

Profesión

José Ramón
García Soláns

Farmacéutico comunitario. Zaragoza

“**Viendo las evidencias de que la diabetes es una enfermedad vascular, hoy en día se exige a los nuevos fármacos que demuestren reducción de la morbimortalidad cardiovascular»**”

Seguridad vascular de los hipoglucemiantes

Ahora que está de moda luchar contra el contenido en azúcar (entre otras cosas) de los alimentos, voy a romper una lanza a favor de la glucosa: es necesaria, muy necesaria para nuestra vida. Nuestro cerebro, incluido el de algunos que lo maltratan con música demasiado alta, sustancias alucinógenas y alardes de escasez de cultura, necesita 140 g de glucosa diarios. Medido en bolsitas de bar de 7 g: 20 sobrecitos. Y sin esa glucosa, se para. Fin, *kaput*. Y otros órganos demandan 40 g adicionales. La glucosa es «buena».

Y como nadie es capaz de ingerir pautadamente esa cantidad de glucosa, incorporamos de serie un órgano que la fabrica: el hígado. Digo «pautadamente» porque no sirve con tomar de golpe toda la dosis, hay que mantener un suministro continuo al cerebro, así que delegamos en nuestras hormonas para que mantengan la producción. ¿Y de dónde la fabrica? Pues de cualquier caloría que encuentra por ahí. Casi todos los seres humanos que hoy caminamos por la superficie del planeta somos descendientes de los humanos que sobrevivieron a la última glaciación por tener el gen ahorrador. ¿Y ese gen cuál es? Pues uno que nos crea un síndrome de Diógenes con las calorías: «Ésta la guardo por si aca-



so, y ésta para luego, y ésta también la guardo por si hay otra glaciación, y ésta que no se escape...». Así le da la razón a Alexander Woollcott, un famoso crítico teatral estadounidense, en que todo lo que nos gusta es inmoral, ilegal o «engorda».

El encargado de «hacer algo» con esa glucosa es el páncreas. Secreta otra hormona, la insulina, que «internaliza» la glucosa en nuestro depósito natural: el tejido adiposo. El problema surge en esta época de bonanza calórica en la que ingerimos mucho más de lo que quemamos. Y el gen ahorrador se empeña en guardar los excedentes, para un «por si acaso». El tejido adiposo, tan tranquilo que estaba, se empieza a ver estresado, recibe más cantidad de sustancia de la que puede almacenar y empieza a comunicarlo liberando leptina y otras señales: adiponectina, resistina, activadores e inhibidores de plasminógeno (PAI-1) y TNF-alfa, entre otras. Son mensajes para el páncreas que, traducidos, dicen algo así como: «Detente, no puedo almacenar más». Al principio es en plan indirecta, un aviso suave de vez en cuando. Pero llega un momento en que ni el tejido adiposo puede expresar más adipocitos ni los existentes pueden crecer más: las señales se vuelven agónicas, el tejido adiposo se resiste a la acción de la insulina y empieza a liberar las proteínas antes citadas a mansalva, todo lo que puede... ¡Y es la guerra!, pues el efecto de varias de esas sustancias puede ser tóxico para el páncreas. ¿Y qué hace el páncreas ante la superabundancia de glucosa en sangre y los avisos «ya nada amistosos» que le envían los adipocitos? Pues lo único que sabe hacer: secretar más insulina a ver si aparta la glucosa de la sangre. En un obeso prediabético se podría detectar una elevación de la cantidad de insulina en sangre... si se hiciera la prueba de insulinemia.

Al final es el páncreas el que pierde: se agota su capacidad de sobrefabricar insulina y se ve envenenado por el factor de necrosis tumoral alfa y otros misiles lanzados por el tejido adiposo. Al resultado le llamamos «diabetes tipo 2».

Junto a la hiperglucemia¹ se producen una serie de factores de riesgo vascular: la propia hiperinsulinemia, hiperlipemia, aparición de proteínas glicadas, incremento de la proteína C reactiva, del TNF-alfa, colesterol LDL... Y todo ello conduce a que los diabéticos presenten de modo acelerado los pasos de la enfermedad vascular²:

- Disfunción endotelial precoz e inflamación.
- Reclutamiento de monocitos y formación de células espumosas.
- Desarrollo de estrías grasas.
- Formación de la placa ateromatosa.
- Trombos oclusivos (infarto de miocardio e ictus).
- ... ¿De verdad hay que ponerlo?

Como no parece que haya que explicar más o mejor por qué hay que tratar la diabetes, vamos a ver cómo se abordó su tratamiento.



“ Se está trabajando en encontrar nuevos fármacos, en mejorar lo existente, en separar el grano de la paja y en justificar la continuidad de los fármacos en uso”

A principios del siglo XX, aún con la influencia de Hahnemann, Kellogg y otros iluminados, hubo quien se puso a investigar en serio: en 1921, Banting y Best descubrieron la insulina. Por aquella época era muy popular el uso de un extracto de *Galega officinalis* en los pacientes diabéticos que, sin curar mucho, «algo hacía». No fue hasta 1955 cuando se sintetizó la carbutamida, primera sulfonilurea que «hacía lo correcto»: incrementar la secreción de insulina. En aquel momento era un gran avance, pero, si releemos el tercer párrafo de este artículo, veremos que la perspectiva histórica nos dice que no lo era. En 1961 se sintetiza la glibenclamida porque «hacía más que lo existente». Simple mejora incremental. En 1995 se autoriza la glimepirida por ser «más segura que las anteriores». Coetánea suya es la metformina, actual pilar de la farmacoterapia de la diabetes tipo 2, salida de estudios en profundidad de *Galega officinalis*. Viendo las evidencias de que la diabetes es una enfermedad vascular, hoy en día se exige a los nuevos fármacos que demuestren una reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Y en esos estudios estamos.

Además de evidenciar que existe un puesto de trabajo curioso en la industria farmacéutica («Buscador de nombre pegadizo para un estudio»), la figura 1 nos muestra que de verdad se está trabajando en encontrar nuevos fármacos, en mejorar lo existente, en separar el grano de la paja y en justificar la continuidad de los fármacos en uso.

Son estudios con todas las garantías: «n» elevada, duración importante...

Riesgos cardiovasculares por grupos de fármacos

A continuación vamos a repasar los riesgos cardiovasculares por grupos de fármacos.

Sulfonilureas (SU)

Vía de investigación agotada. Fármacos que se quedaron en el siglo XX. Deberían ser retirados (de hecho, ya no se introducen nuevos tratamientos).

Los riesgos cardiovasculares de las SU están demostrados³⁻⁵. Más aún, un metaanálisis demuestra que las SU incrementan la mortalidad cardiovascular⁶.

Metformina

Dada su antigüedad (y más posiblemente su escaso precio y la presencia de genéricos), ya no se hacen estudios específicos sobre metformina. Todo indica que es segura, aunque no mejora el riesgo cardiovascular. A pesar de todo, reducir el porcentaje de hemoglobina glucosilada y la glucemia ya supone una reducción del riesgo cardiovascular.

Meglitinidas

Vía de investigación tan cerrada como la de las SU. Escasez de estudios específicos por las mismas razones que con metformina. Repaglinida es segura y puede que mejore algo el riesgo cardiovascular.

Inhibidores de la alfa glucosidasa

¿Alguien sigue usándolos? ¡Pobre paciente! Por su escasa efectividad y sus incómodos efectos secundarios, están fuera de juego. No hay estudios propios sobre riesgo cardiovascular, pero la serie histórica nos dice que no influyen ni a favor ni en contra.

Tiazolidindionas (glitazonas)

Varios metaanálisis de estudios a largo plazo^{7,8} y un estudio específico sobre resultados cardiovasculares (RECORD study)⁹ sugieren que rosiglitazona puede incrementar el riesgo de episodios isquémicos cardíacos. En 2010, la EMA suspende la comercialización de rosiglitazona¹⁰.

Actualmente hay un estudio en marcha que compara el riesgo cardiovascular entre pioglitazona y las SU: el estudio TOSCA IT¹¹ (Creo que ese magnífico nombre, que

incluye hasta el país [Italia] en que se realiza, refuerza mi tesis del «trabajo más curioso en la industria farmacéutica»).

En general, podemos pensar que pioglitazona es segura.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i)

Sobre este grupo de fármacos sí se están llevando a cabo abundantes estudios orientados al riesgo cardiovascular. Ya terminados: EXAMINE (alogliptina), SAVOR-TIMI (saxagliptina) y TECOS (sitagliptina). Aún en desarrollo: CARMELINA y CAROLINA (ambos sobre linagliptina). Todos ellos concluyen que el tratamiento con esas moléculas no causa aumento del riesgo cardiovascular. Más en concreto, los evalúan como en «No inferioridad».



En enero de 2018 se han actualizado los “standars of medical care in diabetes”, a los que se han añadido nuevas recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2»

Análogos del GLP-1

Otros en los que aún invierten sus descubridores. Estudios ya completados: ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida) y SUSTAIN (semaglutida). Aún en marcha: FREEDOM y EXSCEL (exenatida), REWIND (dulaglutida) y HARMONY (albiglutida).

ELIXA demuestra no inferioridad de lixisenatida, pero LEADER y SUSTAIN confirman la superioridad de liraglutida y semaglutida, lo cual las convierte en las moléculas de elección.

A finales de 2018 se esperan los resultados del PIONEER 6 sobre el uso oral de semaglutida, el primer análogo de GLP-1 que no necesitará inyectarse. Cada vez caen más barreras en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Inhibidores del transportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2i)

Han sido los últimos en unirse al arsenal hipoglucemiante. Aún en desarrollo y con bastantes estudios recién completados: EMPA-REG (empagliflozina); en marcha: CANVAS y CANVAS R (canagliflozina), CREDENCE (canagliflozina), STELLA-LONG TERM (ipragliflozina), DECLARE TIMI (dapagliflozina), VERTIS (ertugliflozina)...

En la figura 1 se encuentran las fechas de inicio y finalización (a veces prevista) de los estudios, la *n* con la que se trabaja y el enlace para más información de cada uno, que puede encontrarse en el registro de ensayos clínicos de la

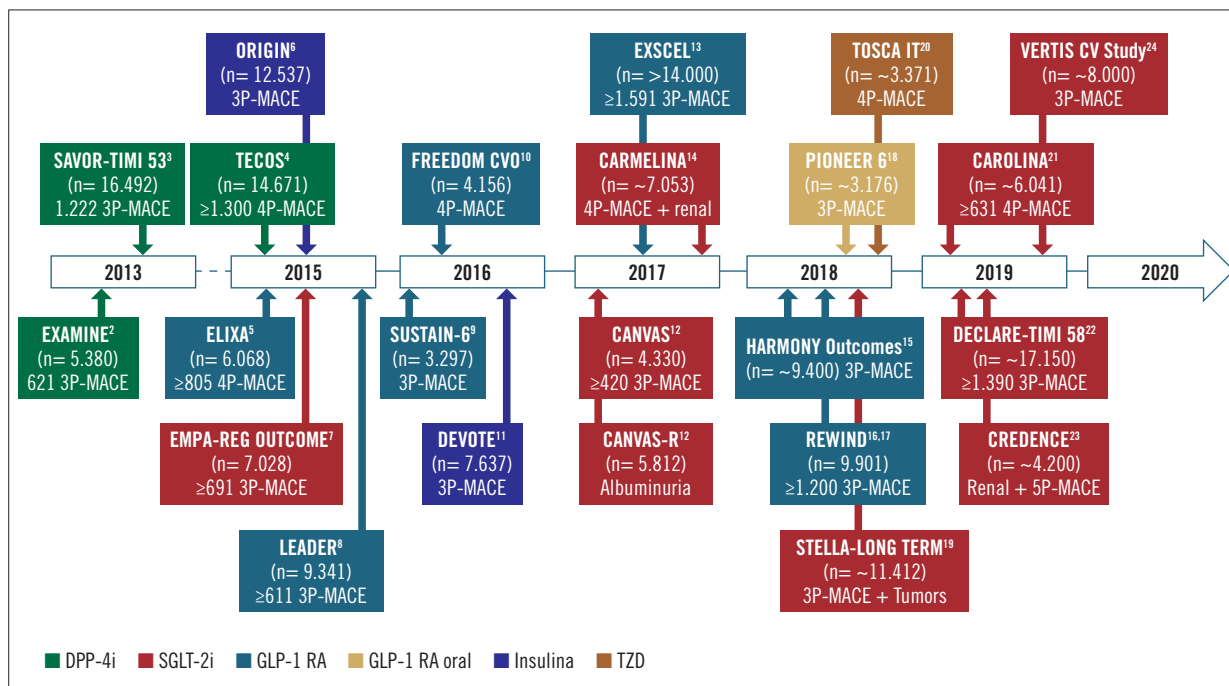


Figura 1. Ensayos de seguridad cardiovascular en fármacos antidiabéticos. Adaptado y actualizado de: Johansen. World J Diabetes 2015; 6: 1.092-1.096. DPP-4i: inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; GLP-1 RA: agonista del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; 3P-MACE: 3-puntos eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal); 4P-MACE: 4-puntos eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o angina inestable que requiere hospitalización); 5P-MACE: 5-puntos eventos cardiovasculares mayores (muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, intervención revascularizadora o angina inestable que requiere hospitalización); SGLT-2i: inhibidor del transportador de sodio-glucosa tipo 2; T2DM: diabetes mellitus tipo 2; TZD: tiazolidindiona.

Referencias figura:

1. Johansen OE. World J Diabetes. 2015; 6: 1.092-1.096. 2. White WB et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1.327-1.335. 3. Scirica BM et al. N Engl J Med. 2013; 369: 1.317-1.326. 4. Green JB et al. N Engl J Med. 2015; 373: 232-242 (updated: 373:586). 5. Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2015; 373: 2.247-2.257. 6. ORIGIN. N Engl J Med. 2012; 367: 319-328. 7. Zinman B et al. N Engl J Med. 2015; 373: 2.117-2.128. 8. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016; 375: 311-322. 9. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016; 375: 1.834-1.844. 10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01455896>. 11. Marso SP et al. N Engl J Med. 2017; Ahead of print. 12. Neal B et al. N Engl J Med. 2017; Ahead of print. 13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338>. 14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>. 15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465515>. 16. Gerstein HC et al. Diabetes Obes Metab. 2017; Ahead of print. 17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952>. 18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02692716>. 19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02479399>; 20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700856>. 21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>. 22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>. 23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>. 24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.

librería nacional de medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov>).

El EMPA-REG completado muestra una clara superioridad de empagliflozina respecto a otros fármacos antidiabéticos.

En enero de 2018 se han actualizado los «standars of medical care in diabetes», a los que se han añadido nuevas recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que reflejan los recientes datos de los estudios de seguridad cardiovascular (CVOTs: Cardio Vascular Outcome Trials), indicando que en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica debería comenzarse con el manejo del estilo de vida y metformina, y a continuación debería incorporarse un agente que se haya probado que reduce los eventos cardiovasculares y/o la mortalidad car-

diovascular tras considerar factores específicos del fármaco y del paciente¹². Actualmente, los fármacos comercializados que lo han demostrado son empagliflozina, liraglutida y semaglutida¹³.

Conclusiones. ¿Qué hemos aprendido?

- La glucosa es buena. Hasta el más descerebrado necesita 180 g diarios de glucosa.
- En la industria farmacéutica hay un puesto de trabajo muy peculiar que consiste en buscar nombres resultones a los estudios que patrocinan.
- La diabetes mellitus tipo 2 se considera también una enfermedad vascular, de modo que se están realizando ensayos orientados a valorar los resultados cardiovasculares de los fármacos disponibles (en inglés CVOTs: Cardio Vascular Outcomes Trials).

- Como resultado de esos estudios, en los diabéticos tipo 2 se recomienda (tras cambios en dieta y estilo de vida) el uso de metformina y uno de los fármacos positivos: empagliflozina y liraglutida. ●

Bibliografía

1. Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox? *Circulation*. 2002; 106(22): 2.760-2.763.
2. Rydén L, Mellin LG, Riddle MC, Probsfield J, Rosenstock J, Díaz R, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(40): 3.137-3.140.
3. Glimepirida [PI]. Bridgewater NJ: Sanofi, 2009. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s0211bl.pdf. [Último acceso: 21 de junio de 2016]
4. Tolbutamide [PI]. Morgantown, WV: Mylan Pharmaceuticals Inc, 2009. Disponible en: <http://www.drugs.com/pro/tolbutamide.html>. [Último acceso: 21 de junio de 2016]
5. Glipizide [PI]. Durham, NC: Accord Healthcare, 2013. Disponible en: <http://www.drugs.com/pro/glipizide.html>. [Último acceso: 21 de junio de 2016]
6. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(10): 938-953.
7. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356(24): 2.457-2.471.
8. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox R. Thiazolidinediones and cardiovascular risk - a question of balance. *Curr Cardiol Rev*. 2009; 5(3): 155-165.
9. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373(9.681): 2.125-2.135.
10. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf
11. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700856>.
12. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S73-S85. doi: 10.2337/dc18-S008.
13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf

Agradecimientos: a los servicios bibliográficos de los laboratorios Novo Nordisk y Lilly por facilitarme el acceso a artículos y presentaciones científicas.