

A propósito del tratamiento actual de la Diabetes Mellitus en Atención Primaria

Enrique González Hidalgo y Eva M^a Fagundo Becerra

Médicos de Familia. Centro de Salud de La Solana (Ciudad Real)

Proponemos al lector un juego. Vaya a su buscador favorito de internet e introduzca en la caja de búsqueda “nuevos tratamientos para la diabetes”. El resultado es apabullante, cientos de miles de entradas, sólo en español. Pero hay que buscar afortunadamente para encontrar un recurso mínimamente científico; la mayoría serán enlaces más o menos patrocinados, incluyendo las menciones y noticias en los distintos medios de comunicación.

En la última década, el Médico de Familia (MF) ha visto dotado su arsenal terapéutico de una ingente cantidad de nuevas especialidades farmacéuticas dirigidas al tratamiento de la Diabetes Mellitus (DM). A la metformina y las sulfonilureas (SU) que entonces formaban parte del vademécum habitual del Médico de Familia, se unían las insulinas regulares y de acción lenta, cuyo manejo quedaba en las expertas manos del especialista en endocrinología y en las de algunos “adelantados” generalistas. A este arsenal se fueron añadiendo progresivamente los inhibidores de las disacaridasas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4), agonistas del receptor del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1) y las nuevas opciones glucosúricas que llaman a la puerta (dapagliflozina y canagliflozina) que junto con la insulina y análogos podrían utilizarse tanto en monoterapia como en asociación.

En el camino se quedaron algunas como la rosiglitazona (Avandia[®])¹ y aunque no ahondaremos ahora en las dudas más que razonables que plantean varios de los nuevos fármacos y los black box² que arrastran algunos, la oferta actual es tan amplia –y a veces tan cara– que, por una parte se ha restringido la prescripción de los análogos de GLP-1 al ámbito hospitalario por razones económicas, y por otra, la industria farmacéutica no ha tenido más remedio que individualizar hasta tal punto sus campañas de marketing que llega a acompañar cada producto literalmente con la foto del paciente tipo a quien “debe” prescribirse.

Pero, ¿realmente ha supuesto este amplio conjunto de nuevos productos un avance real en el tratamiento del paciente diabético? Y lo que también es importante para nuestra especialidad, ¿qué papel interpreta el Médico de Familia relegado en ocasiones a “re-prescribir” indicaciones del especialista en Endocrinología que el primero no puede realizar?

Empezando por la última pregunta, por ser probablemente la más sencilla de responder, cabe recordar que el procedimiento por el que, mediante visados, se establecen reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos viene regulado por el Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, de conformidad con la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, donde se establece que, para asegurar el uso racional de los medicamentos, el Ministerio de Sanidad y Consumo puede someter a reservas singulares las condiciones específicas de prescripción y dispensación de los mismos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud procediendo a la imposición de visados en casos muy determinados:

–Medicamentos sujetos a la calificación de Prescripción Médica Restringida, ya sea por tratarse de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, por ser medicamentos indicados para tratamientos que sólo puedan seguirse en medio hospitalario o por estar destinados a pacientes ambulatorios, pero cuya utilización pueda producir reacciones adversas muy graves y, en consecuencia, requieren una “vigilancia especial” durante el tratamiento.

–Medicamentos que, en virtud de decisión motivada y debidamente publicada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, queden sujetos a reservas singulares, por cuestiones de seguridad o de limitación para determinados grupos de población de riesgo.

–Medicamentos para los que se financien únicamente algunas de sus indicaciones terapéuticas o que se aplique una aportación reducida en función del tipo de paciente, de conformidad con lo dispuesto en el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC.

Parece evidente que hoy día no existiría ninguna razón clínica o de seguridad que impidiera la prescripción con visado de los GLP-1 por parte del especialista en MF. Aun así, la opción de la “vigilancia especial” se ha mostrado como la excusa por la que algunas administraciones autonómicas –como la castellano-manchega–, han decidido excluir a la MF como especialidad médica con capacidad de

realizar el visado correspondiente, adoptando una decisión evidentemente economicista en esta costumbre tan española de hacer la ley y averiguar los resquicios para escapar de ella. Evidentemente, es solo cuestión de tiempo y de precios que esa decisión sea revocada para devolver al MF la capacidad de prescribir estas especialidades farmacéuticas.

Pero más allá de la capacidad o no de prescripción, la pregunta fundamental es si realmente tenemos más herramientas para el abordaje terapéutico de la DM o estamos ante una oferta más cuantitativa que cualitativa, fruto del marketing comercial.

Partamos de una base ya conocida. Las sulfonilureas ya demostraron su eficacia a partir del estudio UKPDS-33³ realizado con glibenclamida, glipizida y clorpropamida, disminuyendo las complicaciones microvasculares de la DM2 aunque no las macrovasculares ni las muertes totales, teniendo una capacidad hipoglucemiante que se llegó a cuantificar en un 1,5% de la HbA1c⁴. UKPDS no fue capaz de diferenciar entre la potencia hipoglucemiante de una u otra, aunque diferentes estudios sí han sido capaces de distinguir entre la capacidad individual para conseguir cifra objetivos tras un año de tratamiento. Los efectos adversos asociados a la sulfonilureas se cifran en torno al 2-5%. El principal de ellos es la hipoglucemia, que se ha visto más frecuentemente asociada al uso de sulfonilureas de vida media larga, como la clorpropamida y glibenclamida, por lo que esta última ha llegado a desaconsejarse. El aumento de peso relacionado con las SU se cifra en torno a 2,3 kg, siendo menor para glicazida y glimepirida y por tanto, preferibles en obesos.

Por otra parte, tenemos nuestra archiconocida metformina. Conocemos su eficacia, similar a la de las SU, con reducciones de HbA1c entre 1,5 y 2%, pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, asociándose además a reducciones de presión arterial, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁵. Es el único fármaco que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares en pacientes con sobrepeso, según UKPDS⁶. Su efecto secundario más frecuente es la diarrea (30%), que suele remitir al reducir la dosis y mejora con el paso del tiempo. Aunque las restricciones de la metformina no son pocas (creatinina sérica > 1.4 mg/dl, insuficiencia respiratoria o cardiaca crónicas, insuficiencia hepática, embarazo y lactancia), existe consenso en considerarla como el fármaco de primera elección en todos los pacientes con DM2, salvo intolerancia o contraindicación.

El resto de especialidades ha pretendido cubrir los huecos terapéuticos y de seguridad que dejan SU y metformina, y posicionarse de la mejor forma posible, con la inestimable ayuda de documentos de expertos y grandes consensos, como el de la ADA⁷ y la European Association for the Study of Diabe-

tes⁸ (EASD), buscando la individualización terapéutica. En un intento de hacer digerible tal algarabía, Tschöpe y cols. abordaban en un artículo⁹ de Cardiovascular Diabetology la selección de cada ADO en base a la comorbilidad del paciente, prestando especial atención al exprimido asunto de la enfermedad renal crónica, donde los inhibidores de la DPP-4 podrían ser seguros, ajustando la dosis (excepto la linagliptina, que parece que no lo precisaría), aunque las SU no estarían contraindicadas hasta un filtrado glomerular menor de 30 ml/min. Respecto a las enfermedades cardiovasculares concomitantes, la metformina sigue sin decantarse hacia un lado u otro del balance riesgo-beneficio, encontrándose mayor riesgo en las SU y glinidas. En esta carrera, saxagliptina se ha exhibido como la más rápida de la clase, presentándose como "la única" que ha demostrado no empeorar las enfermedades cardiovasculares¹⁰, hecho verdaderamente llamativo si tenemos en cuenta cual es el objetivo real del tratamiento de la diabetes, que no es precisamente bajar la HbA1c.

Sin embargo, curiosamente, ninguna de las nuevas especialidades ha demostrado hasta la fecha tener impacto en las complicaciones de la enfermedad, con una capacidad hipoglicemiante no mayor que las clásicas SU y metformina¹¹ y con efectos indeseables no menores. Así, saxagliptina está en riesgo de autoexclusión al no ser capaz de demostrar mayor efecto que el placebo en la reducción de eventos cardiovasculares. Linagliptina, como el resto de DPP-4, aun presentando la ventaja de la dosis única diaria y la no necesidad de ajuste renal, presenta todos los problemas asociados a los DPP-4 (hipoglucemias, reacciones de hipersensibilidad, episodios renales y hepáticos, reacciones adversas cutáneas graves y pancreatitis) y un escaso número de participantes en los estudios publicados, que deja dudas en su perfil de seguridad¹². Igual que los ya mencionados análogos de GLP-1: exenatida, con una petición pendiente a la FDA para ser retirado del mercado y una alerta en relación al cáncer de tiroides², y liraglutida, a la que NICE coloca con indicación en doble o triple terapia en situaciones muy específicas. Concluimos el repaso con dapagliflozina, indicado según ficha técnica en el tratamiento en monoterapia, que conocemos por el novedoso mecanismo de acción de inhibir la reabsorción de glucosa a nivel renal y que junto a canagliflozina presentan un poder hipoglucemiante discreto¹¹, pero con aumento asociado de infecciones urinarias y genitales junto con una no definida relación con tumores de vejiga, próstata y mama que hacen que tanto la FDA como EMEA estén ojo avizor¹³.

Ante esta situación el papel del MF se antoja más importante que nunca. Se encuentra frente a un importante vademécum para el tratamiento de la diabetes, donde novedades terapéuticas han ido

enriqueciendo las posibilidades de individualización basadas fundamentalmente en la comorbilidad de cada paciente. Es cierto que esa particularización terapéutica queda extraordinariamente reducida en la práctica clínica habitual, lejos de los ensayos clínicos controlados con pacientes modelo poco reales en la consulta diaria. Este enriquecimiento de las posibilidades terapéuticas, que viene acompañado de lagunas evidentes en la seguridad de muchos de estas especialidades, nos debe hacer llevar a una vigilancia extrema que sólo podrá hacerse desde el primer nivel de atención, y a un uso extraordinariamente prudente de los fármacos, ayudándonos de Guías de Práctica Clínica lo más libres posible de conflictos de intereses¹⁴ y huyendo de intereses comerciales y propagandísticos¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suspensión de comercialización de rosiglitazona. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref. 2010/12. 23 de septiembre de 2010. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm. Acceso el 20 de septiembre de 2013.
2. Amylin Pharmaceuticals. Highlights of prescribing information: Bydureon. January 2012. Disponible en: http://documents.bydureon.com/Bydureon_PI.pdf. Acceso el 20 de septiembre de 2013.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-853
4. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013; 56(5):973-984. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00125-013-2856-6.pdf>. Acceso el 20 de septiembre de 2013.
5. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999; 22:33-37.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-864.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36, supl 1.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1364-1379.
9. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, Schumm-Draeger PM. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12-62.
10. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb Announce Top Line Results for SAVOR-TIMI-53 Cardiovascular Outcomes Trial of Onglyza® (saxagliptin). Wednesday, June 19, 2013. Disponible en: <http://news.bms.com/press-release/astrazeneca-and-bristol-myers-squibb-announce-top-line-results-savor-timi-53-cardiovas>. Acceso el 20 de septiembre de 2013.
11. Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf. Terapéutica del SNS*. 2008; Vol. 32, 1; 3-16. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1ActuaTratDiabetesMellitus.pdf. Acceso el 20 de septiembre de 2013.
12. Summary Review. Linagliptine/Tradjenta. Centre for Drug Evaluation and Research. FDA. 2 de mayo de 2011. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201280Orig1s000SumR.pdf. Acceso el 20 de septiembre de 2013.
13. Forxiga/dapagliflozina. EPAR-Summary for the public. European Medicines Agency, 2012. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf. Acceso el 19 de septiembre de 2013.
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. NICE. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>. Acceso el 19 de septiembre de 2013.
15. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Burda BU, Fu R. Conflicts of interest among authors of Clinical Practice Guidelines for Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2013; 8(10).