

# TRATAMIENTO INTENSIVO PRECOZ

## de la diabetes *mellitus* de tipo 2



La **inercia terapéutica** (es decir, la falta de inicio o intensificación del tratamiento cuando está indicado<sup>1</sup>) compromete el éxito terapéutico en el manejo de la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2)<sup>2</sup> y puede dar lugar al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, retinopatía<sup>2</sup> y nefropatía diabética<sup>3</sup>.

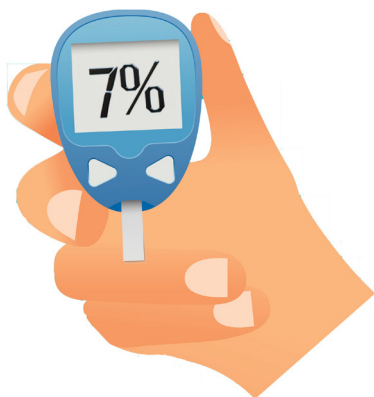
Se estima que **la inercia pueda afectar entre el 30 % y 50 % de los pacientes DM2 con control deficiente** en todo el mundo y las intensificaciones se producen tras largos periodos de mal control y con cifras muy por encima del objetivo<sup>4</sup>.

## En España

- La inercia terapéutica está entre el **26,2 % y el 52,5 %**<sup>5-10</sup>.
- El tiempo hasta la intensificación del tratamiento varía de **14,5 a 48 meses**<sup>8-11</sup>.
- La intensificación se inicia con niveles de **hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) superiores al 8 %**<sup>2</sup>, muy por encima del objetivo de control marcado en las guías<sup>9,10</sup>.



## Importancia del control glucémico temprano para evitar complicaciones



- En estudios epidemiológicos, los niveles de **HbA<sub>1c</sub> >7%** se encuentran fuertemente asociados a un incremento significativo del riesgo de complicaciones<sup>12</sup>.
- Cuando los valores glucémicos de un paciente sean **≥1,5% de su objetivo**, muchos **requerirán doble terapia** para alcanzar y mantener el control de la glucemia<sup>13</sup>.
- En general, cada nueva clase de fármacos distintos de la insulina añadidos al tratamiento inicial con metformina **disminuye la HbA<sub>1c</sub> entre un 0,7 % y un 1,0 %**<sup>14</sup>. Una reducción del 1% de la HbA<sub>1c</sub> supone una reducción relevante del riesgo de episodios cardiovasculares y de complicaciones microvasculares<sup>14</sup>.

## Memoria metabólica o efecto legado

El **efecto legado** se refiere a los beneficios a largo plazo del tratamiento intensivo que se observan mucho después de finalizar los ensayos clínicos en enfermedades crónicas como la diabetes, la hiperlipidemia y la hipertensión<sup>15</sup>.



Existe evidencia de que los beneficios del control glucémico a un nivel lo más cercano posible a lo normal en los primeros años después del diagnóstico tienen un efecto prolongado en la reducción del riesgo de aparición de complicaciones crónicas, fenómeno atribuido al **efecto legado o memoria glucémica**<sup>12</sup>.

El efecto legado se observó inicialmente en el **Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS)**, que mostró como el tratamiento hipoglucemiante intensivo reducía las complicaciones microvasculares en diabéticos, beneficio que persistía 10 años después<sup>15</sup>.

El UKPDS vinculó el control intensivo de la glucosa con una reducción del riesgo cardiovascular y de muerte en personas con DM2, pero el beneficio en el riesgo macrovascular no se observó hasta después de 10 años, momento en el cual las diferencias glucémicas entre grupos se habían perdido. Estos resultados fueron similares al efecto legado observado en el Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) / Epidemiología de Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes (EDIC)<sup>16</sup>.

## Tratamiento combinado desde el inicio e intensificación precoz ¿Por qué?

El **estudio VERIFY** mostró que la administración de vildagliptina y metformina en pacientes recién diagnosticados de DM2 proporcionaba beneficios mayores y más duraderos en el control glucémico que la monoterapia con metformina. Con el tratamiento combinado desde el inicio se observó mejor control glucémico y mayor tiempo hasta el fracaso tanto del tratamiento inicial como del segundo tratamiento, lo cual demuestra los beneficios a largo plazo del tratamiento combinado desde el inicio<sup>17</sup>.

La **terapia combinada inicial** permite alcanzar más rápido los objetivos glucémicos, así como una mayor durabilidad del efecto glucémico<sup>13</sup>.

El **retraso de 1 año en la intensificación** del tratamiento de los pacientes con  $HbA_{1c} \geq 7\%$  aumenta significativamente el riesgo de infarto de miocardio (67 %), insuficiencia cardíaca (64 %) e ictus (51 %)<sup>18</sup>.

## Consejos prácticos

- Debe valorarse el tratamiento combinado desde el inicio en personas que presenten niveles de HbA<sub>1c</sub> entre 1,5% y 2% por encima del objetivo<sup>13</sup>.
- Si el paciente no alcanza el objetivo terapéutico a los 3-6 meses, es necesario intensificar el tratamiento, es decir, añadir nuevos fármacos al esquema terapéutico<sup>13,17,19</sup>.
- La intensificación del tratamiento no debe retrasarse<sup>13</sup>.
- La intensificación del tratamiento puede no seguir una adición secuencial, sino que debe adaptarse a los objetivos de tratamiento específicos del paciente<sup>13</sup>.
- Tanto el control glucémico como la elección de una terapia adecuada tienen la misma importancia en la reducción del riesgo de complicaciones<sup>16</sup>.
- Evitar la inercia terapéutica es clave para alcanzar los objetivos de HbA<sub>1c</sub> en todas las personas con DM2, y un control glucémico temprano y sostenido se asocia a un menor riesgo de complicaciones<sup>16</sup>.

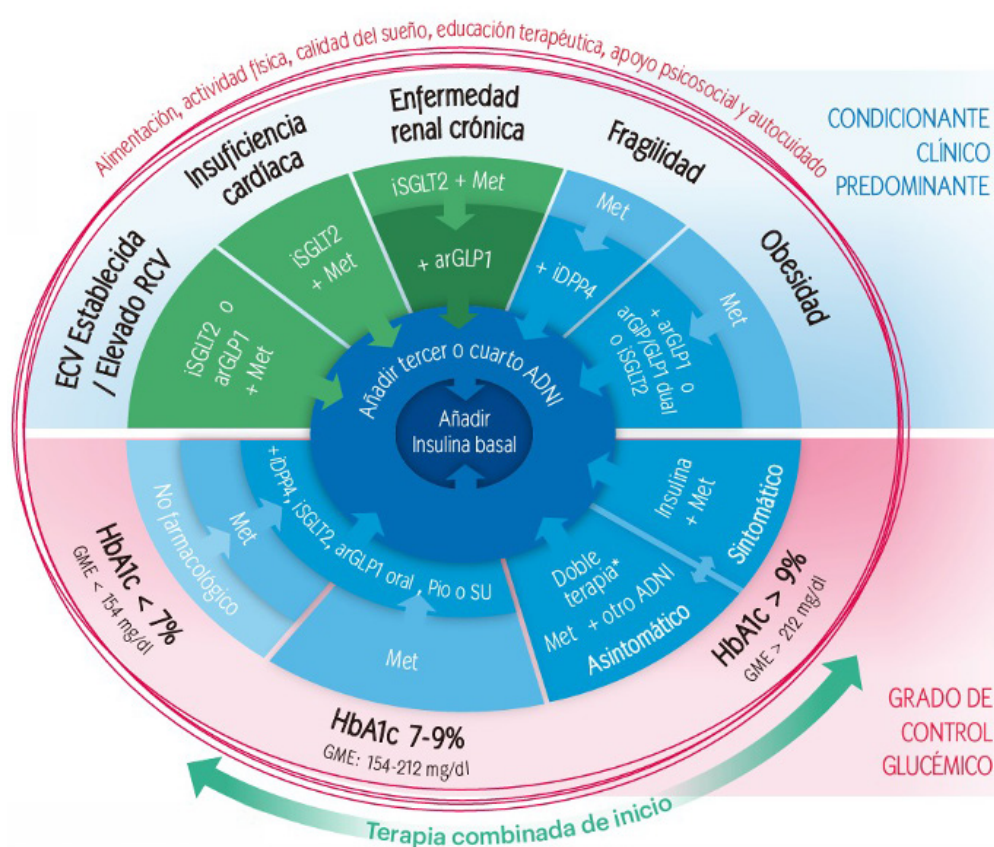


## Algoritmo de tratamiento



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

**DM2:** diabetes mellitus de tipo 2  
**arGIP:** análogo de los receptores del polipéptido insulínotropico  
**arGLP1:** análogo de los receptores del péptido similar al glucagón  
**CAC:** cociente albúmina/creatinina  
**ECV:** enfermedad cardiovascular  
**ERC:** enfermedad renal crónica  
**FG:** filtrado glomerular  
**FRCV:** factores de riesgo cardiovascular  
**GME:** glucemia media estimada  
**HbA<sub>1c</sub>:** hemoglobina glucosilada  
**IC:** insuficiencia cardíaca  
**iDPP4:** inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4  
**iSGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2  
**Met:** metformina  
**Pio:** pioglitazona  
**RCV:** riesgo cardiovascular  
 Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses\*.  
 Fuente: RedGDPS<sup>19</sup>



## Referencias

1. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, et al. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr*. 17 de junio de 2020;12(1):52.
2. Almigbal TH, Alzarah SA, Aljanoubi FA, Alhafez NA, Aldawsari MR, Alghadeer ZY, et al. Clinical Inertia in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Med Kaunas Lith*. 16 de enero de 2023;59(1):182.
3. Kaewbut P, Kosachunhanun N, Phrommintikul A, Chinwong D, Hall JJ, Chinwong S. Time to Treatment Intensification to Reduce Diabetes-Related Complications: A Post Hoc Study. *Healthc Basel Switz*. 1 de septiembre de 2022;10(9):1673.
4. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Gratacòs M, Mauricio D. Therapeutic Inertia: Still a Long Way to Go That Cannot Be Postponed. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. febrero de 2020;33(1):50-7.
5. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clínica*. 14 de abril de 2012;138(9):377-84.
6. González Clemente JM, Font B, Lahoz R, Llauredó G, Gambús G. Inercia clínica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no insulinizados en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Estudio INERCIA. *Med Clín Ed Impr*. 2014;478-84.
7. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilabí JM, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin*. noviembre de 2013;29(11):1495-502.
8. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes Obes Metab*. enero de 2018;20(1):103-12.
9. Ampudia-Blasco FJ, Palanca A, Trillo JL, Navarro J, Real JT. Therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes treated with non-insulin agents. *J Diabetes Complications*. marzo de 2021;35(3):107828.
10. Hidalgo Rodríguez A, Martín Enguix D, Aguirre Rodríguez JC, Sánchez Cambronero M. Role of therapeutic inertia in glycemic control according to individualized objectives in a cohort of patients with type 2 diabetes. Results from CONCARDIA2. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(7):458-65.
11. 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*. enero de 2011;91(1):108-14.
12. Hemoglobina glicada (HbA1c). Utilidad y limitaciones en pacientes con enfermedad renal crónica | Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante. [citado 16 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/300>
13. Volume 47 Issue Supplement\_1 | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [citado 16 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/47/Supplement_1)
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):405-12.
15. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Fu EL, Stel VS, Dekker FW, et al. The long-term benefits of early intensive therapy in chronic diseases-the legacy effect. *Clin Kidney J*. noviembre de 2023;16(11):1917-24.
16. Aroda VR, Eckel RH. Reconsidering the role of glycaemic control in cardiovascular disease risk in type 2 diabetes: A 21st century assessment. *Diabetes Obes Metab*. diciembre de 2022;24(12):2297-308.
17. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, et al. 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 Lond Engl*. 26 de octubre de 2019;394(10208):1519-29.
18. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 7 de agosto de 2015;14:100.
19. Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2023 [Internet]. [citado 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-tratamiento-de-la-dm2-2023>