

Módulo 8

ENTREVISTA 2

- METFORMINA
- TIAZOLIDINEDIONAS
- SULFONILUREAS



Entrevista 2

METFORMINA

THIAZOLIDINEDIONES (GLITAZONAS)

SULFONILUREAS

- Entrevistador:
Sebastián Obregón
- Entrevistados:
Ana Di Leva
Martín Koretzky

La metformina es la única representante del grupo de las biguanidas en el mercado, ya que la fenformina y buformina fueron retiradas por el riesgo elevado de desarrollar acidosis láctica. Constituye por sí misma la base del tratamiento para la diabetes tipo 2 dado que mantiene su acción efectiva como monodroga, o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes orales e insulina. Este fármaco ha cumplido 50 años desde el inicio de su utilización junto con la insulina y las sulfonilureas, pero recién en el año 1998 cuando se publicaron los datos del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) se demostró que en la rama de tratamiento con metformina disminuyó un 32% el riesgo de cualquier punto final relacionado con DM 2 ($p: 0.00023$), disminución del 42% de muerte por DM2 ($p: 0.0017$), 36% de disminución de muerte por cualquier causa ($p: 0.011$) y disminución del 39% de infarto agudo de miocardio ($p: 0.01$). Desde entonces la metformina constituye la base del tratamiento de la diabetes tipo 2, siendo un fármaco de primera elección tanto en pacientes obesos/sobrepeso como con normopeso.

Sebastián O. ¿Cómo funciona la Metformina? ¿Cuál es el mecanismo de acción?

Ana DL. El mecanismo de acción de la metformina no involucra a las células beta del páncreas por lo cual no produce hipoglucemia. Su acción se produce a través de su efecto en el hígado disminuyendo la gluconeogénesis, a nivel muscular donde aumenta el clearance periférico de glucosa y en el intestino delgado donde incrementa la liberación de GLP1. Todos actuando en forma conjunta producen disminución de la glucemia.

Sebastián O. ¿Cuál es la efectividad de la Metformina?

Ana DL. Su acción provoca un descenso de la HbA1C de 1,5-2 %, con un menor incremento de peso en comparación con sulfonilureas, glitazonas o insulina.

Sebastián O. ¿Cómo deberíamos iniciar un tratamiento con Metformina?

Ana DL. Se debe comenzar el tratamiento con una dosis de 500 a 850 mg al día, administrado con la comida principal, para disminuir los efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada una o 2 semanas hasta un máximo de 2 o 3 comprimidos según la respuesta clínica, ya que ésta es dependiente de la dosis. El 85% de los pacientes consigue la máxima reducción de HbA1c (2%) con dosis de 2.000 mg. Dosis mayores no han producido mayores cambios en los valores de HbA1c.

Sebastián O. ¿Cuáles son los efectos adversos de la Metformina?

Ana DL. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, son dosis dependiente, autolimitados y transitorios. Al inicio del tratamiento este efecto adverso ocurre en el 14%, pero solo en el 4% de los pacientes es necesario discontinuar la dosis. El déficit de absorción de vitaminas como B12 y el ácido fólico se observa en un 30% de los pacientes, raramente causa anemia, y sus niveles



plasmáticos deben ser determinados anualmente en pacientes con uso crónico. El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica, lo que provoca su contraindicación en la insuficiencia renal o cardíaca, y en otras situaciones que predisponen a ella. Su incidencia se estima en unos 3 casos por cada 100.000 pacientes/año. Prácticamente todos los casos se han dado en individuos con insuficiencia renal y en situaciones de hipoxemia como el shock, situación en que la mortalidad puede alcanzar un 50%.

Sebastián O. ¿En cuáles pacientes debemos ser precavidos, y en cuáles está contraindicada la administración de Metformina?

Ana DL. Con respecto a las precauciones y contraindicaciones de la Metformina, sobre todo se evaluará la prescripción en las personas con disfunción renal, según el grado de severidad. En pacientes con tasa de filtrado glomerular de 30 a 45 ml/min se debe valorar la relación riesgo/ beneficio; y en aquellos con tasa menor de 30 ml/min está contraindicada. Se recomienda la valoración de la tasa de filtrado glomerular 1 vez al año, y más frecuentemente en ancianos. Pacientes con hepatopatías, con antecedentes de acidosis láctica de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca (grado III/IV NYHA), neumopatía

hipóxica crónica, e ingesta excesiva de alcohol no deben recibirla. También es necesario interrumpir temporalmente el uso del fármaco antes de administrar medios de contraste iodado por vía endovenosa (el mismo día) y antes de cualquier procedimiento quirúrgico mayor (48 horas). No debe administrarse nuevamente el medicamento antes de 48 horas después de practicar tales procedimientos y hasta que la función renal sea normal.

Sebastián O. ¿Y respecto a la indicación de las llamadas “glitazonas” como Pioglitazona y Rosiglitazona?

Ana DL. Son hipoglucemiantes orales de la familia de las tiazolidinedionas (TZD), junto con la troglitazona, esta última retirada del mercado hacia principios del 2000 por su toxicidad hepática.

Sebastián O. ¿Cuál es el mecanismo de acción?

Ana DL. Su mecanismo de acción es su unión como ligando sintético al receptor intracelular gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), que activa varios genes que promueven las acciones de la insulina. Por esto ha sido nombrado como un insulino-sensibilizador, fundamentalmente a nivel del tejido adiposo, muscular y hepático, por lo que genera un aumento de la tasa de utilización de la glucosa dependiente de la insulina y una

disminución de la producción hepática de glucosa. Este grupo de fármacos se une a los receptores intracelulares PPAR γ y mediante procesos de transcripción provocan la síntesis de GLUT1 y GLUT4 que promueven el clearance de glucosa del torrente sanguíneo mejorando de esta forma los niveles de glucosa plasmática.

Los PPAR γ se encuentran en tejido adiposo, células beta del páncreas, células endoteliales, macrófagos y en el sistema nervioso central. Los PPAR α (PPAR alfa) están expresados en hígado, corazón, músculo esquelético y pared vascular. La Rosiglitazona es un agonista puro PPAR γ , mientras que la pioglitazona también tiene efecto sobre los PPAR α . Estas diferencias podrían ser la causa de los efectos distintos que tienen estos agentes sobre los lípidos, y consecuencias en la enfermedad isquémica cardíaca.

Sebastián O. ¿Cuál es el efecto farmacológico clínico de las glitazonas?

Ana DL. El efecto de las TZD es la captación de glucosa y su utilización en los órganos periféricos, la producción hepática de glucosa, la lipólisis y la adipogénesis, pero con disminución de marcadores inflamatorios como la interleuquina 6.

Sebastián O. ¿Y en cuanto a la farmacocinética y eficacia?

Ana DL. Con respecto a su farmacocinética, hay que decir que se absorben bien por boca, a los 30 minutos ya se halla en plasma y su concentración es máxima a las 2 horas, aunque si se ingiere junto con los alimentos su pico máximo es a las 4 horas. La vida media farmacológica es de 6 horas, pero como genera 6 metabolitos de los cuales 3 son activos, su efecto dura 24 horas. Se une en un 90-99% a las proteínas, fundamentalmente a la albúmina, se metaboliza enteramente en hígado por vía del citocromo P450, por lo que su farmacocinética no se ve afectada en la insuficiencia renal. Ambos fármacos son metabolizados por vía hepática, la Pioglitazona a través del citocromo P3A4 y P2C8, mientras que la Rosiglitazona solo por el citocromo P2C8. Dado que el Citocromo P3A4 metaboliza más de 150 fármacos, la Pioglitazona tiene más interacciones farmacológicas. La vida media de la Rosoglitazona es de 3 a 4 horas.

Con respecto a su eficacia como monoterapia, desciende la HbA1c de 0.5 a 1.4 %.

Sebastián O. ¿Tienen otros efectos?

Ana DL. La Pioglitazona es neutra con respecto a su efecto sobre el LDLc, en cambio la Rosiglitazona la aumenta entre un 8 y 16%.

Ambas aumentan el HDLc un 10% aproximadamente. La Pioglitazona tiene un efecto antiinflamatorio y anti fibrótico en pacientes con hígado graso no alcohólico.

Dado que la Rosiglitazona se asociaba con un aumento de mortalidad cardiovascular y de infarto agudo de miocardio no fatal, fue retirada del mercado en el 2013. A pesar de las reevaluaciones que se realizaron a posteriori donde se demostró la falta de aumento de riesgo cardiovascular, la única que se utiliza hoy en día es la Pioglitazona.

Ambas se han asociado con aumento de insuficiencia cardíaca, con un HR 1.5-2.1 (IC 95% 1.2-2.4) vs placebo; y cuando se comparó metformina más sulfonilurea vs metformina más Rosiglitazona, el riesgo fue mayor (HR 2.1 IC 95% 1.35-3.27).

Generan edemas en el 4-6% de los pacientes, por efecto sobre receptores PPAR γ en el túbulo colector aumentando la absorción de sodio por el canal epitelial de sodio, y potencialmente podría ser la causa del empeoramiento de insuficiencia cardíaca observado. Los pacientes aumentan 3-5 kg de peso, probablemente secundario a su efecto sobre los receptores PPAR γ centrales, con lipogénesis y proliferación de adipocitos además de la retención de volumen.

El aumento de volumen genera una discreta caída del hematocrito secundaria a hemodilución. Las hipoglucemias fueron descritas en aquellos pacientes añosos con utilización de insulina y/o con sulfonilureas. No es recomendable su coadministración con genfibrozil, dado que puede aumentar en 3 veces la concentración plasmática de Pioglitazona, a diferencia de cuando se asocia con rifampicina, situación en la que se debe aumentar dosis de Pioglitazona, pues se reduce un 57% el área bajo la curva de eficacia. Ya sea sola o combinada con metformina y sulfonilureas, produce frecuentemente infecciones del tracto respiratorio superior, e hipoestesias. Las TZD se asocian con aumento de fracturas (Pioglitazona OR 2.59 - IC 95% 0.96-7.01 y la Rosiglitazona OR 2.38 - IC 95% 1.39-4.09).

Sebastián O. ¿Cuál es el fenotipo ideal para la indicación de Pioglitazona?

Ana DL. El fenotipo ideal es el paciente con diabetes y sobrepeso, que no controla en forma adecuada la glucemia con dieta y ejercicio y presenta intolerancia a la metformina. El otro paciente ideal, es aquel con diabetes tipo II y sobrepeso que no se logra controlar con metformina, independientemente de la dosis.

El tercer grupo, sería el de aquellos en quienes la metformina está contraindicada o se produce intolerancia, por lo que se puede asociar con cualquier sulfonilurea. También en aquellos con sobrepeso, que están medicados con metformina y una sulfonilurea, se puede usar un triple esquema con Pioglitazona.

Sebastián O. ¿Quiénes son los pacientes que no deben recibir una glitazona?

Ana DL. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o con aumento basal de 2.5 veces de transaminasas, cetoacidosis diabética, diabetes tipo I, hipersensibilidad a la droga, en pacientes con insuficiencia cardíaca en cualquier estadio sintomático, en pacientes con cáncer de vejiga activo o antecedentes, y en aquellos con hematuria no aclarada. También están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia. Por sus asociaciones con fracturas óseas, no se recomienda su uso en pacientes con fracturas previas, o en mujeres post menopaúsicas con pérdida de masa ósea.

Sebastián O. ¿Qué dice la evidencia?

Ana DL. Los mecanismos interesantes de las glitazonas fueron ensombrecidos luego por la presentación de dos

metaanálisis en el año 2007 sobre la rosiglitazona (Singh - JAMA y Nissen - NEJM). A partir de estos estudios, la FDA emitió una orden exigiendo a los nuevas hipoglucemiantes estudios de seguridad cardiovascular. Posteriormente, se realizó el estudio RECORD donde se evaluó rosiglitazona vs Metformina/sulfonilurea con un punto final de muerte y hospitalización, donde no se observaron diferencias. Luego se realizó el estudio PROACTIVE donde se evaluó Pioglitazona vs placebo con un punto final combinado de eventos cardiovasculares mayores ampliado más intervención y amputaciones, y un punto final combinado de eventos cardiovasculares mayores secundario donde se observó mejor resultado en el grupo tratado, aunque no fue estadísticamente significativo. Posteriormente se realizó el estudio IRIS (pioglitazona vs placebo en pacientes no diabéticos con AIT previo) en el que el punto final primario fue Infarto, ACV fatal y no fatal, con mejoría del grupo tratado sobre el grupo placebo. Tanto el estudio RECORD como el PROACTIVE tuvieron más internaciones por Insuficiencia cardíaca y en el estudio IRIS informan incremento del edema en el grupo tratado. Por lo tanto, no sería conveniente la utilización de estas drogas en pacientes con susceptibilidad a desarrollar insuficiencia cardíaca, aunque en pacientes sin esta condición serían fármacos seguros.

METFORMINA

TIAZOLIDINEDIONAS

SULFONILUREAS

Sebastián O. ¿Martín que hay para decir del otro grupo de hipoglucemiantes orales? ¿Cómo actúan las sulfonilureas?

Martín K. Las sulfonilureas son los productos hipoglucemiantes orales más antiguos, actualmente utilizados como drogas de segundo orden, en el tratamiento del paciente diabético. Se unen al receptor ATP potasio dependiente de las células beta del páncreas llamados receptores SUR1, que junto con una unidad rectificadora interna KIR 6.2, disminuyen la salida de potasio de la célula al bloquear el canal, llevando a una despolarización y aumento de la conductancia al sodio y al calcio, con el aumento del calcio intracelular, que promueve la exocitosis de los gránulos de insulina. Estos receptores SUR1 se hallan en páncreas, los SUR 2A en miocardio y SUR 2B en células musculares lisas.

Sebastián O. ¿Se pueden clasificar en una forma más simple?

Martín K. Se pueden categorizar como de primera generación, como la clorpropamida, tolazamida y tolbutamida, de segunda generación como glipizida y glibenclamida, o de tercera generación como el glimepiride, distinguiéndose por duración de vida media, tendencia a la hipoglucemia e interacciones farmacológicas, o sea por eficacia, farmacocinética y seguridad.

Sebastián O. ¿Son eficaces?

Martín K. En cuanto a eficacia, las sulfonilureas disminuyen 32-74 mg/dl la glucemia, lo que equivale a 1-2 % de HbA1c, pero este impacto no se mantiene en el tiempo, secundario a una regulación hacia abajo de los receptores ATP potasio dependientes.

Claramente no están indicadas en sujetos con glucemia mayor a 300 mg/dl donde estaría indicada la insulino-terapia. Una vez disminuida la glucemia, se podrían utilizar para mantener el control de esta.

Lo más beneficioso de las sulfonilureas se relaciona con los años de experiencia de su utilización desde 1950, eficacia en descenso de HbA1c, rapidez en llegar a metas, memoria metabólica y su bajo costo.

Sebastián O. ¿Y en cuanto a seguridad?

Martín K. La seguridad cardiovascular de esta familia de fármacos es muy discutida por diseños inadecuados de los estudios, que demostraron que la tolbutamida y la gliburida eran cardiotóxicas, dado que aumentaban la morbimortalidad cardiovascular. La mayoría de los pacientes aumentan 2 kg en promedio el peso y esto, en pacientes con antecedentes cardiovasculares, puede tener un impacto negativo.

El riesgo de hipoglucemia con esta familia se halla aumentado, pero claramente difiere entre los distintos fármacos, de acuerdo con su vida media farmacológica. Por ejemplo, la clorpropamida produce más hipoglucemias por la mañana pre-desayuno, y en cambio la glipirida lo hace entre comidas. El porcentaje de hipoglucemias descritas

en la bibliografía es 21.3% para gliburide, 15.3% para clorpropamida, 14% para glibenclamida, 11% para glimepirida, 5% para gliclazida, y 2.9% para glipirida. La hipoglucemia genera una activación simpática con liberación de epinefrina y norepinefrina, con sus efectos deletéreos cardiovasculares, modificación del QT y probabilidad de muerte súbita arrítmica.

Sebastián O. ¿Qué se puede decir de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas?

Martín K. Debemos recordar cuáles características presentan como grupo. Se absorben poco en presencia de alimentos, se unen en un 90-99% a las proteínas plasmáticas por interacción iónica, por lo que pueden ser desplazadas por otros fármacos, se metabolizan todas en hígado por la CYP2C9, y se eliminan por vía renal. En los pacientes con insuficiencia hepática o renal, hay que ajustar dosis, y a pesar de un tiempo de vida media farmacológica de 3-5 horas, su efecto hipoglucemiante dura de 12-24 hs. Pueden producir hipoglucemias, solas o en combinación con otros hipoglucemiantes, generalmente secundario a disminución de eliminación renal o metabolismo hepático, por fármacos que los desplazan de su unión proteica. Su seguridad cardiovascular está en duda por la evidencia previa, y provocan aumento de peso entre 2 y 4 kg.

Sebastián O. ¿Cuáles son los pacientes que se benefician con el uso de sulfonilureas?

Martín K. Los factores que predicen una buena respuesta incluyen a la diabetes mellitus recién diagnosticada, hiperglucemia en ayunas de leve a moderada, una buena función de la célula beta tal como lo refleja un alto nivel de péptido C en ayunas, ausencia de anticuerpos contra la célula de islote como a la decarboxilasa del ácido glutámico, y que no exista historia de terapia con insulina.

Sebastián O. ¿Todos los pacientes responden por igual?

Martín K. Hasta un 20% de los pacientes no responden desde el inicio del tratamiento con las sulfonilureas (fallo primario), lo que parece estar relacionado con el nivel de hiperglucemia. Estos pacientes presentan una respuesta inicial pobre, es decir, una disminución del nivel de glucosa en ayunas menor de 20 mg/dl, presentando usualmente, además, niveles disminuidos de péptido C. Otros pacientes (3-5% por año) que responden inicialmente a tratamiento con sulfonilureas, a lo largo del tiempo (normalmente entre 5 y 7 años) pueden presentar una falta de respuesta (fallo secundario). Las razones no son completamente conocidas y parece ser multifactorial, así puede deberse al agotamiento de la capacidad de la célula beta para segregar insulina, mal cumplimiento dietético, obesidad, o a la aparición de infecciones o stress.

Estudios realizados han sugerido que la disminución de la secreción basal de insulina y no la estimulada, es probablemente uno de los mayores factores asociados con la resistencia secundaria a las sulfonilureas en diabéticos tipo 2.

Sebastián O. ¿Quiénes son los candidatos para recibir la indicación de sulfonilureas?

Martín K. En primer lugar, los pacientes intolerantes a la metformina, aquellos con cifras de glucemia >250mg/dl y que no pueden utilizar insulinoterapia por aversión a las agujas, costos o alergias, y los pacientes diabéticos de reciente diagnóstico y con aceptable función pancreática evidenciada por el péptido C, en los que el peso no sea un problema.

Se sugiere empezar con glipizida, gliclazida o glimepirida, pues tienen menor probabilidad de hipoglucemia y un tiempo de vida media menor. En pacientes con insuficiencia renal no en diálisis, glipizida o glimepirida.

En pacientes con antecedentes cardiovasculares, los hipoglucemiantes de elección son los inhibidores de SGLT2 o los GLP-1, pero si el paciente no tiene acceso, la sulfonilurea de elección es la glimepirida y la gliclazida.

Se debe ser muy cauto en el uso de sulfonilureas en pacientes mayores de 70 años, dado que este grupo

constituye un 10% de las causas de ingreso a las guardias por coma o síncope hipoglucémico.

Sebastián O. ¿Qué eventos adversos debo esperar?

Martín K. La hipoglucemia severa, que necesita asistencia de un tercero, se vio en un 0.8% de los pacientes, en cambio las moderadas por debajo de 56 mg/dl en el 10.1%, y menor de 50 mg/dl en un 5.9%.

En aquellos pacientes que han tenido hipoglucemias previas, las sulfonilureas a utilizar serían la gliclazida y glipizida, que tienen tiempo de vida media farmacológica menor. Las situaciones que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemias son el estado post-ejercicio, el salteo de comidas o en inanición, cuando la dosis es elevada, utilizar gliburide o preparaciones de liberación prolongada, intoxicación por alcohol, en aquellos pacientes con enfermedad gastrointestinal, insuficiencia cardíaca y renal, o post alta hospitalaria.

Las interacciones farmacológicas que potencian el efecto de las sulfonilureas son con los salicilatos, esteroides anabolizantes, IMAO, metotrexate, dicumarínicos, alcohol, alopurinol, clofibrato, gemfibrozilo, y sulfonamidas.

En cambio, las interacciones en las que las sulfonilureas son inhibidas son con las tiazidas, el ácido nicotínico, cloranfenicol, propranolol, diazóxido, furosemida, corticoides, anovulatorios, barbitúricos y rifampicina.

Con la administración conjunta de clorpropramida podría haber ictericia, hiponatremia dilucional, neutropenia, anemia aplásica, exantemas cutáneos y trombocitopenia.

Sebastián O. ¿Cuáles son las contraindicaciones?

Martín K. No se deben administrar sulfonilureas a pacientes embarazadas, durante la lactancia, en la diabetes mellitus tipo 1, en niños, en diabéticos tipo LADA, pacientes con cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, enfermedades intercurrentes como el infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular, sepsis, cirugía mayor, estrés, traumatismos, ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal avanzadas.

Sebastián O. ¿Qué evidencias existen sobre la combinación de metformina y sulfonilureas, respecto de los eventos cardiovasculares?

METFORMINA

TIAZOLIDINEDIONAS

SULFONILUREAS

Martín K. Recientemente se publicó un estudio de la Biblioteca Cochrane, donde se analizaron 32 estudios controlados aleatorios, que asignaron a 28.746 pacientes con diabetes tipo 2 a metformina más sulfonilurea, o a un grupo comparador. Los grupos comparadores constaban de los siguientes tipos de fármacos antidiabéticos además de metformina: cinco estudios con análogos del péptido similar al glucagón 1; nueve estudios con inhibidores de dipeptidil peptidasa tipo 4; 11 estudios con tiazolidinedionas, tres estudios con glinidas y cuatro estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. La evidencia fue no concluyente sobre el tratamiento combinado de metformina/sulfonilureas vs metformina y otra combinación, con respecto a eventos mayores como muerte, eventos macro y microvasculares, pero la combinación con sulfonilureas produjo más hipoglucemias. Ninguno de estos trabajos incluyó el análisis de calidad de vida.

Sebastián O. Gracias a ambos por sus comentarios.