdo con la guía de cotejo AMSTAR-2, esto constituye una debilidad crítica que disminuye la confianza en los hallazgos de la revisión⁵. En segundo lugar, si bien los resultados a favor de los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas de GLP-1 son significativos desde el punto de vista estadístico, en ninguno de los casos se alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante, lo cual disminuye su relevancia para los tomadores de decisiones⁶.

A partir de esta revisión sistemática, el Colegio Estadounidense de Médicos publicó en abril de 2024 una guía de práctica clínica en la que recomienda agregar un inhibidor del SGLT-2 o bien un agonista del GLP-1 en los pacientes que pese a la implementación de cambios en el estilo de vida y tratamiento con metformina no hubieran alcanzado un control glucémico adecuado (recomendación fuerte, con alta certeza de evidencia)². A diferencia de esta recomendación, la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, publicada por el Ministerio de Salud de Argentina en el año 2019, restringe el uso de estas dos clases de fármacos a poblaciones con inadecuado control glucémico que además presentan enfermedad cardiovascular establecida⁷.

La información actualizada puede llevar a un cambio en las recomendaciones de las guías de práctica clínica locales, que extienda las indicaciones de los nuevos fármacos antidiabéticos a un grupo más amplio de pacientes. Sin embargo, además de los puntos mencionados acerca de la confianza en los resultados de la revisión y la relevancia clínica de los hallazgos, cabe destacar que las recomendaciones de la guía estadounidense no son transferibles en forma directa al contexto local, y que la decisión de ampliar las indicaciones deberá tener en cuenta no sólo la efectividad y seguridad de estos fármacos, sino también otros aspectos importantes para la confección de guías de práctica clínica, como los costos de la intervención y su impacto en la equidad⁸.

Finalmente, hay que resaltar que la mayoría de los puntos finales considerados de interés por los autores del estudio no fueron validados como importantes por los pacientes, ya que sus preocupaciones se centraban principalmente en aspectos vinculados al uso de la medicación, sus efectos adversos y su impacto en la imagen corporal. Esta información, obtenida de estudios que incluyeron participantes estadounidenses, no necesariamente es extrapolable a nuestro medio, lo que subraya la importancia de contar con datos confiables sobre los valores y preferencias de pacientes locales.



Conclusiones del comentador

Existen en la actualidad múltiples opciones farmacológicas para el tratamiento de la DM2. Es importante contar con evidencia actualizada que permita a los profesionales de la salud guiar y orientar el tratamiento de sus pacientes, ofreciendo opciones que tengan un impacto positivo en su salud, al tiempo que reduzcan el riesgo de sufrir eventos adversos.

El consultorio debería ser el espacio ideal para conocer las preocupaciones y deseos de los pacientes, optimizar el tratamiento de manera individualizada en función de sus valores y preferencias, fortalecer el vínculo terapéutico y lograr una mayor adherencia al tratamiento.

Publicado el 02/01/2025.

José Ignacio Gimutky [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. ignacio.gimutky@hospitalitaliano.org.ar]

Gimutky JI. Efectividad y seguridad de los nuevos fármacos antidiabéticos. *Evid Actual Pract Ambul.* 2025;28(1):e007141. Available from: <https://dx.doi.org/>. Comentado de: Drake T, Landsteiner A, Langsetmoet L, et al. Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2024; 177(5):618-632. PMID: 38639549. doi: 10.7326/M23-1490

Referencias

1. Drake T, Landsteiner A, Langsetmo L, Macdonald R, Anthony M, Kalinowski C, et al. Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis for the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2024;177(5):618–650.
2. Qaseem A, Obley AJ, Shamlivan T, Hicks LA, Harrod CS, Crandall CJ, et al. Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: A clinical guideline from the American College of physicians. *Ann Intern Med.* 2024;177(5):658–66.
3. Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, Glick LR, Ciani O, Taylor RS, et al. Associations between surrogate markers and clinical outcomes for nononcologic chronic disease treatments. *JAMA.* 2019;331(19):1646–54.
4. Bocles I, Gimutky JI. La mayoría de los marcadores sustitutos sugeridos por la entidad reguladora de los EE.UU. para la aprobación de medicamentos en enfermedades crónicas tiene evidencia limitada. *Evid Actual Práct Ambul.* 2024;27(4):e007133.
5. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid Actual Práct Ambul.* 2018;21(1):e006834.
6. Apaza JAS, Franco JVA, Meza N, Madrid E, Loézar C, Garegnani L. Diferencia mínima clínicamente importante: conceptos básicos. *Medwave.* 2021;21(3):e8149.
7. Argentina Ministerio de Salud Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019; 2019. Available from: https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.
8. Argentina Ministerio de Salud y Desarrollo Social Secretaría de Gobierno de Salud. Guía para la adaptación de guías de práctica clínica; 2019. Available from: <https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/guia-adaptacion-gpc.pdf>.