

Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Domingo Orozco Beltrán

Médico de Familia,
Profesor de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Actualmente existe 8 familias diferentes de fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2): metformina, sulfonilureas (SU) y glinidas, pioglitazona, gliptinas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4), insulinas y, las más recientemente aparecidas, los inhibidores del cotransportador-2 de sodio y glucosa (iSGLT2) y los análogos del receptor del péptido glucagón-peptid-1 (arGLP1). Con la aparición de estas dos últimas familias terapéuticas, los antiguos paradigmas del tratamiento de la diabetes se han visto modificados y aparecen nuevos retos hasta ahora impensables de alcanzar, entre los que destacan los siguientes:

1) Ausencia de hipoglucemias. La hipoglucemia es consecuencia de los tratamientos y no de la enfermedad. Es una causa prevenible de morbilidad, mortalidad, incremento de costes, disminución de la productividad laboral y empeoramiento de la calidad de vida¹⁻³. Actualmente los iSGLT2 y los arGLP1 ofrecen la posibilidad de poder avanzar en doble o triple terapia sin aumentar el riesgo de hipoglucemias.

2) Prevención Cardiovascular. El objetivo del tratamiento hipoglucemiante de la diabetes era mejorar el control glucémico para reducir el riesgo de complicaciones principalmente microvasculares. Los nuevos fármacos como iSGLT2 o arGLP1, además de reducir la glucemia, han demostrado, por primera vez en la historia de la diabetes, prevenir los eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, abriendo un nuevo paradigma en el uso de antidiabéticos, el de la prevención cardiovascular.

3) Resultados percibidos por el paciente: reducción de peso. La triple meta⁴ recomienda que las intervenciones sanitarias deben valorar además de la eficacia o eficiencia los resultados percibidos por el paciente. Parece contradictorio prescribir fármacos que producen aumento de peso como SU, insulina o glitazonas, a pacientes con DM2, que en el 90 % de los casos padecen sobrepeso u obesidad. Los iSGLT2 o arGLP1, producen una reducción de peso que los pacientes perciben de forma muy positiva, lo que además facilita la adherencia terapéutica. En un estudio realizado en España y Portugal⁵, los pacientes valoraron como preferentes aquellos tratamientos que produjeran pérdida de peso, seguido por evitar hipoglucemias y los profesionales valoraron en primer lugar evitar hipoglucemias seguido por pérdida de peso y disminución del riesgo cardiovascular.

Indicaciones de uso de los iSGLT2

Se dispone en España de 3 principios activos: Empagli-

flozina, Canagliflozina y Dapagliflozina. Son fármacos que actúan a nivel del túbulo contorneado proximal inhibiendo la reabsorción de glucosa y favoreciendo un efecto diurético glucosúrico, con la consecuente eliminación calórica. Al ser un mecanismo independiente de la acción de la célula beta del páncreas, no producen hipoglucemias. Además, por la mayor eliminación de glucosa se favorece la pérdida de peso. Los estudios EMPAREG, con empagliflozina⁶, y CANVAS con canagliflozina⁷, han demostrado reducir un 14 % el objetivo compuesto o MACE de ingreso hospitalario por ictus no mortal o por cardiopatía isquémica no mortal o muerte de causa cardiovascular. El número de pacientes necesario a tratar es similar al de los estudios de ramipril o simvastatina. Además, tanto EMPAREG como CANVAS han demostrado un reducción de un 35 % (EMPAREG) - 40 % (CANVAS) en la progresión de enfermedad renal, por lo que tienen un claro efecto nefroprotector. Por tanto, estos fármacos cumplen con los principios generales antes expuestos de ausencia de hipoglucemias, reducción de peso y prevención cardiovascular.

El estudio DECLARE con dapagliflozina aún no ha publicado sus resultados, aunque se espera que lo haga en breve.

Pueden prescribirse en monoterapia en caso de intolerancia a metformina o en terapia combinada con cualquier fármaco antidiabético. Producen reducciones de HbA1c entre 0,7 y 1 % de forma mantenida a lo largo de 4 años, según diferentes metaanálisis, siendo más potentes que las sulfonilureas o los iDPP-4, y sin diferencias con respecto a metformina⁸. En combinación con metformina, los iSGLT2 frente a sulfonilureas o iDPP-4 han demostrado una mayor eficacia glucémica⁹. Los iSGLT2 tienen además un efecto hipotensor.

Deben usarse con precaución en pacientes con infecciones del tracto urinario (ITUs) de repetición o candidiasis previas. No deberían utilizarse en asociación con diuréticos de asa por la posibilidad de producir depleción de volumen e hipotensión, especialmente en pacientes mayores. Aunque el riesgo de fracturas es bajo, deberían usarse con precaución en pacientes con antecedentes de osteoporosis o de fracturas osteoporóticas o caídas de repetición. Deberían también evitarse en pacientes con riesgo de amputaciones (amputaciones previas, vasculopatía periférica). No se recomienda su uso si el FG es menor de 60 ml/min (empagliflozina) o pudiendo man-

tenerse (canagliflozina o dapagliflozina) su uso entre 45 y 60 ml/min y retirándola si el FG es < 45 ml/min. El motivo de esta limitación no es por efectos adversos sino por menor eficacia del fármaco, dado que su mecanismo de acción es renal.

El precio es similar al de los iDPP4.

En cuanto a las recomendaciones de las guías, la última guía, publicada en octubre de 2018, de la asociaciones americana y europea de diabetes (ADA / EASD)¹⁰ recomienda, de forma preferente, el uso de iSGLT2 en terapia combinada con metformina en pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) o renal, priorizando el uso de empagliflozina o canagliflozina. También los recomienda frente a otras opciones si la prioridad en el paciente es la pérdida de peso. El grupo de diabetes de semFyC los recomienda tras metformina en pacientes en prevención secundaria CV o con albuminuria y/o en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Indicaciones de uso de los arGLP1

En España se dispone de 5 principios activos: Los arGLP1 de acción corta (Lixisenatida y Exenatida) y los de acción larga (Liraglutida, Dulaglutida y Exenatida-LAR). Los primeros tienen más efecto sobre la glucemia postprandial y los segundos sobre la basal. El GLP1 es una péptido secretado principalmente en el intestino, aunque también en otros órganos, que estimula la producción de insulina por la célula beta pancreática tras la ingesta, pero a la vez inhibe la producción de glucagón por la célula alfa, inhibiendo la gluconeogénesis hepática. Este estímulo de liberación de insulina es dependiente de la ingesta, por lo que no producen hipoglucemias. Además de su acción pancreática, tienen un efecto inhibitor del apetito y de enlentecimiento del vaciado gástrico, lo que facilita la pérdida de peso considerable que estos fármacos aportan. El GLP1, junto con otros péptidos como el GIP, constituyen las hormonas denominadas incretinas. Estas hormonas están disminuidas en las personas con diabetes.

Los arGLP1 son péptidos que por su gran tamaño, al igual que la insulina, no pueden emplearse por vía oral y se administran inyectados por vía subcutánea. Liraglutida y Lixisenatida se utilizan una vez al día, mientras que Exenatida LAR y Dulaglutida se administran una vez por semana y Exenatida dos veces al día.

El estudio LEADER con liraglutida ha demostrado reducir un 13 % el objetivo compuesto o MACE de ingreso hospitalario por ictus no mortal o por cardiopatía isquémica no mortal o muerte de causa cardiovascular. Además, Liraglutida ha demostrado también una reducción de un 22 % en la progresión de enfermedad renal, por lo que tienen un claro efecto nefroprotector. El estudio EXSCEL con exenatida no obtuvo resultados significativos ni en la prevención CV (reducción del 9%) ni en la enfermedad renal (reducción del 10%). El estudio REWIND de pre-

vención CV, con Dulaglutida semanal, está en fase de finalización y podremos conocer los resultados el próximo año. Por tanto, estos fármacos cumplen también con los principios generales antes expuestos de ausencia de hipoglucemias, reducción de peso y prevención cardiovascular.

Son hipoglucemiantes muy potentes, reduciendo la HbA1c, tanto o más que la insulina, en torno a 1-1,5%. Además, reducen la presión arterial y pueden mejorar el perfil lipídico.

Se pueden prescribir en monoterapia en caso de intolerancia a metformina o en terapia combinada con cualquier fármaco antidiabético, excepto con iDPP4, al compartir mecanismo de acción. Pero son fármacos que requieren visado y solo se autoriza su utilización en pacientes con diabetes y obesidad (IMC > 30 Kg/m²).

En cuanto a los efectos adversos, el más frecuente, al igual que con metformina, son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Suelen ser autolimitados en el tiempo y desaparecen en pocas semanas. En cualquier caso, para minimizarlo es conveniente comenzar el tratamiento con dosis bajas y posteriormente intensificar. Los de acción corta, al tener más efecto sobre el vaciado gástrico, suelen tener más efectos adversos que los de acción larga. Los arGLP1 no tienen limitación de uso en pacientes con FG bajos, aunque, según ficha técnica, debiera retirarse si el FG es < 30 ml/min. El precio es mayor que los iSGLT2. Precisa de visado y por temas administrativos, que no científicos, se puede prescribir solo en pacientes con obesidad (IMC > 30 Kg/m²).

La guía ADA / EASD¹⁰ recomienda de forma preferente el uso de arGLP1 en terapia combinada con metformina, en pacientes con enfermedad CV o renal, priorizando el uso de liraglutida. También los recomienda frente a otras opciones si la prioridad en el paciente es la pérdida de peso. El grupo de diabetes de semFyC los recomienda tras metformina en pacientes en prevención secundaria CV o con albuminuria y/o en pacientes con obesidad.

En comparación con los iSGLT2, los arGLP1 tienen el inconveniente de un mayor precio, precisar visado y ser inyectables, pero cuentan con la ventaja de una mayor potencia de reducción de HbA1c y una mayor pérdida de peso. Ambos tienen beneficios de reducción de eventos CV y de no producir hipoglucemias. También es posible asociar ambos grupos, siendo una buena combinación con o sin metformina.

Otra opción muy interesante de uso de estos fármacos es como alternativa a la insulinización en pacientes obesos. La insulina produce aumento de peso, tiene riesgo de hipoglucemia, precisa de la prescripción de tiras reactivas para valorar la glucemia capilar y no tiene evidencias de prevención CV frente a un arGLP1, que reduce el peso del paciente, no produce hipoglucemias, no precisa tiras

reactivas, tiene un coste aproximado, no precisa de ajustes de dosis por el paciente, no precisa de tiempo de enfermería, que suele necesitar la insulina, y tiene evidencias de reducción de eventos CV.

En cuanto a la prevención CV con los iSGLT2 o arGLP1, cabe destacar la dificultad de conseguir resultados positivos, dado que la mayoría de pacientes ya recibían tratamientos preventivos (IECAs 80 %; BetaBloqueantes 60 %, diuréticos 40 %; estatinas 77 %; aspirina 80 %) y presentaban diabetes de avanzada evolución (48 % tratados con insulina).

En conclusión, los iSGLT2 y los arGLP1 han supuesto una revolución en el tratamiento de la diabetes que redundará en un claro beneficio para los pacientes y para su calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>.
2. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.
3. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-22.
4. Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The Triple Aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(3):759-769.
5. Morillas C, Feliciano R, Catalina PF, Ponte C, Botella M, Rodrigues J, Esmatjes E, Lafita J, Lizán L, Llorente I, Morales C, Navarro-Pérez J, Orozco-Beltrán D, Paz S, Ramírez de Arellano A, Cardoso C, Tribaldos Causadias M. Patients' and physicians' preferences for type 2 diabetes mellitus treatments in Spain and Portugal: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Oct 14;9:1443-58.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2117-28.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2017 Jun 13];NEJMoa1611925. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>.
8. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Grøndahl MF, Christensen MB, Knop FK, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Barrengo NC, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 11 [cited 2018 May 3]; 11(11):e0166125. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0166125>.
9. Li J, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(27):e7201.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WM, Mathieu CH, Mingrone G, P, Tsapas A, Wexler DJ and Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2018/09/27/dci18-0033>



Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).