

Highlights 81st Scientific Session American Diabetes Association

Jaime Amor Valero

Médico de familia. Centro de Salud de Aldea del Fresno (Madrid)

Palabras clave: Congress, diabetes mellitus, meeting abstract.

RESUMEN

El congreso anual de la Scientific Session American Diabetes Association (ADA) se celebró el pasado mes de junio y se presentaron numerosas novedades acerca del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus. Entre los temas más destacados figuran la relación que el COVID-19 ha tenido con los pacientes, ya sea en cuanto a evolución, tratamientos o modelos asistenciales. Las nuevas tecnologías aplicadas al seguimiento crónico o agudo de la diabetes han sido ampliamente comentadas como una nueva vía de abordaje de la enfermedad. También fueron presentados resultados preliminares de nuevas moléculas, que aportarán mayor amplitud al arsenal terapéutico disponible.

La 81.^a reunión de la ADA¹, celebrada del 25 al 29 de junio de 2021, por segundo año consecutivo en formato íntegramente virtual debido a la situación pandémica y con una asistencia superior a los 11 500 participantes, ha servido como presentación de diferentes estudios que han aportado algunas novedades en el campo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

A continuación, se comentarán de forma resumida algunas de las publicaciones de este congreso, tratando de alcanzar aquellas de mayor relevancia. Recomendamos profundizar su lectura en el blog de la redGDPS², donde se concretarán algunos datos numéricos.

¿TENEMOS TODAS LAS RESPUESTAS PARA LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA?

Bajo este título se desarrolló un minisimposio en el que se revisaron las novedades del tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) centradas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), entre las que cabe destacar las aportaciones de los estudios DAPA-HF y EMPEROR-Reduced (Emperor-R). Ambos

estudios, desarrollados sobre poblaciones con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, mostraron una disminución en la mortalidad cardiovascular o en hospitalización por IC (HIC) (independientemente de la presencia de DM2), con llamativos resultados en EMPEROR-R apreciables tan solo tras 12 días de tratamiento con empagliflozina. En el caso de DAPA-HF, la reducción de ambas variables se demostró en pacientes con y sin DM2 tratados con dapagliflozina. En ambos estudios se evidenció también la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, mediante un cuestionario validado³.

También se comentaron algunos resultados de SOLOIST⁴ (estudio con sotagliflozina, la cual es un inhibidor dual tanto del cotransportador de sodio-glucosa [SLGT] tipo 1 intestinal como del SGLT tipo 2 renal) en pacientes con DM2 e IC, en el que se demostró una reducción estadísticamente significativa en el objetivo primario de eficacia que incluía mortalidad cardiovascular total, HIC y visitas a urgencias motivadas por IC.

Entre las conclusiones del estudio EMPA-RESPONSE-AHF⁵, centradas sobre todo en episodios de IC aguda, la empagliflozina demostró seguridad, aumento de diuresis y mejoría en el resultado combinado de empeoramiento de IC, re-HIC o muerte tras 60 días.

En esta sección se expusieron otros estudios con resultados favorables hacia los fármacos iSGLT2. Un metanálisis que incluyó datos de DAPA-HF, EMPEROR-R y SOLOIST-WHF confirmó una reducción de la mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y el compuesto de muerte cardiovascular o primera HIC, frente a placebo. Centrando estos resultados en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, con los datos agrupados de EMPEROR-R y DAPA-HF, se apreció tanto un aumento en la supervivencia global como en el período hasta que ocurría el primer episodio de HIC, cuando los pacientes recibieron tratamiento con empaglifozina y dapaglifozina, respectivamente, frente a placebo, junto con una combinación optimizada de fármacos para IC que incluían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II, β -bloqueantes, antagonistas del receptor del mineral corticoide o inhibidores de la neprilisina.

Finalmente, se mostraron algunos resultados de los estudios sobre poblaciones con enfermedad renal crónica (ERC) en un subanálisis del estudio CREDENCE⁶, donde se estudió específicamente el fenómeno de descenso de filtrado glomerular tras el inicio de tratamiento glucosúrico y se concluyó que la eficacia y seguridad del tratamiento son independientes de la magnitud de la caída de filtrado inicial. En este mismo estudio se redujo la necesidad de agentes antihipertensivos, hubo una disminución del riesgo de anemia y una menor necesidad de tratamiento con eritropoyetina, así como la disminución de albuminuria a partir del sexto mes de tratamiento. En los resultados de DAPA-CKD⁷ también se confirmó la reducción de riesgo de fallo renal, muerte cardiovascular o bien HIC, y el aumento de supervivencia fue independiente de la presencia de DM2, resultados consistentes en los diferentes grupos estudiados e independientemente del estadio de ERC, de las causas de la enfermedad y de la presencia de evento cardiovascular previo.

ESTUDIO DE EFICACIA COMPARATIVA ENTRE FÁRMACOS (GRADE)⁸

Los resultados de este innovador estudio, iniciado en 2013 en Estados Unidos, reflejaban la comparación de los efectos glucémicos sobre la evolución de complicaciones macro y microvasculares de diferentes combinaciones farmacológicas en el tratamiento de la DM2.

Este ensayo clínico (aleatorizado, multicéntrico y con un seguimiento de cuatro a seis años) comparó a pacientes tratados previamente con metformina que recibieron tratamiento con distintos fármacos hipoglucemiantes: insulina glargina (en pauta basal), sulfonilureas (glimepirida), inhibidores de

la dipeptidil peptidasa 4 (concretamente, la sitagliptina) y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (concretamente, la liraglutida).

Se analizó a 5 047 sujetos con una edad media de 57,2 años (el 36,4 % mujeres y el 65,7 % de raza blanca) en tratamiento con metformina (al menos 500 mg cada 24 horas), con menos de 10 años de evolución de enfermedad y con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inicial del 6,8-7,5 %.

Los resultados observados para el objetivo primario (tiempo hasta alcanzar una HbA_{1c} igual o superior al 7 % con la dosis máxima tolerada en cada grupo farmacológico) fueron menos frecuentes en los pacientes con tratamiento con insulina (67 %) y liraglutida (68 %); el grupo tratado con sitagliptina presentó un riesgo significativamente mayor de superar el umbral de HbA_{1c} establecido en relación con el resto de comparadores. En cuanto al objetivo secundario (necesidad de añadir insulina cuando se supera una HbA_{1c} del 7,5 %), los pacientes tratados con insulina obtuvieron mejor control metabólico frente a los que recibieron liraglutida (que, a su vez, fue superior a la glimepirida y la sitagliptina, respectivamente).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), HIC, angina inestable, accidente isquémico transitorio o necesidad de revascularización arterial, aunque los resultados fueron favorables (sin significación estadística) en el grupo de liraglutida frente al resto de comparadores. En cambio, en el objetivo compuesto que agrupaba MACE, HIC, angina inestable, accidente isquémico transitorio y necesidad de revascularización, el grupo de liraglutida mostró menos eventos de manera significativa. La pérdida de peso observada fue mayor en el grupo de pacientes tratados con liraglutida y los episodios de hipoglucemia grave se dieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con glimepirida.

En conclusión, parece un estudio interesante por las comparaciones farmacológicas, sin obviar las limitaciones que presenta y que pueden difuminar su impacto por la ausencia de comparación con fármacos iSGLT2 y con otras moléculas de evidencia demostrada, además de no considerar a población con varios años de evolución de su diabetes mellitus (DM).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19. ESTUDIO DARE-19⁹

El estudio DARE-19 (controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y en el que se comparaban los efectos

de la dapagliflozina frente a placebo en pacientes ingresados por COVID-19 reclutó a 1250 sujetos (con y sin DM2), de los cuales 625 recibieron tratamiento con dapagliflozina y 625 se aleatorizaron al grupo placebo. La edad media y distribución según el sexo fue similar en ambos grupos, con mayor proporción de varones que de mujeres.

Los criterios de inclusión en DARE-19 fueron pacientes con necesidad de ingreso por COVID-19 (por hallazgos radiológicos o pulsioximétricos) y que, además, presentaban algún factor de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, DM2, ERC, IC o enfermedad cardiovascular.

Entre los objetivos primarios se definieron el tiempo hasta fallo orgánico, el empeoramiento durante la hospitalización o muerte y un objetivo compuesto de cambio en el estado clínico en el día 30 de tratamiento mediante una clasificación según la evolución (muerte, disfunción orgánica, estado clínico si el paciente sigue hospitalizado en el día 30 y tiempo hasta el alta antes del día 30 desde el ingreso). Los objetivos secundarios fueron un compuesto de deterioro de función renal y mortalidad por cualquier causa.

En este estudio, tanto los objetivos primarios como los secundarios fueron favorables a la dapagliflozina (sin alcanzar significación estadística) y consistentes en todos los subgrupos, sin encontrarse diferencias entre los pacientes que tenían DM2 y los que no la tenían. Los efectos adversos fueron menores en el grupo de dapagliflozina (se detectaron solo dos casos de cetoacidosis no grave).

Los resultados de este estudio apuntan a posibles opciones de tratamiento antidiabético en pacientes con necesidades de ingreso por COVID-19 y plantean mantener el tratamiento con iSGLT2 en aquellos pacientes que ya lo tenían pautado previamente.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN POBLACIONES VULNERABLES

Resulta de gran importancia que en una reunión de alcance mundial se aborde anualmente el impacto de las actividades preventivas en el desarrollo de la DM2. Algunos trabajos este año centraron su atención en las poblaciones más vulnerables.

Se describieron resultados del Special Diabetes Program for Indians, desarrollado desde hace años en Estados Unidos, en una población con una prevalencia de DM superior a la del resto de las razas en aquel país, como son los indios americanos y nativos de Alaska. A través de un programa de

intervenciones desarrolladas por servicios de salud específicos consistentes en facilitar el acceso a cuidados de calidad, fomentar el empleo de prácticas basadas en la evidencia y adaptar los cuidados de los pacientes a la cultura local, se han conseguido cifras favorables en cuanto a reducción de prevalencia de DM2, incidencia de fallo renal, ingresos por descompensación metabólica, estabilidad en cifras de presión arterial y reducción del colesterol ligado a lipoproteínas baja densidad. Estos datos se han acompañado de una reducción de costes en la atención médica a lo largo de estos años.

Una exposición que despertó gran interés explicó la inclusión de programas de prevención de DM2 en la cobertura de los seguros médicos, que llegó a convertirse en ley en el año 2019 en el estado de California. En esta región, actualmente un 55 % de la población adulta presenta DM o prediabetes. Se calcula que en los próximos años un 20 % de los usuarios de seguros médicos podrán beneficiarse de los servicios de prevención de DM2 con una previsible reducción en la incidencia de DM, así como del coste medio de la atención médica.

Otro interesante proyecto¹⁰ describió la asociación entre las circunstancias socioeconómicas y su impacto sobre la salud, al analizar los cambios que experimentaban sujetos que modificaban su lugar de residencia hacia áreas con menor índice de pobreza, disminuyendo la prevalencia de obesidad extrema y DM. Entre los determinantes propuestos como condicionantes de estas diferencias encontramos la exposición ambiental a tóxicos, la dificultad al acceso a servicios sanitarios, estilos de vida poco saludables, el estrés crónico, la inflamación crónica o el envejecimiento biológico acelerado.

TELEMEDICINA Y MONITORIZACIÓN REMOTA. LECCIONES APRENDIDAS EN LA PANDEMIA

Uno de los puntos con mayor repercusión en los últimos meses ha sido el valor que la telemedicina ha cobrado como respuesta a la necesidad generada por la pandemia. En este contexto, se presentaron diversos estudios que enfatizaron las ventajas ya conocidas (rapidez, facilidad de acceso y mayor conexión paciente-profesional) y las desventajas derivadas de la atención no presencial del paciente. Se hizo mayor hincapié en la necesidad de superar las desventajas determinadas por el desigual acceso en la no presencialidad, pero también se subrayó la gran capacidad de seguimiento de los pacientes mediante telemedicina; los autores concluían que se debe conservar cierta presencialidad de las visitas.

En el desarrollo de la telemedicina centrada en el paciente con DM2, tiene especial valor la monitorización continua de glucosa, con resultados esperanzadores por su impacto positivo en el control glucémico. En este contexto también se presentó un sistema experimental de monitorización continua de cetonas que se está desarrollando principalmente en el área de urgencias hospitalarias y que ha resultado útil en el manejo y prevención de hipoglucemias y descompensaciones agudas; se prevé que pueda aplicarse en un futuro inmediato en el ámbito ambulatorio.

RESULTADOS DEL ESTUDIO AMPLITUDE-O

Como novedad, se presentó el estudio AMPLITUDE-O¹¹ con efpeglenatida, fármaco de la familia de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo era evaluar la seguridad cardiovascular y demostrar la no inferioridad frente a placebo en un objetivo compuesto por MACE de tres puntos (MACE-3), con la previsión de demostrar la superioridad si se cumplía el primer objetivo. También se analizaron resultados renales y otros objetivos compuestos que agrupaban MACE-3, HIC y la necesidad de revascularización coronaria.

La edad media de los sujetos incluidos fue de 64 años, y los pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular o ERC, además de algún factor de riesgo cardiovascular. La HbA_{1c} media inicial fue del 8,9 %, y la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con metformina o con insulina.

Se aleatorizó a 4076 pacientes en dos grupos: aquellos que recibieron efpeglenatida (4-6 mg s.c. semanal) frente a los que se les administró placebo, con un seguimiento de 1,8 años.

Entre los resultados más relevantes destacan el descenso medio de HbA_{1c} del 1,4 % en el grupo de intervención, así como una reducción media de peso de 2,6 kg. El objetivo primario (MACE) mostró una reducción del riesgo del 27 % en pacientes tratados con efpeglenatida alcanzando la significación estadística para no inferioridad y para superioridad. Los efectos fueron superiores con la dosis de 6 mg en comparación con la de 4 mg. En cuanto a resultados renales (objetivo compuesto de aparición de macroalbuminuria, caída superior al 40 % del filtrado glomerular, necesidad de terapia renal sustitutiva o entrada en insuficiencia renal terminal), hubo una discriminación del riesgo del 33 %, además de una reducción del enlentecimiento de la caída del filtrado glomerular y una disminución de la albuminuria. Estos resultados fueron simila-

res en los diferentes subgrupos en los que también se incluyó a los pacientes en tratamiento con iSGLT2.

AVANCE DE RESULTADOS DEL PROGRAMA SURPASS

También se presentaron los primeros resultados de estudios realizados con tirzepatida, un agonista dual de los receptores del polipéptido inhibidor gástrico y del péptido similar al glucagón tipo 1 de administración semanal en el tratamiento de la DM2, con varios ensayos clínicos en fase 3 actualmente en marcha.

Englobados en el programa SURPASS, diferentes estudios evaluaron la eficacia de distintas dosis de tirzepatida (5, 10 y 15 mg) en el tratamiento de los pacientes con DM2 en monoterapia frente a placebo o con comparadores activos: en el caso del SURPASS-1, como monoterapia frente a placebo, y en el SURPASS-2 y SURPASS-3 se comparó la eficacia y la seguridad con semaglutida inyectable de 1 mg e insulina degludec, respectivamente. También se evaluó su eficacia como complemento al tratamiento con insulina glargina frente a placebo en el SURPASS-5.

En el estudio SURPASS-1¹², tras 40 semanas de seguimiento, se observaron reducciones de HbA_{1c} entre el 1,87 y el 2,07 % y de peso entre 7 y 9,5 kg según la dosis estudiada. Las reducciones de HbA_{1c} observadas en el 92 % de los pacientes consiguieron ser inferiores al 7 %, y en el 52 % se alcanzaron cifras de HbA_{1c} inferiores al 5,7 %. No se describieron episodios de hipoglucemias graves.

Los datos de SURPASS-2 evidenciaron reducciones estadísticamente significativas tanto de HbA_{1c} como de peso; la diferencia de reducción media fue de 1,9, 3,6 y 5,5 kg, respectivamente, con las dosis de 5, 10 y 15 mg de tirzepatida frente a la dosis semanal de semaglutida de 1 mg. En este estudio, el 40 % de los pacientes en tratamiento con tirzepatida logró una reducción de al menos el 15 % del peso corporal.

En SURPASS-3, tras 52 semanas de seguimiento, hubo reducciones de HbA_{1c} superiores en el grupo tratado con las tres dosis de tirzepatida frente a los pacientes que recibieron insulina degludec. El 93 % de los pacientes tratados con tirzepatida consiguió una HbA_{1c} inferior al 7 % frente al 61 % del grupo de degludec. También fue ventajosa la reducción de peso con las tres dosis mencionadas frente al tratamiento con insulina, con reducciones que fueron desde 6,2 hasta 10,9 kg en función de la dosis evaluada.

Finalmente, el análisis de SURPASS-5 demostró una mayor reducción de HbA_{1c} en aquellas personas que tenían un tratamiento combinado con insulina y una dosis semanal de tirzepatida frente a la terapia de insulina y placebo; se alcanzaron descensos de hasta el 2,59 % con las dosis de 10 y 15 mg semanales. Además, el grupo tratado con tirzepatida requirió menor aumento de dosis de insulina (llegó a reducirse en un 11,4 % en el caso de la dosis de 15 mg) y presentó mayor disminución de peso con cualquiera de sus dosis empleadas.

En conclusión, la tirzepatida aparece como una molécula con un mecanismo de acción que puede optimizar el control

glucémico aportando una capacidad hipoglucemiante superior a la de los fármacos actualmente disponibles y con una previsible reducción de incidencia de efectos secundarios de carácter digestivo.

La reunión científica incluyó numerosos estudios y proyectos que por espacio no se han podido comentar en este artículo y que recomendamos consultar a través de los diferentes canales (página del congreso¹, web de la redGDPS² o redes sociales). Deseamos que la próxima edición retome su formato clásico presencial, como señal de la recuperación de la tan ansiada normalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 81st Scientific Sessions. Disponible en: <https://professional.diabetes.org/scientific-sessions> [último acceso: 9 de agosto de 2021].
2. Blog de la redGDPS. Disponible en: <https://redgedaps.blogspot.com/>.
3. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1245-55.
4. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28.
5. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, et al. Effect of empagliflozin as an add-on therapy on decongestion and renal function in patients with diabetes hospitalized for acute decompensated heart failure: a prospective randomized controlled study. *Circ Heart Fail.* 2021;14(3):e007048. Erratum in: *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e000067.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
8. Mather KJ, Bebu I, Baker C, Cohen RM, Crandall JP, DeSouza C, et al.; GRADE Research Group. Prevalence of microvascular and macrovascular disease in the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: a Comparative Effectiveness (GRADE) Study cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108235.
9. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG, Martínez F, Mukhtar O, Verma S, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(4):886-96.
10. Ludwig J, Sanbonmatsu L, Gennetian L, Adam E, Duncan GJ, Katz LF, et al. Neighborhoods, obesity, and diabetes- a randomized social experiment. *N Engl J Med.* 2011;365(16):1509-19.
11. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al.; AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021. [Online ahead of print.]
12. Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143-57.