

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Dulaglutida podría ser una alternativa de tratamiento segura y eficaz en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 2

Rivero Martín MJ¹, Fraile Astorga G²

¹Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

²CS Portillo. Valladolid. España.

Correspondencia: M. ^a José Rivero Martín: mriverom@salud.madrid.org

Palabras clave en español: adolescente; diabetes *mellitus* tipo 2; dulaglutida; insulina; metformina; péptidos análogos de glucagón.

Palabras clave en inglés: adolescent; diabetes *mellitus* type 2; dulaglutide; insulin; metformin; glucagon-like peptides.

Fecha de recepción: 26 de diciembre de 2022 • **Fecha de aceptación:** 9 de enero de 2023

Fecha de publicación del artículo: 18 de enero de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:2.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivero Martín MJ, Fraile Astorga G. Dulaglutida podría ser una alternativa de tratamiento segura y eficaz en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 2. Evid Pediatr. 2022;19:2.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:2>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

Dulaglutida podría ser una alternativa de tratamiento segura y eficaz en adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 2

Rivero Martín MJ¹, Fraile Astorga G²

¹Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

²CS Portillo. Valladolid. España.

Correspondencia: M. ^a José Rivero Martín: mriverom@salud.madrid.org

Artículo original: Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher Berry C, Barrientos Pérez M, et al; AWARD-PEDS Investigators. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2022;387:433-43.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el tratamiento con dulaglutida a dosis de 0,75 o 1,5 mg semanal se mostró eficaz, siendo superior a placebo, para mejorar el control glucémico a las 26 semanas en jóvenes de 10 a 17 años con diabetes *mellitus* tipo 2 tratados con o sin insulina basal o metformina, sin tener efecto sobre el índice de masa corporal.

Comentario de los revisores: el tratamiento con dulaglutida en adolescentes con diabetes tipo 2, con o sin tratamiento previo con hipoglucemiantes, es eficaz frente a placebo. Dado su alto coste económico frente a metformina podría utilizarse como alternativa al fracaso de tratamiento con esta última, más que como primera opción.

Palabras clave: adolescente; diabetes *mellitus* tipo 2; dulaglutida; insulina; metformina; péptidos análogos de glucagón.

Dulaglutide could be a safe and effective treatment alternative in adolescents with type 2 diabetes *mellitus*

Authors' conclusions: treatment with dulaglutide at a once-weekly dose of 0,75 mg or 1,5 mg was superior to placebo in improving glycemic control through 26 weeks among youths 10 to 17 years old with type 2 diabetes who were being treated with or without metformin or basal insulin, without an effect on BMI (body-mass index).

Reviewers' commentary: treatment with dulaglutide among adolescents with type 2 diabetes is effective versus placebo with or without prior treatment. Given its high economic cost compared to metformin, it could be used as an alternative to treatment failure with metformin rather than as a first line option.

Key words: adolescent; diabetes *mellitus* type 2; dulaglutide; insulin; metformin; glucagon-like peptides.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con dulaglutida en jóvenes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Diseño: ensayo clínico de superioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Emplazamiento: 46 centros sanitarios de 9 países diferentes (multicéntrico).

Población de estudio: jóvenes de entre 10 y 17 años con índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 85, peso de al menos 50 kg y cifra de hemoglobina glicada entre 6,5 y 11%

(en aquellos en tratamiento con metformina con/sin insulina basal) o entre 6,5 y 9% (en aquellos en tratamiento con dieta y ejercicio). El tratamiento con metformina e insulina previo debía ser a dosis estables. El estilo de vida, mantenido al menos ocho semanas antes de la inclusión. Se excluyeron aquellos con diabetes *mellitus* tipo 1 y otras comorbilidades endocrinológicas.

Intervención: de 227 posibles candidatos se aleatorizaron 154 en tres grupos (1:1:1) para recibir tratamiento con dulaglutida vía subcutánea 1,5 mg semanales, 0,75 mg semanales (grupos de intervención, GI) o placebo (grupo control, GC) durante 26 semanas. Cada grupo se estratificó según el nivel de hemoglobina glicada, uso o no de metformina y uso o no

de insulina basal. De ellos, un 95% completó el seguimiento durante 26 semanas. En el grupo asignado a recibir 1,5 mg, el tratamiento se inició a dosis de 0,75 mg las primeras 4 semanas y, si no presentaron efectos secundarios adversos inaceptables, se escaló a 1,5 mg. Al final de la semana 26, los jóvenes asignados a dulaglutida siguieron recibiendo la dosis asignada y aquellos con placebo pasaron a recibir dulaglutida a dosis de 0,75 mg semanales durante un periodo no enmascarado de otras 26 semanas más.

Medición del resultado: la variable principal fue el cambio en la hemoglobina glicada desde el inicio hasta las 26 semanas de tratamiento. Como variables secundarias, se recogieron el porcentaje de jóvenes con hemoglobina glicada menor a 7%, cambios en el nivel medio de glucosa basal y cambios en el IMC a las 26 semanas respecto al basal. Se calculó previamente el tamaño muestral, que se incrementó un 20% para unas potenciales pérdidas de seguimiento. Se hizo análisis por intención de tratar. Los datos fueron comparados mediante análisis de covarianza (para las variables continuas) y regresión logística (para la variable nivel de hemoglobina glicada menor de 7%). Se utilizó un modelo generalizado mixto para medidas repetidas, realizándose imputación múltiple de los datos faltantes.

Resultados principales: de los participantes aleatorizados, un 95% completó el tratamiento 26 semanas, y un 90%, 52 semanas. A las 26 semanas de tratamiento, en los GI hubo un descenso del nivel medio de hemoglobina glicada de 0,8%, mientras que en el GC hubo un aumento de 0,4%: diferencia en el tratamiento estimada de 1,4 puntos porcentuales (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: -1,9% a -0,8%, $p < 0,001$). En los GI un 51% mantenía hemoglobina glicada menor a 7% a las 26 semanas, mientras que en el GC lo hacía el 14%. En los GI hubo un descenso de la concentración media de glucosa en sangre de 18,9 mg/dl, y en el GC, un aumento de 17,1 mg/dl (diferencia de -35,9 mg/dl, IC 95: -52,2 a -17,6). No hubo diferencias en cuanto al IMC. El 69% de los participantes presentó algún efecto adverso (73% en GI y 75% en GC) durante las 26 primeras semanas, siendo a nivel gastrointestinal los más frecuentes (vómitos, náuseas y diarrea). Un 2% presentó efectos adversos graves en los GI y un 6% en el GC. Un 5% presentó alergia o hipersensibilidad y un 9% presentó hipoglucemia, ambos sin diferencias entre GI y GC. No se registró ningún caso de pancreatitis. El perfil de seguridad fue similar a las 52 semanas.

Conclusión: el tratamiento con dulaglutida semanal a dosis de 0,75 o 1,5 mg se mostró eficaz, siendo superior a placebo, para mejorar el control glucémico a las 26 semanas en jóvenes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con o sin insulina basal o metformina y sin tener efecto sobre el IMC.

Conflicto de intereses: la autora principal declara haber recibido becas de investigación con fondos de Eli Lilly; varios autores son empleados de dicha farmacéutica, ya sea como consultores o como responsables de investigación clínica. Eli Lilly se encargó de diseñar el estudio y el método de análisis.

Fuente de financiación: estudio financiado con fondos de la farmacéutica comercializadora de dulaglutida (Eli Lilly).

COMENTARIO CRITICO

Justificación: la incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes está aumentando en los últimos años, con diferencias entre países y etnias, siendo menos frecuente en países europeos. Sin embargo, hasta ahora no se disponía de un amplio arsenal terapéutico como ocurre en adultos¹. El desarrollo de nuevas terapias eficaces y seguras es necesario para mejorar las opciones de tratamiento en estos pacientes.

Validez: la población de estudio está bien definida y las características de los participantes son similares en los 3 grupos. Los objetivos, intervención y medición de resultados de interés están bien definidos. El enmascaramiento se realizó de manera correcta. El análisis se realizó por intención de tratar y el seguimiento fue completo (de los 154 pacientes que fueron aleatorizados, se perdió el 6% en el análisis a la semana 26 y el 10% a la semana 52). La aleatorización se realizó de forma correcta y se tuvieron en cuenta las posibles variables que los autores estimaron como confusoras.

Importancia clínica: la hemoglobina glicada en la semana 26 disminuyó 0,8 puntos porcentuales en el tratamiento con dulaglutida y aumentó 0,6 en el grupo placebo (la diferencia de medias fue de -1,4% (IC 95: -1,9% a -0,8%) a favor de dulaglutida. Este efecto se comprobó con cada una de las dos dosis de dulaglutida.

En cuanto al porcentaje de pacientes que obtuvo una hemoglobina glicada $<7\%$ (recomendación de objetivo en el tratamiento de diabetes tipo 2²) en la semana 26, fue del 13,7% en el grupo placebo y del 51,5% en el grupo de dulaglutida (48,1% con 0,75 mg y 54,9% con 1,5 mg), $p < 0,001$, siendo la reducción absoluta del riesgo (RAR) del 37,7% (IC 95: 51,2 a 24,2).

Dulaglutida se mostró eficaz en el resto de variables secundarias de control glucémico sin observar diferencias en el IMC.

El número de efectos adversos fue similar en los tres grupos, excepto los vómitos, que fueron más frecuentes con dulaglutida ($p < 0,05$).

El número necesario a tratar (NNT) es de 3*.

Hasta la fecha, metformina es el tratamiento de elección en diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, consiguiendo un porcentaje de pacientes que disminuye los niveles de hemoglobina glicada por debajo del 7% en un 65% frente al 13% en el

* Datos calculados por los autores con la calculadora Calcupedev³.

caso de placebo. Estos resultados son similares a los encontrados con dulaglutida en este estudio, si bien con metformina hay una proporción elevada de fracasos del tratamiento a partir de los 2-4 años⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los pacientes del estudio proceden de Estados Unidos (47,4 %), México (23,4 %) y Brasil (10,4%); en su mayoría, con cifras de obesidad infantil por encima de las de España, siendo la obesidad el principal factor asociado a la diabetes tipo 2. Los resultados son aplicables a nuestro medio y dulaglutida se muestra segura y eficaz para el tratamiento de la diabetes *mellitus* 2 en jóvenes. No obstante, dado su coste, probablemente solo sea razonable su uso en casos de fracaso o intolerancia a metformina.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ, et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109785.
2. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. En: International Diabetes Federation [en línea] [consultado el 05/12/2022]. Disponible en www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html
3. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 05/12/2022]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/##
4. Smith JD, Mills E, Carlisle SE. Treatment of Pediatric Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2016; 50:768-77.