

Estándar de atención-impacto en Diabetes Mellitus tipo 2: DISCOVER cohorte mexicana

González-Gálvez Guillermo, Aguilar-Salinas Carlos Alberto, Arechavaleta-Granell María del Rosario, Mehta Roopa, Padilla-Padilla Francisco Gerardo, Vázquez-Méndez Estefanía, Violante-Ortiz Rafael Margarito, Silva-Giordano Alejandra Isabel

Autor para correspondencia

González-Gálvez Guillermo. Centro de investigación Privado, Instituto Jalisciense de Investigación en Diabetes y Obesidad S.C. Dirección de Investigación Clínica, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico:doctorggg@gmail.com

Palabras clave: agentes antidabéticos orales, diabetes mellitus, estudio DISCOVER

Keywords: diabetes mellitus, anti-diabetic agents, DISCOVER study



Estándar de atención-impacto en Diabetes Mellitus Tipo 2: DISCOVER cohorte mexicana

González-Gálvez G^a, Aguilar-Salinas CA^b, Arechavaleta-Granell MR^c, Mehta R^b, Padilla-Padilla FG^d, Vázquez-Méndez E^e, Violante-Ortiz RM^f, Silva-Giordano AI^g

Resumen

Introducción

México ocupa el sexto lugar de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en el mundo; entre los años 2000 y 2012, la incidencia de esta entidad incrementó en un 59.6% en el país. El objetivo de este estudio fue describir los patrones de prescripción en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2(DMT2) que requieren iniciar una segunda línea de tratamiento.

Material y Métodos

El estudio DISCOVER DMT2 es un ensayo global, no intervencionista, prospectivo y observacional. Estamos reportando los datos basales de la cohorte mexicana. Los centros de investigación participantes fueron seleccionados para reproducir, lo más posible, el manejo de los pacientes con DMT2 en México. Los médicos registraron datos sobre la terapia de primera y segunda línea, el tiempo para iniciar la terapia de segunda línea y los fármacos antidiabéticos utilizados. También registraron la HbA1c y otros parámetros metabólicos.

Resultados

Se incluyeron 455 pacientes mexicanos con diagnóstico de DMT2 y otras enfermedades concomitantes. La edad media fue de 56.8 ± 10.7 [mediana 57.8 (IQR 49.2, 63.6)] años. El promedio de HbA1c fue de $8.9 \pm 1.6\%$ [mediana de 8.6 (IQR 7.9, 9.8) (74 mmol/mol)]. La duración media de utilización de terapia de primera línea fue de 7.2 ± 7.5 [mediana 5.0 (IQR 2.1, 10.4)] años cuyos fármacos más comúnmente usados fueron metformina (MET) (83.1%) y sulfonilureas (SU) (9.9%). La razón principal para efectuar el cambio de terapia fue la falta de eficacia (92.1%). La terapia de segunda línea más frecuentemente seleccionada fue la combinación de MET +SU (47.3%).

Discusión

Es necesario un inicio más temprano de la terapia de segunda línea, ya que el retraso para intensificar el tratamiento puede asociarse al desarrollo de complicaciones clínicas por la falla en el control glucémico.

Palabras clave: *agentes antidiabéticos orales, diabetes mellitus, estudio DISCOVER*

a. Centro de investigación Privado, Instituto Jalisciense de Investigación en Diabetes y Obesidad S.C. Dirección de Investigación Clínica, Guadalajara, Jalisco, México.

b. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología, Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Ciudad de México, México.

c. Universidad Autónoma de Guadalajara, Facultad de Medicina, Departamento de Endocrinología, Zapopan, Jalisco, México.

d. Centro de Investigación Privado, Cardiología Clínica e Intervencionista, Dirección de Investigación, Guadalajara, Jalisco, México

e. AstraZeneca México, Departamento Médico, Área Cardio-renal y metabólica Guadalajara, Jalisco, México.

f. Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital Regional No. 6, Departamento de Endocrinología, Ciudad Madero, Tamaulipas, México.

g. AstraZeneca México, Departamento Médico, Área Cardio-renal y metabólica, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia

JGonzález-Gálvez Guillermo. Centro de investigación Privado, Instituto Jalisciense de Investigación en Diabetes y Obesidad S.C. Dirección de Investigación Clínica, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: doctorggg@gmail.com

Standard of care-impact in Diabetes Mellitus Type 2: DISCOVER Mexican cohort

Abstract

Introduction.

Mexico occupies the sixth place of prevalence of diabetes mellitus type 2; between 2000 and 2012, the incidence of this entity increased by 59.6%. The aim of this study was to describe the therapeutic trends in Mexican T2DM (type 2 diabetes mellitus) patients whom initiated second-line therapy.

Material and Methods.

DISCOVER T2DM study is a global, non-interventional, prospective and observational trial. We are reporting the baseline data of the Mexican cohort. Sites that would be as representative as possible of the management of patients with T2DM in Mexico were selected. Physicians recorded data regarding first and second-line therapy, time to initiation of second-line therapy and the antidiabetic drugs used. HbA1c and other metabolic parameters were also recorded.

Results.

455 Mexican patients with T2DM with a mean age of 56.8 ± 10.7 [median 57.8 (IQR 49.2, 63.6)] years with concomitant medical conditions were included. Mean HbA1c was $8.9 \pm 1.6\%$ [median of 8.6 (IQR 7.9, 9.8) (74 mmol/mol)]. The mean duration of first-line therapy was 7.2 ± 7.5 [median 5.0 (IQR 2.1, 10.4)] years and the most common drugs used were metformin (MET) (83.1%) and sulphonylureas (SU) (9.9%). The main reason for change of therapy was lack of efficacy (92.1%). The most common second-line therapy combination was MET+SU (47.3%).

Discussion.

An earlier initiation of second-line therapies is needed, since the delay in intensification of therapy could be associated with reduced glycemic control and the development of complications.

Key Words: diabetes mellitus, oral anti-diabetic agents, DISCOVER study

Introducción

México ocupa el 6to lugar de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en el mundo. Entre el año 2000 y el 2012, la incidencia de DMT2 ha incrementado en un 59.6% en México¹. Datos recientes muestran que la prevalencia ha incrementado de 9.2% a 14.4%, siendo más alta la prevalencia en hombres (24%) vs mujeres (21%) mayores de 35 años²⁻⁵. Es posible que la cantidad de personas que viven con DMT2 sea aún mayor, ya que la enfermedad se encuentra subdiagnosticada^{6,7}. Un artículo con información de 7 países, entre los cuales se incluye México revela que del 24% al 62% de las personas que tienen DMT2 no han sido diagnosticadas y por lo tanto no cuentan con tratamiento⁸. Algunas de las razones por las cuales se ve este incremento en la prevalencia de esta enfermedad son la transición demográfica, el incremento de edad en la población con una expectativa de vida mayor y un incremento en la prevalencia de la obesidad, mayormente asociada a cambios que han surgido en el estilo de vida (disminución de la actividad física, ingesta de dietas hipercalóricas, patrones de alimentación no adecuados)^{9,11}.

Con el fin de alcanzar control glucémico, y disminuir los riesgos de complicaciones micro y macro vasculares, los pacientes deben hacer cambios sustanciales en el estilo de vida, si estos no se logran el paciente deberá iniciar tratamiento farmacológico¹²⁻¹⁴. Los medicamentos antidiabéticos orales (ADO) más frecuentemente utilizados

son las sulfonilureas (SU), biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa (IAG), tiazolidinedionas (TZD), análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP4) e inhibidores del co-transportador sodio-glucosa 2 (SGLT2)¹⁵.

Las guías de tratamiento actuales indican que el tratamiento inicial de elección es la monoterapia con MET, sin embargo, otras monoterapias como SU, TZD, IAG o DPP4 pudieran estar indicadas de acuerdo con las necesidades particulares del paciente, si el paciente tiene sobrepeso, los GLP-1 o SGLT-2 son las mejores opciones¹⁶. Una terapia combinada puede ser indicada de inicio si la HbA1c es mayor a 9%¹⁴. Por otro lado, si en tres meses posteriores al inicio de tratamiento la HbA1c se encuentra 1 o 2 puntos porcentuales por arriba de la meta, (7.5% a 9% (58-75 mmol/mol)) se deberá iniciar una terapia combinada con cualquier ADO que actúe de manera sinérgica con MET¹³.

Los niveles de glucosa deben de ser evaluados en intervalos de 3 meses hasta que el paciente alcance niveles de HbA1c <7%, a pesar de esto, un estudio sistemático mostró que el tiempo medio para intensificar la terapia cuando la HbA1c se encuentra por arriba de la meta es mayor a un año (rango 0.3 a >7.2 años)^{13,14,17}. Además, un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido y Alemania mostró que los pacientes que iniciaban una terapia de segunda línea tenían una HbA1c basal promedio de 8.68%¹⁸.

En muchos pacientes el control glicémico es subóptimo, y la proporción se ve incrementada si se requieren tratamientos para otras comorbilidades¹⁹. Además de la falta de adherencia terapéutica, una posible razón por la cual no se alcanza control es que los médicos se inclinan hacia la inercia terapéutica, denotando una falla para iniciar o intensificar la terapia de manera oportuna de acuerdo con las guías clínicas, que se basan en evidencia, que indican que los pacientes se pueden beneficiar con la intensificación temprana de la terapia. Las razones detrás de la inercia clínica o terapéutica son múltiples y complejas, e incluyen barreras asociadas al paciente, al médico y de sistema de salud^{20,21}.

Se han realizado estudios transversales en México con anterioridad, sin embargo, estos no describen los patrones de prescripción farmacológica ni proveen información de cuándo y por qué se realizan ajustes terapéuticos^{3,8,22}. El estudio DISCOVER se diseñó con el fin de proveer esta información, tomando en consideración estas lagunas en el conocimiento. El objetivo de este estudio fue describir las tendencias terapéuticas y las características demográficas de los pacientes mexicanos en los que no se ha alcanzado la meta glucémica con la terapia de primera línea y en los que se inicia una terapia antidiabética de segunda línea²³.

Métodos

El programa DISCOVER fue un estudio multinacional, observacional, longitudinal y prospectivo. Los pacientes fueron reclutados de diciembre del 2014 a junio del 2016 en 38 países. En este reporte, se presentan los datos basales de la cohorte de pacientes mexicanos que fueron sometidos a evaluación clínica y recibieron atención médica determinada por su médico tratante posterior al inicio de la terapia de segunda línea. Los participantes no recibieron ninguna intervención experimental al participar en el estudio.

El estudio DISCOVER fue fundamentalmente descriptivo, por lo que resultó esencial para alcanzar los objetivos del estudio, la representatividad tanto de los pacientes reclutados como de los médicos tratantes. Por ende, los médicos invitados a participar en este estudio contaron con diferentes especialidades, provienen de diferentes áreas de atención médica y de diferentes regiones geográficas, buscando que los resultados obtenidos fueran representativos del manejo del paciente con DMT2 en el país. Esta cohorte particular de pacientes fue seleccionada enteramente de áreas urbanas, por lo que la muestra puede no representar con precisión del escenario clínico en un entorno rural.

Para ser elegibles en el estudio, los pacientes debían contar con un diagnóstico de DMT2, tener 18 años o más de edad y requerir una terapia de segunda línea (adicionada o en sustitución) posterior a terapia oral de primera línea en monoterapia, terapia dual o triple. Los criterios de exclusión fueron: DM tipo1, embarazo, tratamiento actual con agentes quimioterapéuticos, esteroides, estar en diálisis o tener antecedentes de trasplante renal, estar recibiendo insulina u otro agente inyectable como tratamiento de primera línea, haber iniciado terapia dual posterior a haber usados dos líneas distintas de monoterapia, haber usado remedios herbales u

homeopatía por cuenta propia como tratamiento de primera línea, estar participando en un estudio intervencional, cualquier circunstancia o situación que en opinión del investigador pudiera impedir el seguimiento a 3 años (por ej., comorbilidad que pusiese en riesgo la vida, condición migratoria, insuficiente entendimiento del lenguaje en regiones donde no se encuentra disponible un traductor, presencia de trastorno psiquiátrico, adicción al alcohol o drogas) o renuencia a proveer consentimiento informado.

Consideraciones éticas

La participación en el estudio fue de carácter voluntario, y los pacientes contaron con la libertad de salir del estudio en cualquier momento. El protocolo de estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética de cada uno de los países participantes además de contar con la revisión de los comités de revisión de cada sitio de investigación. Este protocolo se encuentra en observancia con la Conferencia Internacional de Armonización Para las buenas Prácticas Clínicas, además de la legislación local para la investigación clínica (identificación en ClinicalTrials.gov NCT02322762 para DISCOVER; NCT02226822 para J-DISCOVER). Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Recolección de datos

Se recabaron datos de todos los pacientes que resultaron elegibles y firmaron consentimiento informado utilizando un formato electrónico de reporte de casos. La información registrada consistió en datos demográficos, antropométricos, resultados de laboratorio disponibles, antecedentes médicos relacionados con DMT2, presencia de comorbilidades, medicamentos, nivel de atención en salud, uso previo de medicamentos hipoglucemiantes (tratamiento de primera línea), motivo del cambio de medicamento, medicamento hipoglucemiante de segunda línea, nivel de HbA1c, resultados informado por pacientes. Este reporte incluye la información basal obtenida (al momento del inicio del tratamiento de segunda línea) en el estudio.

Estadística

Se realizó un análisis descriptivo y los datos se presentan con medidas de tendencia central expresadas como media y desviación estándar, mediana y rangos intercuartiles y con dispersión (intervalo de confianza del 95% (IC 95%)) para las prevalencias. Se aplicó estadística descriptiva para resumir las variables demográficas, características de los pacientes, patrones de tratamiento, cambios en los niveles de HbA1c, glucosa en sangre, perfil de lípidos, peso corporal, índice de masa corporal, presión arterial, presencia de complicaciones y eventos de hipoglucemia. Los datos fueron agrupados acorde al grupo farmacológico que fue utilizado.

Resultados

El estudio DISCOVER-MX forma parte de una iniciativa global. Los investigadores mexicanos reclutaron 455 pacientes en 15 sitios de investigación todos localizados en áreas urbanas. Casi la mitad de los sitios fueron centros especializados en atención en diabetes encabezados por

Tabla 1. Perfil de los médicos

Nivel de atención	n (%)
Características del centro	
Centro de atención primaria	2 (13.3%)
Hospital comunitario/general	3 (20.0%)
Centro especializado en diabetes	7 (46.7%)
Otro tipo de centro	3 (20.0%)
Localización del centro	
Urbano (dentro del área metropolitana)	15 (100.0%)
Especialidad del investigador principal	
Endocrinología / Diabetología	10 (66.7%)
Medicina Interna	4 (26.7%)
Cardiología	1 (6.7%)

endocrinólogos/diabetólogos y especialistas en medicina interna (Tabla 1).

El porcentaje de sujetos del sexo femenino fue ligeramente mayor (59.1%) que del sexo masculino. La edad promedio fue de 56.8 ± 10.7 [mediana 57.8 (IQR 49.2, 63.6)] años. La duración promedio de diabetes fue de 94.7 ± 84.6 [mediana 70.7 (31.3, 134.3)] meses, y la duración del tratamiento de primera línea 7.2 ± 7.5 [mediana 5.0 (IQR 2.1, 10.4)] años. La mayoría de los pacientes fueron referidos a los centros debido a la presencia de síntomas (40%) o al ser evaluados por otro médico (46.7%). El porcentaje de fumadores fue bajo, con un 9.3% de los pacientes refiriendo consumo actual de productos de tabaco (Tabla 2).

El 13% de los pacientes reportó antecedentes de enfermedad macrovascular concomitante. Las enfermedades cardiovasculares reportadas con mayor frecuencia fueron: enfermedad coronaria (4.8%), insuficiencia cardíaca (4%), infarto al miocardio (2.2%) y pie diabético (1.7%).

Se reportaron complicaciones microvasculares en el 17.1% de los pacientes. La retinopatía y la neuropatía periférica se reportaron en el 3.5% y 12.7% de los sujetos, mientras que en <2% de los pacientes se reportaron otras condiciones como disfunción eréctil, enfermedad renal crónica o albuminuria y neuropatía autonómica.

El día de la visita a la clínica, la presión arterial elevada (> 130/90 mmHg) se registró en el 26.2% de los pacientes. Las condiciones comórbidas más frecuentes fueron hipertensión e hiperlipidemia en el 46.2% y 40.7% de los pacientes, respectivamente (Tabla 2). El 81% de los sujetos presentaron sobrepeso u obesidad; la circunferencia abdominal promedio fue de 97.6 ± 12.6 [mediana 97.0 (IQR 90.0, 105.0)] cm.

El promedio de HbA1c (%) basal fue de 8.9 ± 1.6 [mediana 8.6 (IQR 7.9, 9.8) (74 mmol/mol)], con el 94.4% de los pacientes con niveles de HbA1c >7% (53 mmol/mol). En cuanto a los niveles de lípidos, el 50.5% y 84.4% de los pacientes presentaron niveles altos de colesterol total y LDL respectivamente (Figura 1). Entre el 56 y el 76% de los pacientes no contaban con exámenes de laboratorio

Tabla 2. Características demográficas basales de los pacientes

Características demográficas	n=455
Hombres	186 (40.9)
Edad (años)	56.8 ± 10.7 57.8 (49.2, 63.6)
Tiempo de evolución de diabetes (años)	8 ± 7.6 70.7 (31.3, 134.3)
Años de permanencia en 1ra línea	8 ± 7.6 70.7 (31.3, 134.3)
Situación por la que se realizó el diagnóstico	
Presencia de sintomatología	6 (40.0)
Evaluación de rutina	7 (46.7)
Referencia de otro médico	2 (13.3)
Etnia	
Mezcla (e.g., indígena nativo, mulato, otro)	8 (1.8)
Latina	447 (98.2)
Consumo de tabaco	
Ex-fumador	102 (22.5)
Fumador actual	42 (9.3)
Datos médicos	
Circunferencia abdominal (cm)	97.6 ± 12.6 97.0 (90.0, 105.0)
Enfermedad macrovascular	59 (13.0)
Antecedente de Hipertensión Arterial	210 (46.2)
Antecedente de Dislipidemia	185 (40.7%)
Medicamentos antihipertensivos	211 (46.4%)
Medicamentos hipolipemiantes	207 (45.5%)
Antiagregantes plaquetarios	112 (24.6%)

Valores presentados en frecuencia (%) y media \pm DE o mediana (RIQ).
Abreviaturas: DE, desviación estándar; IQR, rangos intercuartiles

validando colesterol total o LDL respectivamente. El valor promedio de triglicéridos en sangre fue de 207.4 ± 147.6 [mediana 171.0 (IQR 126.0, 246.0)] mg/dL.

La terapia de primera línea más frecuentemente usada fue MET en monoterapia (83.1%); el uso de sulfonilureas solas fue poco común (9.9%) (Tabla 3). La razón principal para realizar una modificación en la terapia fue la falta de eficacia del agente hipoglucemiante (92.1%). Las razones para la elección de los medicamentos de segunda línea fueron diversas (Tabla 4) y los médicos tenían la opción de elegir más de una. La eficacia del medicamento fue la principal razón de la elección en el 52.1 de los casos, y otras causas fueron tolerabilidad (21.3%), conveniencia (20.4%) y costo (17.6%).

Tabla 3. Tratamiento de la Diabetes: Cambios entre terapias de primera y segunda línea

Tratamiento de primera línea		Tratamiento de segunda línea	
Met (Mono)	378 (83.1)	Met+SU (Dual)	215 (47.3)
SU (Mono)	45 (9.9)	Met+DPP4 (Dual)	81 (17.8)
DPP4 (Mono)	4 (0.9)	Met+SGLT (Dual)	26 (5.7)
Otro (Mono)	9 (2.0)	Met+otro (Dual)	30 (6.6)
Met+SU (Dual)	11 (2.4)	Met+SU+Tiaz (Triple)	12 (2.6)
Met+DPP4 (Dual)	5 (1.1)	Insulina*	49 (10.8)
Otra terapia dual	3 (0.7)		

*Puede estar recibiendo terapia oral.
Met: metformina, SU: sulfonilureas, DPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, SGLT: co-transportador sodio-glucosa, Tiaz: Tiazolidinedionas

Finalmente, el peso del paciente y el riesgo de hipoglucemia fueron determinantes en la elección en sólo el 15.8% y 16% de las ocasiones, respectivamente. Las terapias de segunda línea seleccionadas con mayor frecuencia fueron MET+SU (47.3%), MET + DPP4 (47.3%) o insulina en monoterapia o en combinación (10.8%). Más del 90% de los pacientes recibieron terapia dual en el tratamiento de segunda línea, todos en combinación con MET.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue conocer la situación real en la que se encuentran los pacientes con DMT2 en México al recibir una terapia de segunda línea. Como consecuencia de los criterios de inclusión del estudio, era de esperarse que los pacientes estuvieran con la enfermedad no controlada por >3 a 6 meses, esto de acuerdo con los estudios previos en América Latina que reportan <20% de los pacientes con niveles de glucosa controlados^{24,25}. Los resultados muestran que el 59.1% de la población de los 455 pacientes reclutados fueron mujeres, lo cual está acorde a informes previos². El rango de edad en estos pacientes no es fácilmente comparable,

Tabla 4. Razones para cambio en el tratamiento de primera línea

Razones por las cuales hay cambios en la primera línea		Razones por las cuales se elige una terapia de segunda línea	
Falta de eficacia	419 (92.1)	Eficacia	237 (52.1)
Evento de hipoglucemia	4 (0.9)	Tolerabilidad	97 (21.3)
Aumento de peso	17 (3.7)	Peso	72 (15.8)
Efectos secundarios	21 (4.6)	Hipoglucemia	73 (16.0)
Costo	21 (4.6)	Petición del paciente	3 (0.7)
		Conveniencia	93 (20.4)
		Acceso	33 (7.3)
		Costo	80 (17.6)

Los porcentajes suman más del 100% ya que los médicos podían escoger entre más de una opción.

ya que el diseño del estudio no tomó en cuenta si los pacientes estaban en seguimiento, o si se encontraban tomando un tratamiento de primera o segunda línea.

Los pacientes reportaron haber sido diagnosticados con la enfermedad por alrededor de 8 años, y estuvieron recibiendo el tratamiento de primera línea por 7.2 años; con un valor promedio de HbA1c de 8.9 (mediana 8.6%) y con un 94.4% de los pacientes con una HbA1c >7%. Nuestros datos muestran que una buena proporción de pacientes con diabetes, con por lo menos 5 años de evolución de la enfermedad, el control glicémico permanece subóptimo. Los resultados indican que hay un retraso en la intensificación de la terapia para alcanzar la meta en la HbA1c, ya sea adicionando o sustituyendo el agente hipoglucemiante.

La inercia terapéutica debe de tenerse en consideración ya que la intensificación de la terapia no está ocurriendo en el tiempo debido¹⁷. Resulta evidente que las recomendaciones actuales propuestas en las guías para adoptar estrategias más agresivas con el fin de alcanzar el control de la glucemia no están siendo tomadas en cuenta, como tampoco se está

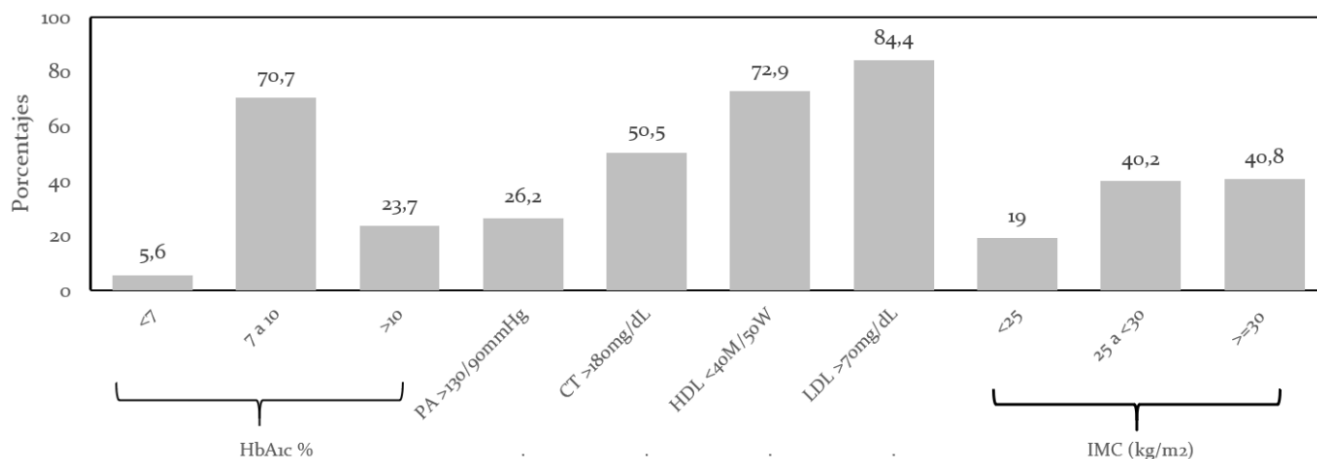


Figura 1. Características basales en los pacientes en el estudio DISCOVER-DMT2 en México. Porcentajes obtenidos de los datos basales de los pacientes mexicanos reclutados para el estudio DISCOVER-MX. HbA1c: hemoglobina glucosilada (A1c), PA: Presión arterial, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de alta densidad (en mg/dL), H: hombres, M: mujeres, LDL: lipoproteína de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal.

realizando el seguimiento apropiado a los pacientes para efectuar los ajustes terapéuticos apropiados. Es en este contexto que debemos tomar en consideración también los factores socioeconómicos y culturales del país²⁶.

El 46.2% de los pacientes en el estudio reportaron hipertensión. En contraste con otros reportes en donde los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo en el 80% de los casos, y sólo el 25% estaban en control adecuado, nuestros resultados muestran un panorama más positivo, en donde prácticamente todos los pacientes se encontraban en tratamiento y sólo el 26.2% no se encontraban controlados. Se deben mantener esfuerzos para mantener la presión arterial dentro de rangos, dado el incremento en el riesgo cardiovascular asociado que conlleva la hipertensión²⁹.

En México, el 35% de los pacientes con DMT2 tienen hipercolesterolemia⁵. Aunado a esto, la obesidad, como en el resto del mundo, está incrementando³⁰, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad se ha reportado en 71.28% (48.6 millones de personas)^{2,28}. Nuestros datos reflejan esta realidad, en este estudio el 40.7% de los sujetos presentaron hiperlipidemia. La mitad (50.5%) presentaron niveles elevados de colesterol, y 84.4% niveles elevados de LDL a pesar de estar bajo tratamiento. El 81% de los pacientes presentaron obesidad o sobrepeso; dada la alta prevalencia de estos factores de riesgo, deben de ser tomados en consideración al momento de elegir una terapia oral en el paciente con DMT2.

Encuestas en pacientes mexicanos con diabetes muestran que entre el 72.5% al 84.81 % se encuentran recibiendo un agente oral, entre el 6.8% al 13% usan insulina y entre el 3.0% y el 7.0% reciben un medicamento oral en adición a la insulina^{2,5}. Nuestro estudio demuestra que la monoterapia con MET es el tratamiento de primera línea más frecuentemente utilizado, esto acorde a las guías terapéuticas actuales^{13,14}. Nuestros datos también muestran que la monoterapia con SU es poco frecuente (<10%), quizá a causa del riesgo de hipoglucemia que conlleva³¹. Aunque este estudio tiene la limitación de no haber incluido pacientes que previamente estuvieran recibiendo insulina como terapia de primera línea, ciertamente representa un alto porcentaje de la población que actualmente se encuentra recibiendo medicamentos orales hipoglucemiantes.

Por otra parte, los medicamentos de segunda línea más frecuentemente prescritos fueron las combinaciones de MET+SU (47%) y MET+DPP4 (18%). Las combinaciones utilizadas son muy similares a las reportadas en el Reino Unido y Alemania con el 71% de los pacientes recibiendo estas terapias (MET + SU (40.9%), MET + DPP4 (30.7%))¹⁸. Los medicamentos prescritos de segunda línea son acordes a aquellos recomendados en las guías^{13,14}. También, las guías globales recomiendan evaluar el nivel de glucosa en sangre junto con la presencia de otras comorbilidades antes de prescribir un tratamiento específico, por ejemplo, si el paciente tiene sobrepeso o hipertensión, las combinaciones preferidas deben ser MET con un SGLT2 o un GLP-1³².

Con respecto a las causas que llevan a realizar un cambio de terapia, la más frecuente fue la falta de eficacia, tomando en cuenta las características de nuestros pacientes, esto era de esperarse. Es probable que, si los pacientes hubieran tenido el

seguimiento trimestral con la intensificación de la terapia requerida, las decisiones terapéuticas del médico hubieran estado más enfocadas a los riesgos y beneficios de los medicamentos.

Las razones que llevaron a la elección de los medicamentos de segunda línea fueron más variadas, siendo la más importante la eficacia, la cual será evaluada en el seguimiento de los pacientes durante el estudio. Otras razones para el cambio fueron la tolerabilidad, efecto sobre el peso corporal, presencia eventos de hipoglucemia, e incluso la elección particular del paciente y el acceso a los medicamentos.

En conclusión, este estudio es uno de los primeros en describir los patrones de prescripción en pacientes mexicanos. Saber el cómo y por qué los médicos toman decisiones acerca del tratamiento de sus pacientes en el entorno clínico habitual es sumamente relevante. Terapias previas con MET o SU no fueron eficientes para mantener niveles de glucosa óptimos recomendados internacionalmente (HbA1c <7% (53 mmol/mol)) en pacientes con DM de más de 5 años de evolución, lo que incrementa su riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares. Aun cuando los médicos mexicanos están siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales, es importante reconocer que la inercia clínica está ocasionando un retraso importante en ajustar los medicamentos hipoglucemiantes en esta población, es por ello por lo que se deben realizar esfuerzos para intensificar la terapia en etapas más tempranas.

Financiamiento

El estudio DISCOVER-MX fue financiado por AstraZeneca.

Reconocimientos

Los autores quisieran agradecer a todos los investigadores y pacientes que participaron en el programa DISCOVER-LA. La redacción del texto médico fue hecha en colaboración con M Damián de CEMDEC México y fue financiada por AstraZeneca. A los médicos: Caracas Portilla Nacu Aureo, García Hernández Pedro Alberto, Leguizamo Dimas Aniceto, Rodríguez Torres Luis Gerardo, Díaz Escalante Tonatiu, Nevarez Ruiz Luis Alejandro, Pelayo Orozco Emilia, Riojas Charles, Ciro Manuel, Vidrio Velazquez Maricela y Torres Quiroz Ivonne Aimee

Responsabilidades

DISCOVER fue financiado por AstraZeneca. Al ser un estudio observacional, no hubo suministro o patrocinio de medicamentos. El comité científico de DISCOVER está formado por 12 científicos (L.J., F.B., B.C., M.B.G., M.K., K.K., A.N., S.P., W.R., M.V.S., I.S., and H.W.) y los siguientes colaboradores de AstraZeneca: El Director del Proyecto Científico (J.M) el Director de Asuntos Médicos Globales en Diabetes (P.F), el Director de Asuntos Médicos Globales e investigación observacional en Diabetes (N.H), el Director de Asuntos Médicos en Japón (K.H) y los anteriores Directores Médicos Regionales (F.S. y G.M.).

Referencias bibliográficas

- IDF Diabetes Atlas 2016: www.diabetesatlas.org. ISBN: 978-2-930229-87-4.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012_PresentacionOficialCorta_09Nov2012.pdf
- Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Lopez-Ridaura R, Arredondo A, Rivera-Dommarco J. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Globalization and Health* 2013; 9:3.
- International Diabetes Federation. IDF Atlas. Sixth edition, 2013. www.idf.org/diabetesatlas
- Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila MA, Gaona B, De la Cruz V, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex* 2010;52 suppl 1:S19-S26.
- International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012. https://www.idf.org/search.html?searchword=guidelines&searchphrase=all
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;103: 150–160.
- E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Lopez Ridaura R, Aekplakorn W, Naghavi M, Lim S, Lozano R, JL Murraya C. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ* 2011;89:172–183.
- Barcelo A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2001;10(5):300-308.
- Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2013. *Revista de la asociación Latinoamericana de diabetes*.
- World Health Organization. Global Report on Diabetes. http://www.who.int
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul-Aug; 20(4): 546–551. doi: 10.4103/2230-8210.183480
- International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes
- American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Supplement 1): S1-S2.
- Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 *Diabetes Care* Jan 2018, 41 (Supplement 1) S1-S2.
- International Diabetes Federation. Access to Medicines and Supplies for People with Diabetes. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016. www.idf.org/accesstomedicine
- American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015 https://www.aace.com/files/dm-guidelines-ccp.pdf.
- Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P, Hammar N, Medina J. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. Published online 22 August 2017.
- Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomes MB, Cid-Ruzafa J, Charbonnel B, Fenici P, Hammar N, Hashigami K, Kosiborod M, Nicolucci A, Shestakova MV, Ji L, Pocock S. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab*. Published online 17 August 2017.
- Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Lopez Ridaura R, Aekplakorn W, Naghavi M, Lim S, Lozano R, JL Murraya C. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ* 2011;89:172–183.
- Mateo JF, Gil-Guillen VF, Mateo E, Orozco D, Carbayo JA, Merino J. Multifactorial approach and adherence to prescribed oral medications in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2006; 60:422–428.
- Safford MM, Shewchuk R, Qu H, Williams JH, Estrada CA, Ovalle F, et al. Reasons for Not Intensifying Medications: Differentiating “Clinical Inertia” from Appropriate Care. *J Gen Intern Med* 22(12):1648–55.
- Barquera S, Tovar-Guzman V, Campos-Nonato I, Gonzalez-Villalpando C, Rivera-Dommarco J: Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. *Arch Med Res* 2003, 34(5):407–414.
- Ji L, Bonnet F, Charbonnel B, Gomes MB, Kosiborod M, Khunti K, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, Shimomura I, Watada H, Fenici P, Hammar N, Hashigami K, Macaraeg G, Surmont F, Medina J. Towards an improved global understanding of treatment and outcomes in people with type 2 diabetes: Rationale and methods of the DISCOVER observational study program. *J Diabetes Complications* 2017;31(7):1188–96.
- Escobedo J, Buitron LV, Velasco MF, Ramirez JC, Hernandez R, Macchia A, Pellegrini F, Schargrotsky H, Boissonnet C, Champagne BM. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose. *Diabet. Med.* 2009;26: 864–871.
- Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Ávila MA, Gaona B, De la Cruz V, Rebollar R, Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 Diabetes mellitus in Mexican adult population. A probabilistic survey. *Salud Publica Mex* 2010;52 suppl 1:S19-S26.
- Gómez-Dantés O, Sesma S, Becerril VM, Knau FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. *Salud pública Méx* [online]. 2011, vol.53, suppl.2
- Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, Guerrero R, Villalpando S, Lopez Ridaura R, Aekplakorn W, Naghavi M, Lim S, Lozano R, JL Murraya C. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ* 2011;89:172–183.
- Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores M, Durazo-Arvizu R, Kanter R, Rivera JA. Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51 suppl 4:S595-S603.
- Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, Cavallaro C, Ricottini E, Manfrini S, et al. Glycemic Variability in the Development of Cardiovascular Complications in Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 20:e3047.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
- Douros A, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Pharmacologic Differences of Sulfonylureas and the Risk of Adverse Cardiovascular and Hypoglycemic Events. *Diabetes Care*. 2017 Nov;40(11):1506-1513
- Peters AL. “Really Good” New Guidelines for T2 Diabetes. *Medscape*.2018.