

## Eficacia y efectos adversos de los antidiabéticos orales

Arturo Zárate\*, Sergio Islas y Renata Saucedo

Unidades de Investigación Científica de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, y de Enfermedades Metabólicas, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

### Resumen

*Los antidiabéticos orales se usan desde principios de 1950, pero todavía no se ha logrado definir su efecto terapéutico a largo plazo en la diabetes de tipo 2 ni la capacidad para prevenir las complicaciones sobre el aparato cardiovascular. Aún se ignora cuál es el medicamento óptimo y la asociación con otros agentes para evitar el progreso de la enfermedad y su efecto tardío.*

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes. Antidiabéticos orales. Efectos adversos.

### Abstract

*The management of type 2 diabetes is still a challenge and a conundrum for treatment intensity and choice of pharmaceutical agent. There is also uncertainty about possible cardiovascular adverse effects. (Gac Med Mex. 2014;150:5-7)*

**Corresponding autor:** Arturo Zárate, zaratre@att.net.mx

**KEY WORDS:** Diabetes. Oral antidiabetics. Adverse effects.

## Editorial y perspectiva

El uso de hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina, ahora denominada de tipo 2, era considerado la primera línea de tratamiento antidiabético; sin embargo, periódicamente se discute su inocuidad y eficacia para evitar el principal problema adverso que consiste en el daño cardiovascular que se presenta a largo plazo y constituye, en general, la causa de muerte del diabético<sup>1,2</sup>. Durante un largo periodo se han utilizado esencialmente sulfonilureas, biguanidas y recientemente otros fármacos que no se definen como hipoglucemiantes sino simplemente como antidiabéticos, entre ellos las glitazonas y las gliptinas<sup>3</sup>. Los agentes más utilizados han sido las sulfonilureas,

como tolbutamida, clorpropamida y, más adelante, glicazida y glimepirida como preferidas. En esa misma época se encontró que las biguanidas mejoraban el manejo de la diabetes, aparentemente sin inducir la secreción de insulina, pero atenuaban la producción de glucosa en el hígado. Las biguanidas se retiraron pronto de la farmacopea por una aparente asociación con el riesgo de inducir acidosis láctica, aunque en Europa y en México se continuaron usando y se descubrió que no producían episodios peligrosos de hipoglicemia ni afectaban al peso corporal.

De pronto y de manera sorprendente, a principios de la década de 1970 apareció el resultado del estudio que se había realizado en las Universidades de Minnesota y Maryland, denominado análisis del *University Group Diabetes Program*, que provocó una conmoción en el mundo de la diabetología y fue motivo de múltiples discusiones internacionales, ya que, en lugar de elogiar el beneficio de las sulfonilureas, se dudaba de su inocuidad.

Después del paso de la tempestad académica, aparecieron la nuevas sulfonilureas y, como biguanida, metformina, para convertirse en la primera línea de la

### Correspondencia:

\*Arturo Zárate

E-mail: zaratre@att.net.mx

terapéutica antidiabética. Aunque este esquema parecía benéfico, con el tiempo se demostró que era necesario encontrar otras opciones ya que se presentaban fallas secundarias y era imposible evitar las complicaciones cardiovasculares. Como suele ser habitual en los asuntos científicos, particularmente en los médicos, la historia se repite y desde hace cerca de dos años se vuelve a cuestionar el uso de los antidiabéticos orales al analizar los recientes informes epidemiológicos que señalan el riesgo de accidentes vasculares y la ocurrencia de muerte<sup>4</sup>. Además, se ha censurado la rapidez en la aprobación oficial de los nuevos agentes farmacológicos. La crisis se ha presentado en el último congreso de la *European Association for the Study of Diabetes*, celebrado en Barcelona<sup>5</sup>.

## Antidiabéticos actuales

El descubrimiento de las tiazolidinedionas marcó un avance importante en el enfoque terapéutico de la diabetes, ya que, sin considerarse hipoglucemiantes tradicionales, mejoraban el metabolismo celular de la glucosa y paralelamente de las grasas. Primero llegó la familia de las glitazonas, después siguieron rosiglitazona y, más adelante, pioglitazona. Sin embargo, su futuro terapéutico ha sido ya empañado por los juicios fuertemente oscurecidos por la moda de la exigencia de la seguridad sanitaria, en la que se sospecha que tiene cierta influencia la comercialización y competencia farmacéutica, aunque las decisiones oficiales de seguridad se basan en estudios aparentemente de confianza, como los metaanálisis y las pruebas clínicas controladas, que han sido cada vez más señaladas por su inseguridad e inconsistencia<sup>6,7</sup>. Glitazona ya salió del mercado por asociarse con edema y riesgo cardiovascular, así como por un incremento en la lipoproteína de baja densidad, pero las otras siguen en un estado de vigilancia para asegurar su seguridad. Otro problema de los estudios sobre los nuevos medicamentos está relacionado con el tan de moda nivel circulatorio de la hemoglobina glicada, un marcador bioquímico para evaluar la efectividad del tratamiento, que tiene el inconveniente de que no se ha probado de manera incuestionable el valor que se le atribuye. Hasta ahora, sólo se admite, con reservas, el uso de rosiglitazona y pioglitazona, asociadas o no con metformina, cuya acción terapéutica esencial consiste en oponerse a la producción hepática de glucosa<sup>8</sup>. Resulta irónico que en la década de 1970 las biguanidas fueran excluidas de la terapéutica antidiabética por la *Food and Drug Administration* (FDA), autoridad

de salud en EE.UU., por considerar que provocaban efectos adversos, y ahora sean el fármaco de primera opción (solas o combinadas con una sulfonilurea, que puede ser gliburida o glipizida) para el manejo de la diabetes de tipo 2. Son los antidiabéticos orales de mayor popularidad médica y comercial tanto en nuestro país como en otros.

Las gliptinas han pasado a ocupar el lugar estelar del tratamiento antidiabético porque no afectan al peso corporal, están desprovistas de efecto hipoglucemante y se pueden combinar con cualquier otro fármaco usado actualmente. Gliptina se define como un fármaco que reproduce el efecto metabólico de una hormona natural de origen intestinal secretada en respuesta a la ingestión de alimentos, el *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), que induce la secreción de insulina y simultáneamente inhibe la de glucagón; además, retarda el vaciamiento gástrico y, actuando sobre el cerebro, origina saciedad. La GLP-1 es degradada rápidamente en la circulación por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), por lo que se logró obtener de manera sintética un bloqueador enzimático para prolongar el efecto biológico. Se cuenta con dos presentaciones farmacológicas orales de estos bloqueadores (saxagliptina, vildagliptina, sitagliptina y alogliptina), que se pueden usar como monoterapia y/o combinarse con metformina para incrementar el efecto antidiabético. Las gliptinas tienen un costo elevado, y se desconoce si pueden causar efectos adversos tardíos, por lo que se requiere que pase más tiempo de evaluación, aunque hasta ahora no se ha demostrado que puedan afectar a la ocurrencia de accidentes cardiovasculares ni que los eviten<sup>9</sup>.

Llama la atención, y es preocupante, que se repita la historia al renacer el acontecimiento que hace unos 40 años originó el «estudio universitario», que hizo sonar la alarma del peligro de usar sulfonilureas por el riesgo de incrementar los episodios y fue motivo de numerosas discusiones y controversias acerca de los antidiabéticos orales. Reportes científicos británicos han mostrado que, en miles de diabéticos analizados entre 2000 y 2012, hubo un mayor riesgo de mortalidad, que alcanzó el 58%, con el uso tanto de sulfonilureas como de metformina; en consecuencia, considerar que no es apropiado usarlos como el primer frente contra la diabetes. En la reciente reunión de la *European Association for the Study of Diabetes* se informó de que en 33,983 pacientes que fueron tratados inicialmente con una sulfonilurea y metformina hubo una tasa de 16.9 muertes/1,000 usuarios/año debido a una causa cardiovascular; en contraste, en 7,864 dia-

béticos que recibieron el inhibidor de DPP-4 acompañado de metformina la tasa fue de 7.3 muertes/1,000 pacientes/año. También llamó la atención que la monoterapia con metformina mostrase una cifra de 13.6 muertes en comparación con la ocurrencia de 44.6 muertes en diabéticos con sulfonilureas como monoterapia. En conclusión, se estimó que el riesgo de mortalidad usando sólo una sulfonilurea se incrementaba en un 58%. Se puede anticipar que todos estos datos, aunque son preliminares, tendrán un enorme impacto en el manejo clínico de la diabetes de tipo 2, así como en los programas oficiales de atención a la salud.

## Epígrama

«Aquellos que no recuerdan el pasado están condenados a repetirlo».

Jorge Ruiz de Santayana (1863-1952).

## Declaración de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés que pueda considerarse de imparcialidad para este editorial. Esta revisión no recibe ningún financiamiento público o comercial.

## Agradecimiento

Se reconoce el apoyo académico del IMSS y CONACYT a los investigadores profesionales de la institución, en cuanto a tiempo y recursos materiales para la elaboración del artículo.

## Bibliografía

1. Lebovitz HE. Keeping tabs on oral agents. *Diabetes Care*. 1988;11: 598-9.
2. Hemmingsen B, Lund SS, Wetterslev J, Vaag A. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:1-9.
3. Zárate A, Basurto L, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48:293-6.
4. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364: 818-28.
5. European Association for the Study of Diabetes Congress 2013 Barcelona. [Internet] Disponible en: [www.diabetes-symposium.org](http://www.diabetes-symposium.org).
6. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
7. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
8. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The cardiovascular safety of diabetes drugs-insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med*. 2013; 369:1285-7.
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.