

Traducción artículo: “Time for Clinically Relevant Comparative Effectiveness Studies in Type 2 Diabetes” (Autor: David Nathan). *Annals of Internal Medicine*.

La epidemia de DM2 continúa con un gran coste humano y económico. Gran parte del gasto derivado de esta enfermedad es atribuible a la aparición, a largo plazo, de complicaciones como retinopatía, nefropatía y neuropatía, que son la principal causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones y otras patologías. Además, la DM2 se asocia con un incremento de 2 a 5 veces del riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular, lo que contribuye a una mortalidad prematura. Afortunadamente, las complicaciones microvasculares pueden reducirse sustancialmente disminuyendo la glucemia. Lo que no está claro es si dichas reducciones disminuyen la enfermedad cardiovascular en estos pacientes. En base a numerosos ensayos clínicos, se ha establecido como meta terapéutica razonable un nivel de HbA1c <7% (lo que equivale a una glucemia de ≈ 150 mg/dL) para reducir las complicaciones microvasculares. Aunque el ensayo clínico más persuasivo en DM2 -el UKPDS- utilizó fármacos que ahora están disponibles como genéricos y son relativamente baratos, la necesidad de conseguir y mantener unos niveles reducidos de HbA1c y el obvio aumento del mercado farmacoterapéutico en todo el mundo, ha expoleado el desarrollo de 7 nuevas clases de fármacos en los últimos 15 años, que complementan las 3 clásicas: insulina, metformina y sulfonilureas. Más aún, la progresiva disminución de la funcionalidad de las células β pancreáticas y el consiguiente empeoramiento del control glucémico, han provocado también el desarrollo de novedades farmacológicas atractivas cuando no necesarias. el coste de los nuevos medicamentos ha llegado a ser un problema considerable. Entre 2.001 y 2.007, el coste de la farmacoterapia de la DM en los Estados Unidos casi se ha duplicado, debido principalmente al uso de los nuevos y más caros medicamentos. Dada la magnitud de la epidemia de diabetes, la necesidad de controlar la glucemia de forma efectiva durante un largos períodos de tiempo es crítico para comparar los fármacos y las estrategias terapéuticas. Los autores del consenso internacional para el algoritmo de tratamiento de la DM2 censuraron la escasez de estudios que comparen los fármacos directamente. Más recientemente, como reconocimiento a la importancia que, desde una perspectiva de Salud Pública tiene la investigación sobre efectividad comparada, en Estados Unidos se ha legislado y librado fondos para su desarrollo, debiendo investigarse y ponderarse los efectos de los diferentes tipos de antidiabéticos

sobre la glucemia a largo plazo, los factores de riesgo cardiovasculares y su perfil de efectos adversos, seguridad, tolerabilidad y costes.

Desafortunadamente en estudio de hoy, diseñado de forma coordinada con el laboratorio productor de exenatida, nos sirve de poco en la comprensión del papel relativo de los nuevos fármacos y no supone avance alguno en términos de efectividad comparada. Como otros muchos ensayos diseñados y patrocinados por la industria, el diseño de este estudio no amenaza la posición de exenatida, ya que su eficacia es confrontada con un placebo y no con un comparador activo. Los autores combinaron exenatida con insulina, presumiblemente con la intención de lograr una nueva indicación. Es admirable que el estudio sea doble ciego y utilizara el mismo protocolo de ajuste de la insulina en ambos grupos de tratamiento. No obstante, es cuestionable que el estudio sea realmente ciego considerando la alta prevalencia (probablemente >50%) de efectos adversos gastrointestinales con exenatida. Más aún, aunque las mayores dosis de insulina utilizadas en el grupo placebo sugieren que el algoritmo de utilización de insulina se aplicó según el diseño del estudio en ambos grupos, uno se pregunta porqué no se ajustó la insulina basal con más agresividad en el grupo placebo, para conseguir unos niveles de glucemia en ayunas <100 mg/dL. Los niveles de este parámetro conseguidos en el grupo placebo fueron de 122 mg/dL y de 113 mg/dL en el grupo tratado con exenatida.

Los autores destacan que los objetivos actuales de la DM2 no se consiguen añadiendo una insulina preprandial a la insulina basal. Debido a la elección de un placebo en vez de un comparador activo, sólo podemos concluir que añadir exenatida a insulina disminuye la HbA1c en un 0,7% (un efecto similar al conseguido por este antidiabético en otros estudios con combinaciones de medicamentos) al coste de dos inyectables más al día, unos efectos adversos gastrointestinales muy frecuentes y un coste adicional de 3.500\$ al año. El estudio demostró un efecto sobre el peso, aunque pequeño: exenatida disminuyó el peso en 1,8 kg y la insulina lo aumentó en 1,0. Por otra parte, el estudio tuvo una duración de sólo 30 semanas, lo que limita su aplicabilidad en una enfermedad crónica en la que el efecto farmacológico es importante durante décadas, no meses. La aparición de nuevos fármacos para tratar la DM2 debe tamizarse por una clara comprensión de los beneficios y riesgos a largo plazo de los mismos y sus combinaciones. Los viejos fármacos -metformina, sulfonilureas e insulina- recomendados como primer escalón de tratamiento, continúan siendo más efectivos en la disminución de la glucemia y son

substancialmente más económicos que los nuevos fármacos. Sulfonilureas e insulina se asocian a un modesto incremento del peso y relativamente raros episodios de hipoglucemias. Estudios como éste no son adecuados para comparar la efectividad y coste-efectividad del cada vez más complejo arsenal terapéutico a nuestra disposición. Necesitamos estudios de efectividad comparada a largo plazo, para determinar el mejor abordaje terapéutico en la creciente epidemia de DM2 que sufrimos y que no parece que vaya a ralentizarse.