

INTERROGANTES Y LUGAR EN LA TERAPÉUTICA DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una enfermedad endocrina crónica definida por una hiperglucemia mantenida secundaria a un déficit en la secreción pancreática de insulina, una resistencia periférica a la acción de esta o una combinación de ambos factores. Su gran impacto sanitario viene determinado por su alta prevalencia —que va en aumento— y su alta morbimortalidad, debida principalmente a complicaciones cardiovasculares. España presenta una prevalencia estimada del 6-12% en la población de 30 a 65 años, que asciende hasta el 16,7% en las personas de 65 a 74 años y alcanza el 19,3% en mayores de 75 años.¹

En la última década se han comercializado tres nuevos grupos de antidiabéticos no insulínicos destinados al tratamiento de la DM2: glitazonas, gliptinas y homólogos del péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1). Las preguntas que se plantean son las siguientes: ¿Qué beneficios aportan estos fármacos comparados con la terapia clásica? ¿Son medicamentos seguros? ¿Qué escalón terapéutico ocupan? Este artículo intentará dar respuesta a estas cuestiones.

1. TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

Son fármacos moduladores del receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR γ). Existen dos moléculas en el mercado: la rosiglitazona y la pioglitazona; ambas reducen la producción de glucosa hepática y mejoran la sensibilidad muscular, lipídica y hepática a la insulina.²

Indicaciones y escalón terapéutico²

En monoterapia están indicadas como segunda elección, especialmente en pacientes con sobrepeso u obesos, cuando la metformina está contraindicada o no se tolera.

En terapia dual, las glitazonas pueden asociarse a la metformina en pacientes que no logran el control con dosis máximas de esta. También se pueden asociar a las sulfonilureas en pacientes no controlados con dosis máximas de sulfonilureas cuando no se pueda utilizar la asociación de la metformina con las sulfonilureas (MET+SU).

En terapia oral triple se pueden combinar con MET+SU en pacientes mal controlados pese a la doble terapia oral.

La pioglitazona también está indicada en asociación con insulina en pacientes no controlados y que no pueden utilizar la metformina.

Comparativa con otros antidiabéticos

Los beneficios a largo plazo sobre variables clínicas relevantes no han sido evaluados en el caso de las glitazonas. La mayoría de los ensayos clínicos publicados se han hecho en comparación con placebo, por lo que apenas se dispone de datos de eficacia hipoglucemiante comparada con otros antidiabéticos orales (ADO) y tampoco se ha demostrado que reduzcan la morbimortalidad.^{2,3}

En monoterapia no han demostrado una eficacia hipoglucemiante superior al resto de ADO,⁴ a lo que se añade que su efecto sobre el control glucémico es más tardío y menos potente que el de la metformina o el de las sulfonilureas. Tampoco la

asociación dual de glitazonas con la metformina o las sulfonilureas aporta ventajas respecto al control alcanzado con MET+SU; al contrario, aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca.⁵

Efectos secundarios y perfil de seguridad

Su perfil de seguridad aún no está establecido claramente y presenta un ajustado balance entre el beneficio y el riesgo que obliga a replantear su papel en el tratamiento de la DM2.

Ambas moléculas producen retención hidrosalina, lo cual puede producir aumento de peso y edemas periféricos. Esta situación se agrava si el paciente es tratado con AINE, por lo que no se recomienda el uso conjunto de ambos grupos farmacológicos. También incrementan dos veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, situación que se produce en el 3-5% de los pacientes tratados.⁶ Por este motivo están formalmente contraindicadas en los casos de insuficiencia cardíaca. También debe evitarse asociarlas con la insulina, ya que este riesgo aumenta hasta el 13-16%.

Los estudios ADOPT y PROactive pusieron de manifiesto que las glitazonas están asociadas a un aumento del riesgo de fracturas óseas distales en las mujeres, aunque se desconoce el mecanismo que las origina.^{3,7,8}

El efecto secundario más grave observado es el incremento del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio con la rosiglitazona. Las primeras alarmas surgieron en 2007 con la publicación de varios estudios que así lo sugerían^{9,10,11} y que obligaron en 2008 a modificar su ficha técnica.¹² Desde entonces, el uso de rosiglitazona está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo y no se recomienda en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica. Los resultados de los metanálisis publicados en 2010 muestran un incremento del riesgo de todos los eventos cardiovasculares en pacientes tratados con rosiglitazona (véase la tabla 1).¹³ A la vista de este perfil de seguridad cardiovascular tan desfavorable, la Agencia Europea del Medicamento está reevaluando actualmente la relación entre el beneficio y el riesgo de la rosiglitazona,¹⁴ lo que podría conducir a una modificación importante de sus condiciones de uso o incluso a retirarla del mercado.

Tabla 1. Odd ratios e intervalos de confianza del 95% para los eventos cardiovasculares con rosiglitazona de acuerdo con los metanálisis de los años 2007 y 2010.¹³

<i>Resultados</i>	<i>Metanálisis de 2007 (42 ensayos, 14.237 pacientes)</i>	<i>Metanálisis de 2010 (52 ensayos, 16.995 pacientes)</i>
Eventos cardiovasculares mayores	1,2 (0,8-1,9)	1,4 (0,9-2,2)
Mortalidad por causas cardiovasculares	1,7 (0,7-5,0)	1,5 (0,6-3,8)
Infarto de miocardio	1,5 (0,9-2,7)	1,8 (1,0-3,3)
Accidente cerebrovascular	0,6 (0,2-1,2)	0,9 (0,4-1,8)
Mortalidad por cualquier causa	1,7 (0,8-4,0)	1,4 (0,7-2,7)
Isquemia miocárdica grave	1,4 (1,0-2,1)	1,5 (1,1-2,0)
Isquemia miocárdica total	1,4 (1,1-1,8)	1,3 (1,1-1,7)
Insuficiencia cardíaca congestiva	—	1,9 (1,3-2,9)

Para finalizar, debemos recordar que ambos medicamentos pueden aumentar las transaminasas, por lo que requieren un control periódico de enzimas hepáticas y están contraindicados en la hepatopatía activa y en la insuficiencia hepática. Sí se pueden utilizar, con precaución, en ancianos y en casos de insuficiencia renal, aunque están contraindicados en la insuficiencia renal grave.

2. EL SISTEMA DE LAS INCRETINAS

Existe una gran confusión con el término *incretina*. **Las incretinas no son fármacos**, sino dos hormonas humanas endógenas: el péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP). Ambas se segregan en el intestino tras la ingesta de alimentos y actúan de manera glucosadependiente: estimulan la secreción pancreática de insulina —son responsables del 50-70% de su secreción posprandial—, suprimen la secreción hepática del glucagón, enlentecen el vaciado gástrico y provocan sensación de saciedad. Ambas hormonas se degradan rápidamente por el enzima dipeptil peptidasa 4 (DPP-4).¹⁵

La investigación farmacológica basada en el sistema de las incretinas ha dado como resultado la comercialización de dos grupos de fármacos: los inhibidores del DPP-4 y los homólogos del GLP-1.

2.1. INHIBIDORES DEL ENZIMA DPP-4 O GLIPTINAS

Actualmente se comercializan dos moléculas: la sitagliptina y la vildagliptina. Al inhibir el enzima DPP-4, retardan la degradación de las incretinas endógenas e incrementan su concentración en el organismo. Dado que el efecto de las incretinas es glucosadependiente, no suelen producir hipoglucemias. Esta característica y el hecho de no producir ganancia de peso en monoterapia se consideran sus mayores ventajas.¹⁶

Indicaciones y escalón terapéutico²

Ambas gliptinas se pueden utilizar en asociación con la metformina, con las sulfonilureas (como segunda elección, si la metformina está contraindicada o no se tolera) y con las glitazonas. Pero solo la sitagliptina está indicada en monoterapia, cuando la metformina está contraindicada o no se tolera, y en terapia triple combinada con MET+SU o metformina + glitazona, cuando la terapia oral doble es insuficiente para conseguir un buen control glucémico.

Comparativa con otros antidiabéticos¹⁷

No hay evidencia de la eficacia de las gliptinas en la reducción de las complicaciones de la diabetes o en la reducción de la mortalidad. Los ensayos clínicos realizados son, en general, de duración corta (12-52 semanas) y solamente miden el grado de control glucémico. No se han realizado ensayos clínicos comparativos entre la sitagliptina y la vildagliptina.

Efectos secundarios y perfil de seguridad^{17,18}

Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, irritación de garganta, rinorrea, náuseas, diarrea y estreñimiento.

Sin embargo, hay muchas incertidumbres respecto a su perfil de seguridad a medio y largo plazo, puesto que las gliptinas tienen propiedades inmunosupresoras in vitro y en los ensayos clínicos en humanos se han asociado con un aumento de las infecciones urinarias y de las vías respiratorias altas en comparación con un placebo o con otros ADO. En estudios en animales, la sitagliptina se ha asociado a un aumento de las neoplasias. También se han notificado algunos casos de depresión y de reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y síndrome de Stevens Johnson, en pacientes tratados con sitagliptina.

La sitagliptina puede provocar la elevación de la creatinina sérica. Ninguna de las dos moléculas se recomienda en la insuficiencia renal moderada o grave.

La vildagliptina se ha asociado a trastornos de la conducción cardiaca y a hepatitis, por lo que está contraindicada para hepatópatas y se recomienda monitorizar las transaminasas durante el tratamiento.

2.2. HOMÓLOGOS DEL GLP-1 O MIMÉTICOS DE LA INCRETINA

Por el momento, en España solo se comercializa un fármaco de este grupo: la exenatida. Cabe destacar que, a diferencia de los anteriores, no se trata de un fármaco oral, sino que **se administra por medio de una inyección subcutánea**, lo que supone una desventaja clara. Actúa como el GLP-1 —es decir, aumenta la secreción de insulina en caso de hiperglucemia, disminuye la de glucagón y mejora la sensibilidad periférica a la insulina—, pero su vida plasmática es más prolongada. Produce sensación de saciedad y reduce el peso (2-3 kg a los seis meses del inicio del tratamiento).^{15,16}

Indicaciones y escalón terapéutico²

No está indicada en monoterapia, solo en asociación con sulfonilureas y/o metformina en pacientes mal controlados con dosis máximas de estos ADO, principalmente en obesos.

Comparativa con otros antidiabéticos^{3,18,19}

En terapia combinada con metformina, sulfonilureas o pioglitazona, la exenatida alcanza una disminución de HbA1c en torno al 1%. No se ha demostrado que tenga eficacia en monoterapia.

El hecho de que se administre por la vía subcutánea ha motivado que se realicen ensayos para compararla con la insulina, pero no ha demostrado una eficacia superior en el control glucémico. Además, aunque las hipoglucemias graves son poco frecuentes con la exenatida, presenta una incidencia similar de hipoglucemias a la insulina cuando se administra en asociación con las sulfonilureas.

Al igual que para los fármacos anteriormente descritos, no hay evidencia de que la exenatida reduzca las complicaciones de la DM2 ni la mortalidad.

Efectos secundarios y perfil de seguridad¹⁹

A corto plazo provoca frecuentemente molestias gastrointestinales, como náuseas (57% de los pacientes), vómitos (17%), diarrea y cefaleas, que pueden ser motivo para retirar el tratamiento en el 4% de los casos. Se han descrito hipoglucemias generalmente leves o moderadas, principalmente cuando se utiliza combinada con las sulfonilureas.

No se conoce bien su seguridad a largo plazo. Hasta ahora y de manera posterior a la comercialización, se han notificado diversos casos de pancreatitis que obligan a

informar a los pacientes sobre la sintomatología de este cuadro antes de iniciar el tratamiento, a fin de detectarlo precozmente. No se recomienda iniciar el tratamiento con exenatida en pacientes con antecedentes de pancreatitis o con factores de riesgo como litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia.

3. CONCLUSIONES

Aunque estos tres grupos terapéuticos se desarrollaron con grandes expectativas, de momento no han demostrado superioridad comparados con los antidiabéticos no insulínicos clásicos, ni en el control glucémico ni en las variables de morbimortalidad (véase la tabla 2). Hasta ahora, solo unos pocos fármacos antidiabéticos han demostrado reducir las complicaciones de la DM2 a largo plazo: la metformina reduce las complicaciones y la mortalidad, y las sulfonilureas y la insulina disminuyen las complicaciones microvasculares.

Por otra parte, la seguridad de los nuevos antidiabéticos a medio y largo plazo no es bien conocida y plantea numerosas incertidumbres, a lo que se añade su alto coste.

Tabla 2. Resumen comparativo de los diferentes antidiabéticos, ordenados según el control sobre la glucemia en monoterapia.^{3,20}

Fármaco	Hb A1c*	Ventajas	Desventajas
Insulina	1,5-3,5%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin límite de dosis. 2. Eficacia inmediata. 3. Mejora el perfil lipídico. 4. Reduce las complicaciones microvasculares. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vía subcutánea, 1-4 inyecciones al día. 2. Aumento de peso. 3. Hipoglucemias.
Metformina	1-2%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neutra para el peso. 2. Recomendada por la ADA y la ESAD como primer escalón, junto con los cambios en el estilo de vida, para todos los grupos de diabéticos (obesos o no), salvo contraindicación. 3. Disminuye complicaciones y mortalidad de la DM2. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Molestias gastrointestinales. 2. Contraindicada en insuficiencia renal.
Sulfonilureas	1-2%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rápidamente eficaces. 2. Disminuyen las complicaciones microvasculares. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglucemias. 2. Aumento de peso.
Glinidas	0,5-1,5%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rápidamente eficaz. 2. Control preferente de la glucemia posprandial. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglucemia. 2. Aumento de peso.
Glitazonas	0,5-1,4%	<ol style="list-style-type: none"> 1. No producen hipoglucemia. 2. La pioglitazona mejora el perfil lipídico: disminuye los triglicéridos y aumenta el colesterol HDL. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento de peso. 2. Retención de líquidos y riesgo de insuficiencia cardíaca. 3. Riesgo de fracturas óseas en mujeres. 4. La seguridad cardiovascular (riesgo de IAM) de la rosiglitazona está siendo revisada por la AEMPS.
Homólogos del GLP-1	0,8-1%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida de peso. 2. Control preferente de la glucemia posprandial. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vía subcutánea, 1-2 inyecciones al día. 2. Efectos gastrointestinales frecuentes. 3. Seguridad a largo plazo no establecida. 4. Hipoglucemias en combinación con sulfonilureas.
Inhibidores del DPP-4	0,5-0,8%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neutros para el peso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seguridad a largo plazo no establecida.
Inhibidores de la α -glucosidasa	0,5-0,8%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neutros para el peso. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Efectos gastrointestinales frecuentes.

*Descenso de Hb A1c en monoterapia.

Por estos motivos, tanto la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)²⁰ consideran los antidiabéticos clásicos como tratamientos con buena evidencia demostrada —superior a la que existe respecto a los nuevos fármacos— y proponen la intervención terapéutica que se muestra en la tabla 3. Los tratamientos con menor evidencia deben reservarse para casos clínicos muy concretos en los que no puedan utilizarse los fármacos clásicos.

Tabla 3. Escalones terapéuticos de ADA/EASD para el control de la DM2 con tratamientos para los que existe una buena evidencia demostrada.²⁰

Primer escalón	Medidas higiénico-dietéticas + metformina en todos los pacientes
Segundo escalón (2 opciones)	Medidas higiénico-dietéticas + metformina + sulfonilureas
	Medidas higiénico-dietéticas + metformina + insulina basal
Tercer escalón	Medidas higiénico-dietéticas + metformina + insulinización intensiva

*M.^a de Lluch Bennàsar Matesanz, médica de familia
Gabinete Técnico de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca*

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones 2007.
<www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/estrategia_diabetes_sistema_nacional_salud.pdf> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ² Villa Alcázar, LF et al. MEDIMECUM. Guía de terapia farmacológica. 2010:93-105.
- ³ Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2010, vol. 14, n.º 36. <www.hta.ac.uk/fullmono/mon1436.pdf> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ⁴ Galán Bernardino JV, Palop Larrea V, Fortea Fuertes A, Espinosa Urbina R. Relación beneficio-riesgo de los nuevos antidiabéticos orales. Información Farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana 2010; Vol. II, n.º 6. <<http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/farmacia/pdf/terapeutico06.pdf>> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ⁵ Glitazonas en diabetes mellitus tipo 2. Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2006, vol. 14, n.º 3. Centro Vasco de Información de Medicamentos, Osakidteza.
<www.osanet.euskadi.net/contenidos/informacion/infac/eu_1223/adjuntos/infac_v14n3.pdf> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ⁶ Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention and Congestive Heart Failure: A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003;108:2941-8.
- ⁷ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massí-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective piolitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
- ⁸ Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care 2008; 31:845-51.
- ⁹ Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 365:2457-71.
- ¹⁰ Singh S, Locke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA 2007; 298:1189-95.

- ¹¹ Riesgo cardiaco asociado a la rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2007/08. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 24 de mayo de 2007.
- ¹² Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2008/2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 28 de enero de 2008.
- ¹³ Rosen CJ. Revisiting the rosiglitazone story- Lessons learned. *N Engl J Med* 2010;363;9:803-6.
- ¹⁴ Información sobre la evaluación en curso de la relación beneficio/riesgo de rosiglitazona. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2010/08. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 22 de julio de 2010.
- ¹⁵ Drucker DJ. Enhancing Incretin Action for the treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40.
- ¹⁶ Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. Incretin Mimetics and DPP-IV Inhibitors: New Paradigms for the treatment of Type 2 Diabetes. *J Am Board Fam Med* 2006;19:612-20.
- ¹⁷ Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ("gliptins") for type 2 diabetes mellitus. Rational Assessment of Drugs and Research, August 2008. National Prescribing Centre. <www.nps.org.au/__data/assets/pdf_file/0003/96501/Gliptins.pdf> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ¹⁸ Efectos adversos de los nuevos hipoglucemiantes. Butlletí de farmacovigilància de Catalunya. Vol. 7, n.º 3, mayo-junio de 2009. <www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir107/esbfvg032009.pdf> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ¹⁹ Campoamor Landín F. Exenatida en la diabetes mellitus tipo 2. Comisión de Evaluación de Medicamentos del Servicio de Salud de las Islas Baleares. Noviembre de 2008. <www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/Exenatida_largo.pdf> [Consulta: 29 agosto 2010].
- ²⁰ Nathan DM, Base JB, Davison MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.