

**"VERIFY
conceptos destacados
sobre terapia combinada
de Vildagliptina
y Metformina"**

Beneficio de la Asociación de Vildagliptina y Metformina en Diabetes Tipo 2

Matthews D,
Paldánus P,
Del Prato S y
colaboradores

Oxford Centre for
Diabetes, Endocrinology
and Metabolism, Oxford,
Reino Unido; University
of Pisa, Pisa, Italia y otros
centros participantes

Se evaluaron los efectos del tratamiento temprano de combinación con vildagliptina y metformina, en comparación con metformina como monoterapia, en el control glucémico. Esta estrategia de combinación parece mejorar la durabilidad glucémica de manera significativa y consistente, a largo plazo, en comparación con la monoterapia con metformina.

Introducción

Las guías de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 recomiendan metformina como droga de primera línea con intensificación secuencial y tratamiento de segunda línea únicamente cuando el control glucémico (hemoglobina glucosilada < 7.0%) no se logre.

Una de las estrategias potenciales para mejorar el logro y la persistencia del control glucémico es introducir el tratamiento de combinación con dos o más agentes lo antes posible, basándose en el enfoque de los múltiples mecanismos fisiopatológicos detrás de la hiperglucemia crónica, además de los mecanismos complementarios de acción. Las sociedades de diabetes de Norteamérica y Europa señalan que, aunque haya cierto grado de respaldo en cuando al tratamiento combinado a partir de sus resultados en la reducción inicial de hemoglobina glucosilada, la información de la superioridad de este tratamiento temprano combinado sobre uno más tardío es escasa.

El presente estudio evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 con metformina frente al tratamiento clásico con metformina en monoterapia, en un período de 5 años.

Métodos

El presente estudio aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos incluyó a pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2. Se realizó en 254 centros de 34 países y consistió en 2 semanas de visita de tamizaje, 3 semanas de inicio con metformina como único tratamiento y posteriormente 5 años de tratamiento subdividido en 3 períodos.

El estudio incorporó a individuos de 18 a 70 años con diabetes tipo 2 que habían sido diagnosticados dentro de los últimos 2 años, con valores confirmados de hemoglobina glucosilada entre 6.5% y 7.5% y un índice de masa corporal entre 22 y 40 kg/m².

Fueron excluidos los pacientes que recibían tratamiento con hipoglucemiantes orales (a excepción de metformina en dosis menores o iguales a 2000 mg diarios dentro del mes previo a la visita de tamizaje) dentro de los 3 meses previos al tamizaje o durante más de 3 meses consecutivos, entre otros. Además, fueron excluidos los pacientes que recibían tratamiento para la pérdida de peso dentro de los 3 meses previos a la visita de tamizaje, si presentaban enfermedad hepática o insuficiencia cardíaca congestiva, o embarazo.

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una relación 1:1 tanto al grupo de tratamiento combinado inicial o al grupo de monoterapia de metformina. Luego de 2 semanas de la visita de tamizaje, todos los pacientes ingresaron en un período de aumento de la dosis de metformina con el objetivo de lograr 1500 mg por día o la dosis máxima tolerada.

Luego del período de inicio de dosis, los pacientes que pudieron tolerar al menos 1000 mg/día, ingresaron al estudio en el período 1 y fueron asignados

aleatoriamente a recibir el tratamiento de combinación con metformina (en dosis estables de 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg diarios) asociados con 50 mg vildagliptina dos veces al día, o bien a recibir monoterapia con metformina en dosis similares y placebo diario.

Los valores de hemoglobina glucosilada se midieron cada 3 meses, y si el tratamiento inicial no mantenía los valores por debajo de 7.0%, confirmado en 2 visitas consecutivas con 13 semanas de diferencia, los pacientes en el grupo de metformina como monoterapia recibían 50 mg vildagliptina dos veces al día en lugar de placebo y entraban en el período 2 del estudio (cuando todos los pacientes recibían la asociación). En el período 3, la terapia de rescate con insulina se añadió a la asociación de metformina y vildagliptina, para lograr el control glucémico.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el tiempo desde la aleatorización hasta el fracaso del tratamiento inicial, que se definió como un valor de hemoglobina glucosilada de al menos 7.0% en 2 visitas consecutivas con 13 semanas de diferencia desde la aleatorización del período 1.

Los criterios secundarios fueron la progresión de la hemoglobina glucosilada desde el inicio del período 2 hasta su final evaluado por la frecuencia de pérdida de control glucémico en ese tiempo, la progresión de la glucemia en ayunas a lo largo del tiempo estimado por la pendiente anualizada, entre otros.

Resultados

La incorporación al estudio comenzó en marzo de 2012 y finalizó en abril de 2014. La última visita del estudio se realizó en abril de 2019. De los 4524 participantes tamizados, 2001 fueron elegibles y asignados aleatoriamente al estudio, 998 en el grupo de tratamiento asociado y 1003 en el grupo de metformina como monoterapia.

La causa más frecuente de exclusión del estudio fue la presencia de valores de hemoglobina glucosilada fuera del rango del protocolo y la intolerancia a la metformina.

En total, 1598 participantes finalizaron el estudio a los 5 años, con 811 en el grupo de asociación y 787 en el grupo de monoterapia. El tiempo medio de seguimiento fue de 59.8 meses en pacientes con el tratamiento de asociación y de 59.8 en el grupo de tratamiento con monoterapia.

Las características iniciales tanto demográficas como clínicas fueron similares en ambos grupos. La media de edad de los participantes al momento de la aleatorización fue de 54.1 años en el tratamiento de combinación y de 54.6 en el grupo de monoterapia. El índice de masa corporal fue de 31.2 en el grupo de tratamiento combinado y de 31 en el de monoterapia. El 93.9% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado y el 93.4% de los pacientes en el grupo de monoterapia recibían medicación concomitante que se administró durante el estudio para el tratamiento de alguna enfermedad prevalente. El 40.6% de los pacientes del grupo de combinación y el 41.1% del grupo de monoterapia recibieron metformina antes de las 4 semanas anteriores al inicio del estudio.

Se observaron valores de hemoglobina glucosilada consistentemente menores a lo largo del tiempo en el grupo de combinación, en comparación con el grupo de monoterapia a lo largo del estudio, con un porcentaje mayor de los pacientes en el período temprano de combinación con respecto a la hemoglobina glucosilada, por debajo de 7.0%, 6.5% y 6.0%.

El análisis de subgrupos reveló un beneficio significativo de la combinación, administrada de forma temprana, sobre la monoterapia para el criterio principal de valoración. Este beneficio se observó en subgrupos según la emoglobina glucosilada, el índice de masa corporal, la edad, el sexo, entre otros.

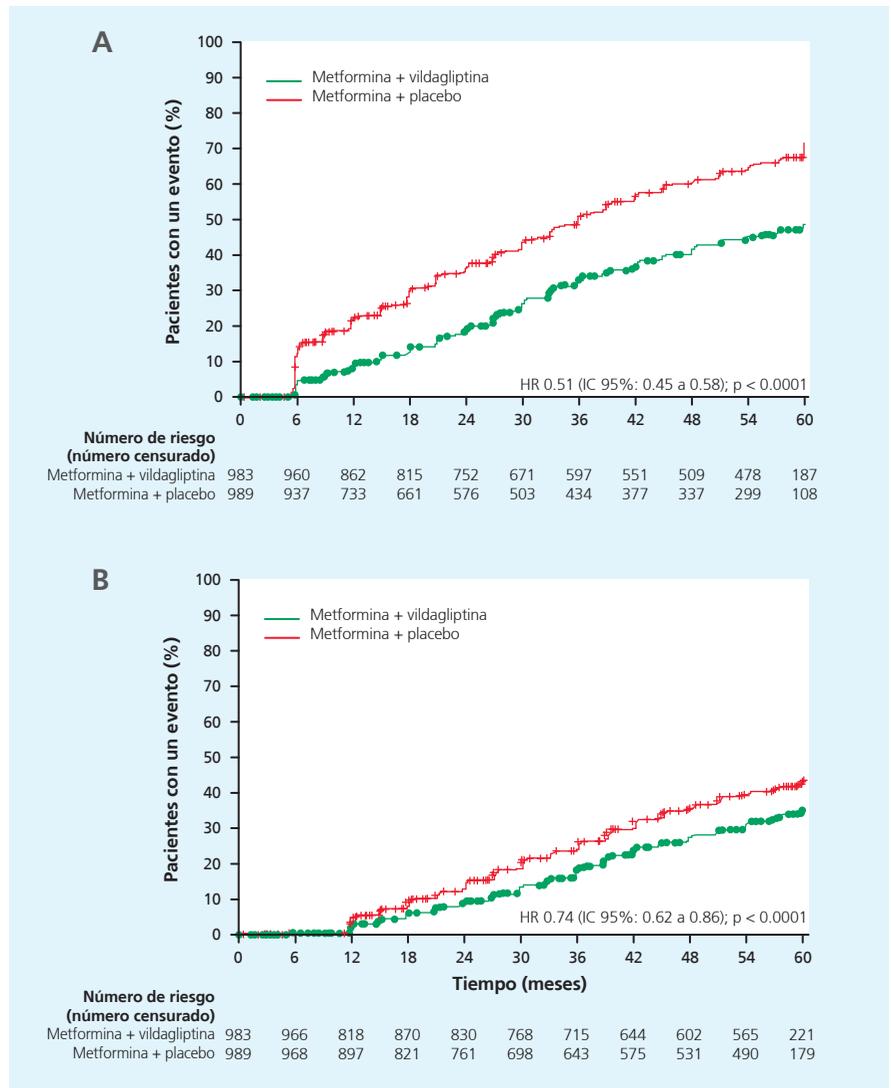


Figura 1. Tiempo hasta el fracaso del tratamiento: A, probabilidad acumulada de fracaso inicial del tratamiento. B, probabilidad acumulativa de segundo fracaso terapéutico. Relación de riesgo basada en análisis de regresión de Cox.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

El control glucémico se deterioró más rápidamente en el grupo de monoterapia frente al grupo de tratamiento en combinación. A lo largo del estudio de 5 años, una reducción leve en el peso desde el inicio del estudio se informó tanto en pacientes tratados tempranamente con la combinación como con la monoterapia.

En los 5 años de estudio se observó una reducción numérica en el riesgo del tiempo desde el primer evento macrovascular con el tratamiento de combinación frente al tratamiento con monoterapia.

En general, el perfil de seguridad y tolerabilidad fue similar en ambos grupos, como también la incidencia de eventos adversos y eventos adversos graves. La incidencia de hipoglucemia, pancreatitis y carcinoma fue baja en ambos grupos. En cuanto a las neoplasias, también la incidencia fue baja en ambos grupos.

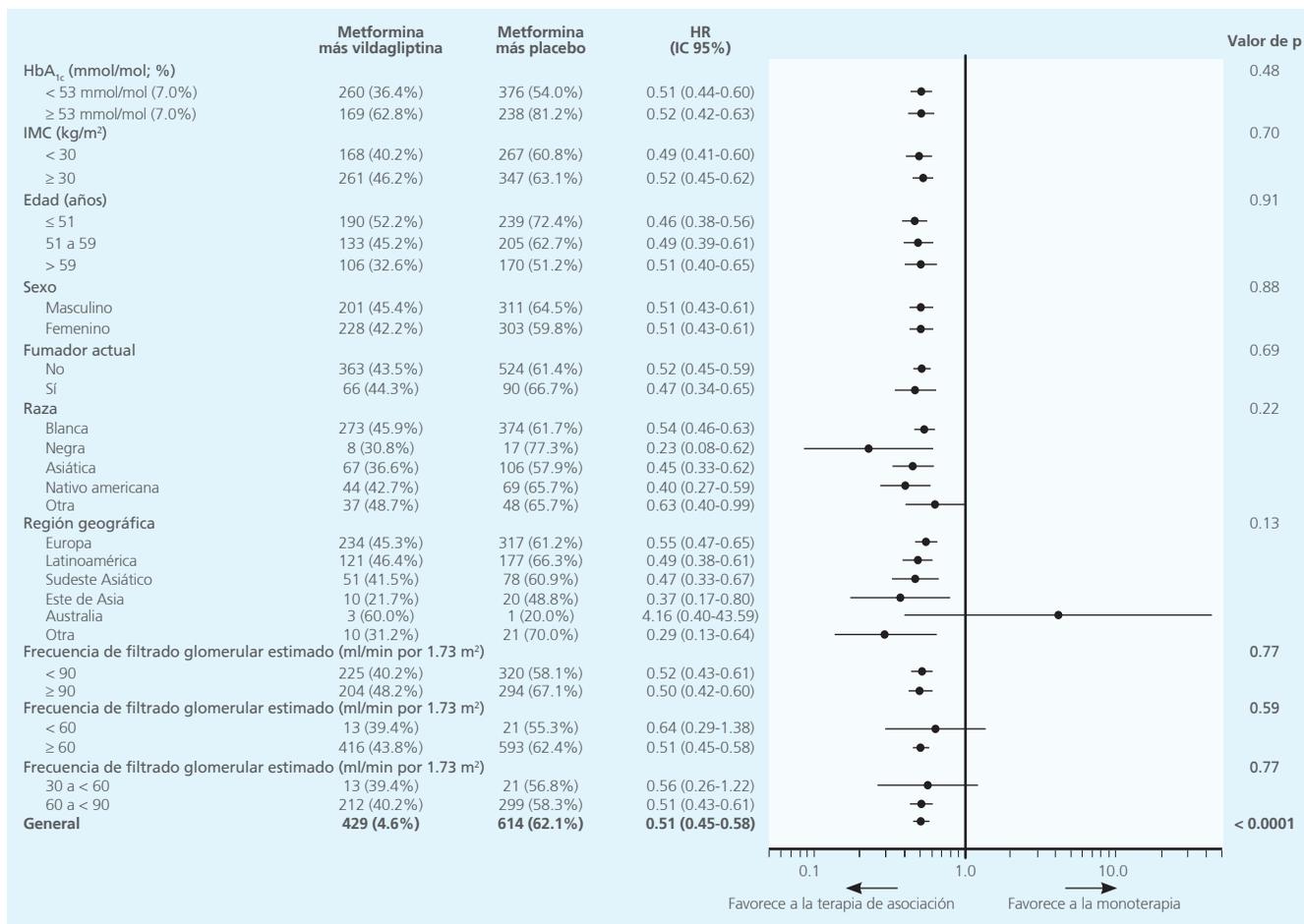


Figura 2. Análisis de subgrupo del tiempo hasta fracaso inicial del tratamiento.

La relación de riesgo y los intervalos de confianza asociados y valores de p se obtuvieron de un modelo de riesgos proporcionales de Cox que contiene términos para el enfoque terapéutico, la región geográfica y el valor inicial de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). El significado se estableció sobre la base de un nivel de significación de dos colas de 0.06. Los valores de interacción de p del tratamiento por subgrupo brindados para las pruebas de homogeneidad de las diferencias entre grupos en los subgrupos no tuvieron ajuste de pruebas múltiples. El valor de p para la comparación de población en tratamiento fue preestablecido. HR: hazard ratio.

Discusión

Este estudio ha demostrado que la combinación temprana de tratamiento con metformina y vildagliptina mejora la durabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con el tratamiento clásico inicial con metformina y posteriormente el agregado de vildagliptina.

Este inicio temprano del tratamiento combinado redujo significativamente la probabilidad de fracaso inicial del tratamiento, el tiempo hasta el fracaso del segundo tratamiento y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento en comparación con la monoterapia a lo largo del estudio a 5 años.

La eficacia clínica de vildagliptina sola y en combinación con metformina ha sido bien documentada en varios estudios a corto plazo y estos hallazgos se apoyan en el aumento significativo de la durabilidad glucémica observada en el tratamiento de combinación, un efecto que se mantuvo a lo largo de los 5 años. Esto podría atribuirse al mecanismo complementario de acción de la metformina y el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, vildagliptina, en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 y función preservada de las células beta.

La durabilidad glucémica observada en pacientes que reciben esta combinación temprana podría ser el resultado de la sensibilización concomitante de la insulina por la metformina y de la modulación glucosa-mediada de insulina y secreción de glucagón de vildagliptina. Los hallazgos de este estudio confirmarían los beneficios clínicos de la estrategia de combinación temprana en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, que lograrían el control glucémico sin riesgo de hipoglucemia y sin efectos sobre el peso corporal, aunque se ha

observado un leve descenso de peso en ambos grupos de estudio a lo largo de los 5 años de tratamiento. Si bien el estudio no se diseñó para la evaluación del efecto cardiovascular de la terapia de combinación, existiría una tendencia a favor del tratamiento temprano de combinación, aun en población de bajo riesgo, y los motivos para tal beneficio cardiovascular deben determinarse.

Conclusión

Los autores concluyen que la estrategia de combinación temprana de vildagliptina y metformina en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 mejoró de manera significativa y consistente la durabilidad glucémica a largo plazo, en comparación con la monoterapia con metformina. Además, consideran que los efectos beneficiosos a largo plazo puedan lograrse más frecuentemente y sin inconvenientes de tolerabilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siic.salud.com

Resumen científico elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *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*.

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por The Lancet 394(10208):1519-1529, Oct 2019

El texto de este trabajo ha sido seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por el laboratorio Química Montpellier S.A. El resumen fue elaborado objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. El contenido de esta publicación refleja las opiniones, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores, los cuales no son necesariamente los de Química Montpellier S.A. ni de SIIC, por lo que Química Montpellier S.A. no asume ninguna responsabilidad derivada de estos.

Tabla 1. Características iniciales de la población del estudio.

	Grupo de tratamiento combinado (n = 998)	Grupo de monoterapia (n = 1003)
Sexo		
Femenino	545 (54.6%)	515 (51.3%)
Masculino	453 (45.4%)	488 (48.7%)
Edad (años)		
Media	54.1 (9.5)	54.6 (9.2)
Mediana	55 (48-62)	56 (49-62)
< 51	372 (37.3%)	335 (33.4%)
51-59	297 (29.8%)	330 (32.9%)
> 59	329 (33.0%)	338 (33.7%)
Raza		
Caucásica	329 (33.0%)	338 (33.7%)
Negra	26 (2.6%)	23 (2.3%)
Asiática	186 (18.6%)	187 (18.6%)
Nativo americana	103 (10.3%)	107 (10.7%)
Otra	78 (7.8%)	74 (7.4%)
Etnia		
Hispana o latina	268 (26.9%)	277 (27.6%)
China	28 (2.8%)	25 (2.5%)
India (subcontinental)	94 (9.4%)	91 (9.1%)
Mixta	0	2 (0.2%)
Otra	608 (60.9%)	608 (60.6%)
Duración media de diabetes tipo 2 (meses)		
HbA _{1c} (mmol/l; %)*		
n	996	1003
Media	50.0 (4.4); 6.7 (0.4)	50.0 (5.5); 6.7 (0.5)
Mediana	50.0 (46.0-53.0); 6.7 (6.4-7.0)	50.0 (46.0-53.0); 6.7 (6.4-7.0)
≤ 53 mmol/mol (7.0%)	772 (72.3%)	705 (70.3%)
≥ 53 mmol/mol (7.0%)	274 (27.5%)	298 (29.7%)
Glucemia en ayunas (mmol/l)		
n	996	1003
Mediana	6.9 (6.1-7.8)	6.9 (6.2-7.9)
IMC (kg/m²)		
Media	31.2 (4.8)	31.0 (4.7)
Mediana	30.9 (27.5-34.8)	30.6 (27.4-34.5)
< 30	428 (42.9%)	447 (44.6%)
≥ 30	570 (57.1%)	556 (55.4%)
Frecuencia de filtrado glomerular estimada inicial (ml/min por cada 1.73 m²)		
Normal (≥ 90)	432 (43.3%)	444 (44.3%)
Leve (60-90)	529 (53.0%)	521 (51.9%)
Moderada (30 - < 60)	35 (3.5%)	37 (3.7%)
Grave (< 30)	0	1 (0.1%)
Peso medio		
	85.0 (72.8-97.3)	84.0 (72.0-97.0)
Fumador actual		
Sí	154 (15.4%)	136 (13.6%)
No	844 (84.6%)	867 (86.4%)

Los datos están en n (%) media (SD), o mediana (IQR). Inicial se refiere a la visita de aleatorización.

HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada. IMC: índice de masa corporal. eGFR: frecuencia de filtrado glomerular estimada.

Los valores de inicio obtenidos en el día 1 de tamizaje o en una visita posterior (agendada o no agendada) si las mediciones del día 1 no se encontraron.

Dos pacientes en el grupo de combinación no tenían HbA_{1c} inicial y glucemia en ayunas durante la aleatorización o posteriormente. La frecuencia de filtrado glomerular estimada inicial se calculó mediante la ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal.

La creatinina sérica y el peso corporal se registraron en el día 1 o en una visita posterior (agendada o no agendada) si la medición del día 1 no se encontró.