

NUEVAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN DIABETES

En estos momentos se encuentran a disposición de la población más de 10 grupos terapéuticos destinados al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Hasta hace muy pocos años, las drogas disponibles correspondían a muy pocas sustancias químicas, tales como las sulfonilureas y biguanidas, que aún permanecen dentro del arsenal terapéutico del médico.

El notable incremento de estos medios terapéuticos se encuentra en relación directa con la llamada "explosión demográfica" de la diabetes que evidencia el aumento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad con tasas que alcanzan el 10% de la población general y más del 20% en los sectores de más de 60 años de edad.

Como se sabe, la diabetes no es una enfermedad inocua y su presencia se liga íntimamente a sus complicaciones específicas y a las primeras causas de mortalidad, tales como las patologías cardiovasculares.

Estos factores -la alta prevalencia de la enfermedad y la historia natural de la misma- han sido el motor primordial para que las autoridades sanitarias y la industria farmacéutica traten de encontrar medidas útiles para la prevención y el tratamiento de esta patología.

La Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos y la European Medicine Agency (EMA) en Europa, son las dos instituciones que tienen mayor relevancia en la aprobación y el seguimiento posterior de los medicamentos que salen para su uso público.

A pesar de constituir notables instituciones y el cuidado que se pone para la aprobación de las nuevas medidas, en ocasiones, sorprende la aparición de efectos secundarios no previstos, los cuales, en muchos casos, determinan la suspensión de la aprobación del producto o el agregado de precauciones para su uso.

Un hecho reciente es el descubrimiento de las alteraciones metabólicas que pueden provocar los edulcorantes artificiales, algunos de prolongado uso y otros de reciente aprobación, como la sucralosa; los estudios de Yanina Pepino, en la Universidad de Washington, señalan este hecho.

Si bien no se trata de medicamentos, se los utiliza en gran escala para disminuir el valor calórico

de la dieta, en el caso del tratamiento de la obesidad, o para evitar la hiperglucemia en las personas con diabetes.

¿Cómo es posible que este tipo de sustancias no hayan sido investigadas con anterioridad en el sentido de sus efectos sobre el metabolismo?

Se debe tener presente, además, que toda sustancia que se emplee para el tratamiento de la diabetes será utilizada por el paciente durante mucho tiempo, por lo cual se debería ser muy estricto en el trámite de su aprobación.

Otro grupo terapéutico que genera cierta preocupación es el vinculado con las incretinas, bien análogos de la GLP-1 o inhibidores de la DPP-4.

El Dr. Peter C. Butler, Jefe de la División de Endocrinología de la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), al estudiar la sitagliptina en ratas encontró cambios celulares en el páncreas que podrían evolucionar hacia el cáncer de ese órgano. El hallazgo condujo a una serie de opiniones a favor o en contra. El prospecto del envase de este grupo de productos advierte sobre el riesgo de pancreatitis.

Las ventas anuales de la sitagliptina alcanzan los 9.000 millones de dólares, y su combinación con metformina a 5.700 millones. En la actualidad, en Estados Unidos, cursan 43 juicios que responsabilizan a la sitagliptina por la aparición de cáncer pancreático.

En cuanto al análogo de la GLP-1, la exenatida, existen 575 juicios por daños presuntamente provocados por la droga, mayoritariamente pancreatitis.

Dos instituciones americanas, la Public Citizen y el Institute for Safe Medication Practices, han solicitado el retiro del mercado de alguno de estos productos. Existen opiniones en el sentido de que las evidencias son débiles por lo cual se presume que la FDA no ejecutará una acción al respecto.

Por su parte, la American Diabetes Association ha solicitado a las compañías involucradas en el desarrollo y comercialización de estas drogas que los estudios sean analizados por revisores independientes para llegar a una conclusión de si son responsables de contribuir a la aparición de pancreatitis o cáncer.

Las glitazonas son otro de los grupos que ha presentado riesgos con su empleo. La primera droga de esta familia, la troglitazona, debió ser retirada

del mercado por sus efectos deletéreos sobre la función hepática.

Con posterioridad se aprobaron otros dos productos: la rosiglitazona y pioglitazona. Con respecto a la primera, la rosiglitazona, sus efectos secundarios cardiovasculares determinaron que la FDA en 2010 pusiera precauciones muy restrictivas para su uso, permitiendo sólo que la empleen los pacientes que la estaban tomando sin riesgo o aquellos que no puedan ser tratados con otros medios terapéuticos.

Hace poco en una reunión del FDA'S Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, con opiniones encontradas, se recomendó que se dulcificuen las precauciones establecidas.

La rosiglitazona tiene efectos cardiovasculares, retención de líquidos y generación de insuficiencia cardíaca, mayores que el otro componente del grupo: la pioglitazona. Pero a esta última se le comprobó una acción favorecedora del cáncer de vejiga.

La rosiglitazona fue prohibida en la India aunque se levantó luego su prohibición.

El Dr. Marvin A. Konstam, de la Tuft University, Miembro del Comité, señaló un hecho de suma importancia para el ejercicio profesional al opinar que es necesario quitar el peso de la decisión de prescribir estas drogas al médico que está así obligado a interpretar todos los datos, con la responsabilidad inherente.

En los últimos tiempos, la FDA ha aprobado una nueva droga, la canagliflozina, perteneciente al grupo de inhibidores de la SGLT2, con el discutible objetivo terapéutico de evitar la reabsorción de la glucosa en los túbulos renales. Otra droga de este grupo es la dapagliflozina, aprobada por la European Medicine Agency.

La sustancia originaria de estos productos es la florizina, aislada del manzano, por químicos franceses en 1835. El efecto secundario más frecuente observado es la infección urinaria y la micosis vulvovaginal.

La FDA encontró un aumento de la incidencia de cáncer de vejiga y de mama en estudios clínicos por lo cual el Comité de Endocrinología votó en contra de su aprobación.

La canagliflozina fue estudiada por la FDA; se evidenció un ligero aumento de los episodios de hipoglucemia y la aparición de candidiasis vulvovaginal y de infección urinaria. La droga produjo también hipotensión sistólica y diastólica, y aumento del colesterol HDL, del potasio y magnesio.

El Comité de Endocrinología recomendó la conti-

nuación del estudio CANVAS acerca de los posibles efectos cardiovasculares del medicamento. Los resultados de este ensayo estarán listos en 2015.

La FDA solicitó, además, cinco estudios de postmarketing para investigar la posibilidad de aparición de cáncer, pancreatitis y otros efectos, vgr seguridad ósea y utilización en pediatría.

Existen varias drogas de este grupo en desarrollo farmacológico.

La insulina es un factor de crecimiento y de ahí su posible poder mitogénico. Algunos análogos aumentaron esta propiedad y su desarrollo fue detenido.

La alta prevalencia y la gravedad de la diabetes estimulan la investigación de nuevos medios de tratamiento. Pareciera que, en algunos casos, las instituciones encargadas de su evaluación y aprobación no cumplen su cometido de manera perfecta. El médico, entretanto, es el responsable de la prescripción y de las consecuencias de la misma, por lo cual debe extremar el cuidado en la evaluación y el beneficio probable de los nuevos medicamentos.

Dr. Manuel Martí

Profesor Emérito de Medicina Interna, UBA

Miembro Titular de la H. Academia Nacional de Medicina

BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. American Diabetes Association Calls for independent review of incretin therapy. ADA, Alexandria. VA. June 10, 2013.
- Andrianesis V, Doupis J. The role of Kidney in glucose homeostasis. SGLT 2 Inhibitors, a new approach in Diabetes treatment. *Expert Rev. Clin. Pharmacol* 2013; 6: 519-539.
- Gorboulev V, Schürmanns A, Vallon V. et al. Nat-Glucose-Co-transporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion/ *Diabetes* 2012; 61: 187-196.
- Abbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2008, 62: 1279-1284.
- Nainggolan L. Fungal Infections with new Diabetes drugs "Manageable" Jul 03, 2013 *Medscape Medical News*. www.medscape.com.
- Pollack A. A lone voice raises alarms on lucrative diabetes drugs. *The New York times*, May 30, 2013.
- Tucker ME. Experts Express Mixed thoughts on Canagliflozin Approval. April 18, 2013. *Medscape Medical News*. www.medscape.com.
- Tucker ME. Rosiglitazone restrictions should be eased, FDA panel ayn. Jul 06, 2013 *Medscape Medical News*. www.medscape.com.
- Vick H, Diedrich DF, Baumann K. Reevaluation of renal tubular glucose transport inhibition by phlorizin analogs. *Am J. Physiol.* 1973; 224: 552-557.
- Yanina Pepino M, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S. *Diabetes Care* published ahead of print April 30, 2013.