

NEWSLETTER 5

GLITACAR

Linea
cardiometabólica



1

Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: Situación actual

► RESUMEN

La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente. Por tanto, el objetivo del tratamiento debe ser, además de normalizar la glucemia, prevenir sus complicaciones cardiovasculares. La evidencia disponible sobre el papel cardioprotector de los diferentes hipoglucemiantes es escasa y poco sólida, especialmente en lo que se refiere al riesgo de episodios cardiovasculares mayores. En este contexto, las agencias reguladoras han modificado la normativa para la aprobación de los hipoglucemiantes, de forma que establecen la necesidad de demostrar que los fármacos son capaces de disminuir la glucemia junto con una evaluación sólida de la seguridad cardiovascular. El objetivo de este trabajo es revisar los efectos cardiovasculares de los diferentes hipoglucemiantes, haciendo especial hincapié en su impacto en el riesgo de presentar episodios cardiovasculares mayores.

► COMENTARIO

A partir de evidencias negativas en relación al uso de ciertos fármacos, se han cambiado las condiciones necesarias para la aprobación de los diferentes fármacos por parte de las agencias reguladoras. Desde entonces, se han modificado los diseños de los estudios clínicos en fase III, de manera que permitan llevar a cabo meta-análisis más consistentes y se han puesto en marcha grandes estudios postcomercialización de seguridad cardiovascular.

La metformina disminuye de forma eficaz la glucemia, a través de la disminución de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis. Además, estimula la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético y los adipocitos. La metformina se recomienda como fármaco de primera elección en las guías clínicas más relevantes. Cuando se comparó con la dieta sola, metformina mostró una reducción de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con sobrepeso (riesgo relativo [RR] = 0.64; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.45-0.91).

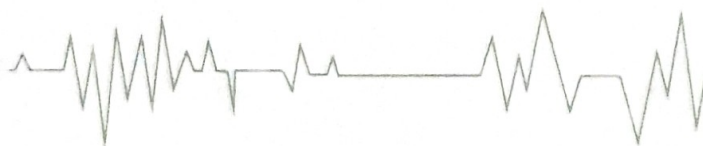
Por su parte, las sulfonilureas (SU) y meglitinidas, disminuyen la glucemia mediante su unión a los receptores de SU en la célula β (subunidades de los canales de K^+ -ATP sensibles de la membrana plasmática [KATPC]).

Las guías clínicas más recientes, colocan a los secretagogos en un segundo escalón terapéutico y hacen referencia a los inconvenientes de estos fármacos respecto a hipoglucemia, aumento de peso y las posibles interferencias en los mecanismos de protección miocárdica. Así, es probable que el uso clínico de las SU más problemáticas vaya perdiendo terreno frente a los secretagogos de acción más corta, mejor perfil de seguridad o frente a fármacos no secretagogos.

Las tiazolidinedionas activan el factor de transcripción nuclear PPAR- γ modulando la expresión de numerosos genes que intervienen en el metabolismo de la glucosa. La pioglitazona ejerce un gran número de efectos pleiotrópicos. Mejora la resistencia a la insulina, los niveles de múltiples marcadores de inflamación y el perfil lipídico al disminuir el colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementar las lipoproteínas de alta densidad (HDL). También reduce la progresión del engrosamiento de la íntima media carotídea en los pacientes con diabetes. Pioglitazona, a diferencia de rosiglitazona, no ha mostrado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en diversos meta-análisis. Además, pioglitazona es el único antidiabético con el que se ha logrado reducir los episodios cardiovasculares, lo cual fue observado en un estudio clínico con un volumen considerable de pacientes en prevención secundaria.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa de tipo 4 (IDPP-4) ejercen su efecto hipoglucemiante fundamentalmente por la inhibición de la degradación de la incretina GLP-1 (péptido similar a glucagón de tipo 1 [GLP-1, por sus siglas en inglés]) por parte de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Los IDPP-4 se administran una o dos veces al día por vía oral, con lo que se consiguen reducciones moderadas de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) de entre 0.6 y 1%, teniendo un perfil de seguridad, hasta la fecha aceptable. En el mismo sentido, los agonistas del receptor de GLP-1 (ARGLP-1) son moléculas polipeptídicas resistentes a la acción de la DPP-4. Su unión al receptor de GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprime la secreción de glucagón. A diferencia de los IDPP-4, el nivel de activación del receptor de GLP-1 con dosis farmacológicas de ARGLP1, es muy superior al que se alcanza en condiciones fisiológicas en los individuos sanos.

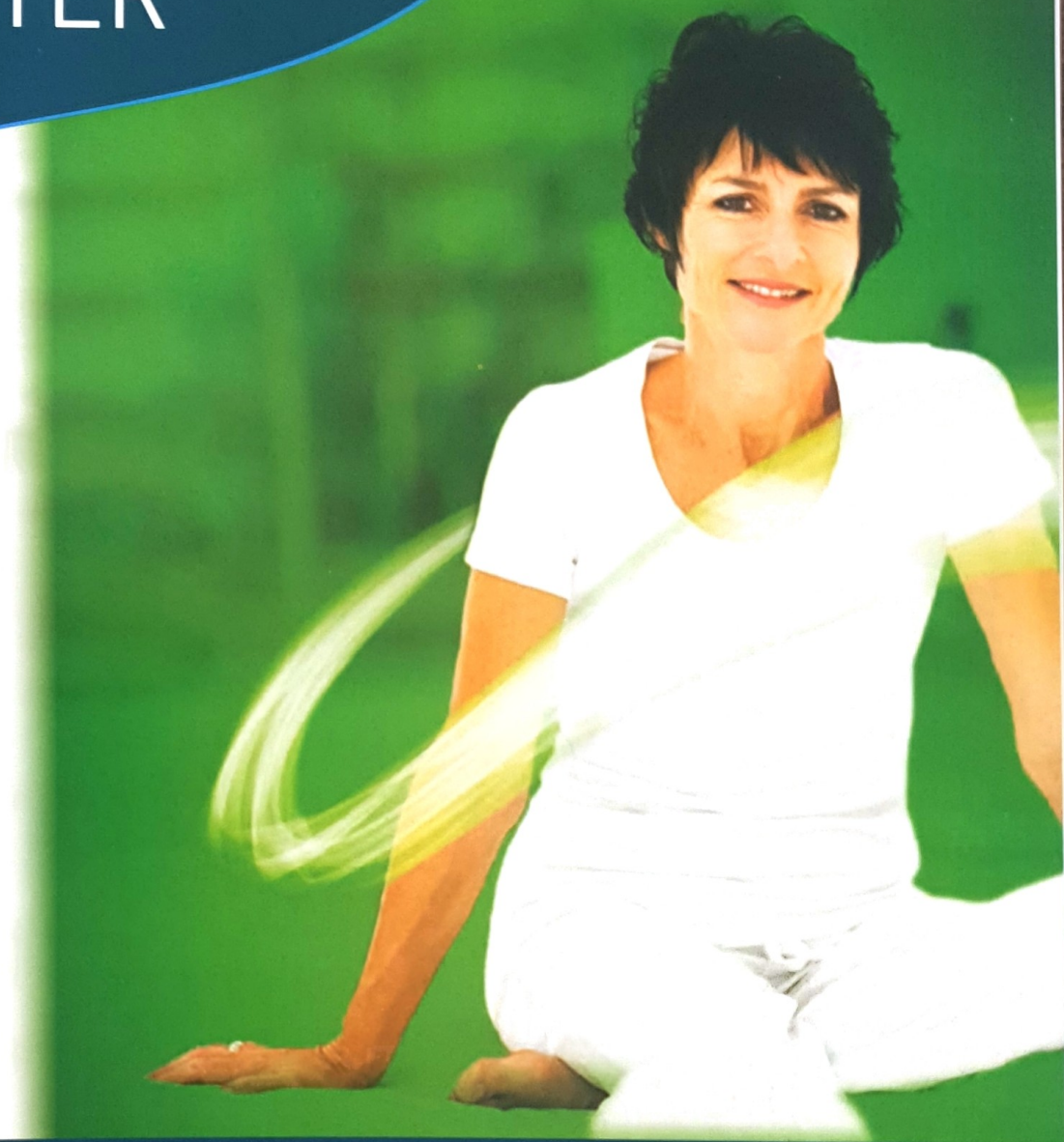
En diciembre de 2008, la Food and Drug Administration (FDA), publicó una guía que modificó las condiciones para la



Contenido

Liberando el potencial de la biotecnología	2
Biotecnología en medicina	2
Diagnóstico de osteoporosis	3
Diagnóstico situacional del adulto mayor con osteoporosis	5
Biología de los RANK-L	6
Denosumab, mecanismo de acción	7
Tratamiento farmacológico de la osteoporosis (resultados a largo plazo de los antirresortivos)	12
Consolidación de las fracturas en osteoporosis	13
Equiparar el riesgo de fractura y densitometría ósea	13
Tratamiento de la osteoporosis después de la fractura	13
SERM y osteoporosis	15
Osteoporosis en el hombre. Situación en México	17
Referencias	19

NEWSLETTER



OSTEOPOROSIS - SUMMIT MÉXICO

 **prolia**[®]
(denosumab)
CCB: 5613

Librando el potencial de la biotecnología

Elvin Penn

AMGEN es la compañía biotecnológica independiente más grande del mundo con tres décadas de experiencia y presencia en más de 75 países. Está enfocada en el descubrimiento, desarrollo, fabricación y entrega de medicamentos a los pacientes que presentan enfermedades graves.

Su misión es servir a los pacientes a través de la innovación y la ciencia para combatir sus patologías y mejorar significativamente su calidad de vida.

AMGEN se enfoca en trabajar con necesidades médicas insatisfechas y utiliza su experiencia en la elaboración de productos biotecnológicos para encontrar soluciones que permitan obtener mejores resultados en cuanto a la salud y modificar de manera notoria y positiva la vida de las personas.

Inició operaciones en México en 2006 como centro de coordinación de estudios clínicos realizados en México, Centroamérica y algunos países de Sudamérica. Actualmente cuenta con diez productos en el mercado, siete de ellos en el cuadro básico de medicamentos institucionales.

En México ha invertido 300 millones de pesos en estudios clínicos (actualmente 22 estudios clínicos y seis moléculas en estudios de fase III) realizados en hospitales que desarrollan proyectos de investigación, como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y en el Centro Médico "La Raza".

AMGEN posee actualmente cerca de 50 productos en desarrollo en áreas terapéuticas con enfoque de nefrología, oncología, neurociencias, inflamación, metabolismo óseo y cardiovascular.

La empresa se enfoca en productos biofarmacéuticos complejos que requieren mayores inversiones y tiempos de desarrollo. Los medicamentos biotecnológicos actualmente representan 39% de los 100 fármacos más utilizados a nivel mundial, donde cerca de 200 productos han transformado la vida de aproximadamente 800 millones de pacientes con enfermedades graves.

El futuro de la biotecnología está en la disponibilidad de tratamientos para enfermedades que hoy no tienen alternativas, así como en lograr una mayor esperanza y calidad de vida, personalizando la medicina

a través de medicamentos que se adecuen a las características genéticas de cada paciente.

Biotechnología en medicina

Dr. Max Saráchaga

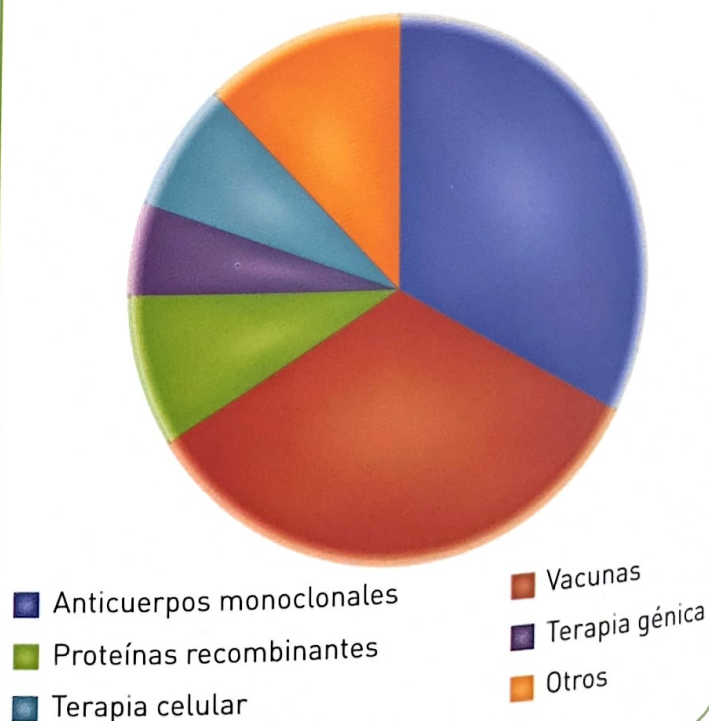
La biotecnología permite fabricar proteínas existentes de manera natural en el organismo en cantidades suficientes para usarse de manera terapéutica.

AMGEN fabrica estos elementos terapéuticos basándose en moléculas que ya existen en el cuerpo humano.

El primer medicamento de este tipo fue la insulina, desarrollada en 1982, y en la última década más de 300 medicamentos biotecnológicos se han aprobado, principalmente en el área de vacunas y anticuerpos (Figura 1).

El futuro de la biotecnología es ofrecer nuevos tratamientos para enfermedades sin cura mediante una medicina personalizada con la finalidad de poder brindar una mayor esperanza de vida. Un ejemplo de

Figura 1. Medicamentos en desarrollo por categoría de producto (vacunas, terapia celular, terapia génica, proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales)



esta innovación en biotecnología aplicada es denosumab, que actúa específicamente sobre el ligando del RANK (RANK-L). Es una alternativa innovadora a los tratamientos disponibles para el manejo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas reduciendo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Diagnóstico de osteoporosis

Dr. Alfonso Murillo

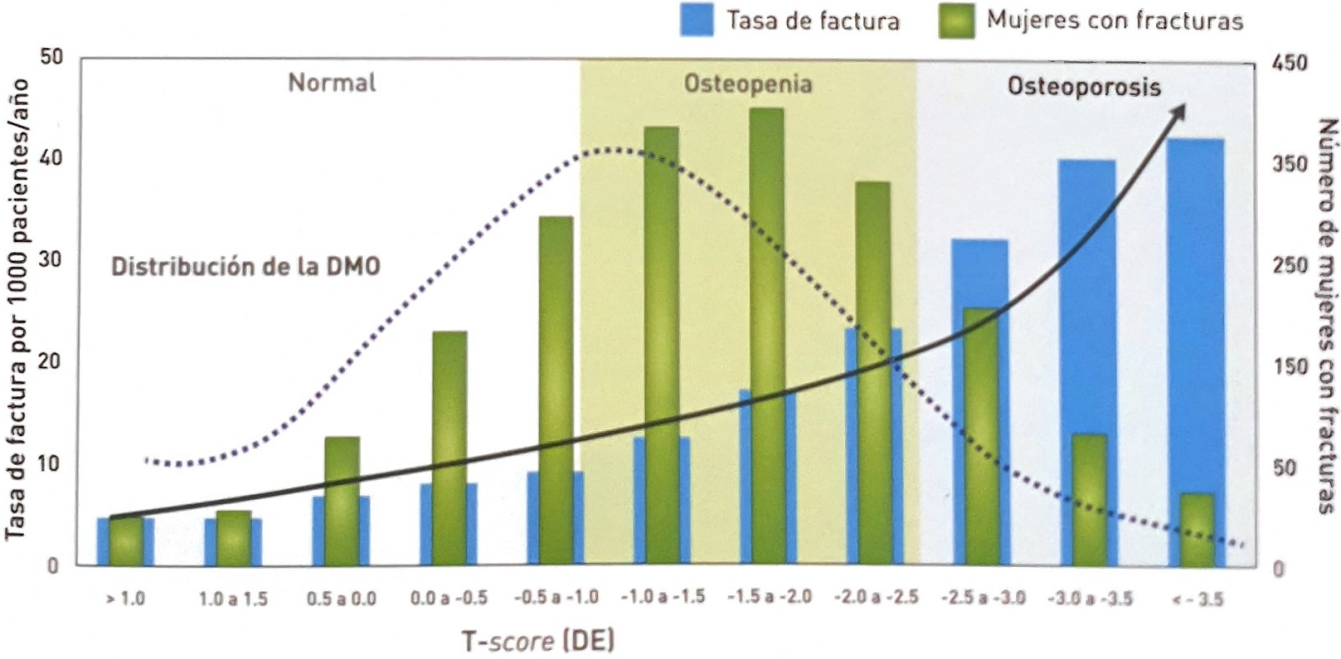
La osteoporosis es una epidemia silenciosa y sólo es evidente en una tercera parte de los casos, representados por las fracturas sintomáticas (principalmente vertebrales) que son tratadas por el médico, mientras que el resto (osteoporosis sin fractura) no recibe tratamiento. Sólo un tercio de todas las deformidades vertebrales logran ser visibles por radiografía y reciben atención médica, y menos de 10% resultan en admisión hospitalaria. Actualmente, el diagnóstico de osteoporosis se hace por densitometría ósea (Cuadro 1).

Cuadro 1. Definición densitométrica de osteoporosis	
Criterios OMS	Valor T-score
Valor normal	1.00 a -1.00
Osteopenia	-1.01 a -2.49
Osteoporosis	-2.50 o mayor
Osteoporosis establecida	-2.50 o mayor + fractura por fragilidad

La osteoporosis establecida se asocia con un riesgo de fractura de 25%. El riesgo se duplica por cada desviación estándar en que se reduce la densidad mineral ósea (DMO).

El estudio NORA (*National Osteoporosis Risk Assessment*), un estudio observacional y longitudinal, tuvo como objetivo primario valorar la incidencia de nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años. Dentro de los resultados se observó que, del total de nuevas fracturas que se reportaron, la mayoría fue en mujeres con un T-score ≤ -2.5 , por lo que se pudo demostrar la fuerte y continua relación entre la DMO baja y la elevación de la tasa de fracturas, expresado como el número de mujeres que se fracturaron por 1000 personas/año de seguimiento (Figura 2).¹

Figura 2. DMO y tasa de fracturas por osteoporosis



DE: desviación estándar, DMO: densidad mineral ósea.
Adaptado de Siris ES, y cols. Arch Med Inter. 2004;164:1108-1112.

esta innovación en biotecnología aplicada es denosumab, que actúa específicamente sobre el ligando del RANK (RANK-L). Es una alternativa innovadora a los tratamientos disponibles para el manejo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas reduciendo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Diagnóstico de osteoporosis

Dr. Alfonso Murillo

La osteoporosis es una epidemia silenciosa y sólo es evidente en una tercera parte de los casos, representados por las fracturas sintomáticas (principalmente vertebrales) que son tratadas por el médico, mientras que el resto (osteoporosis sin fractura) no recibe tratamiento. Sólo un tercio de todas las deformidades vertebrales logran ser visibles por radiografía y reciben atención médica, y menos de 10% resultan en admisión hospitalaria. Actualmente, el diagnóstico de osteoporosis se hace por densitometría ósea (Cuadro 1).

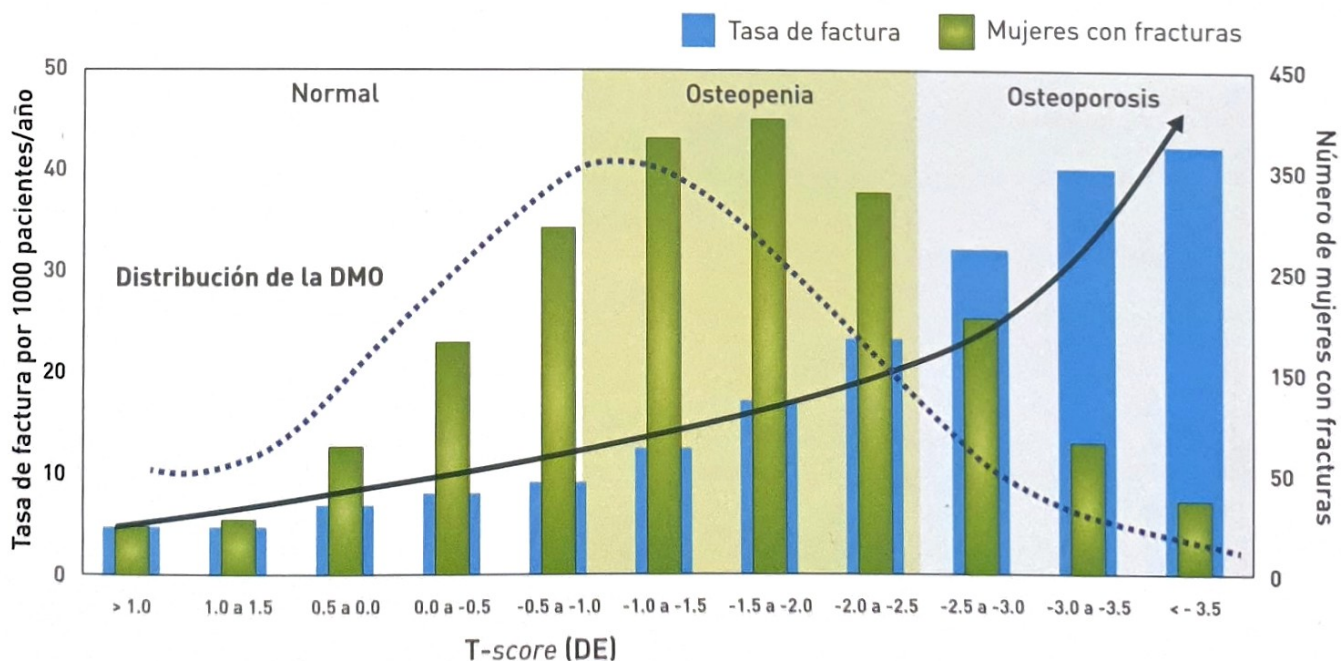
Cuadro 1. Definición densitométrica de osteoporosis

Criterios OMS	Valor T-score
Valor normal	1.00 a -1.00
Osteopenia	-1.01 a -2.49
Osteoporosis	-2.50 o mayor
Osteoporosis establecida	-2.50 o mayor + fractura por fragilidad

La osteoporosis establecida se asocia con un riesgo de fractura de 25%. El riesgo se duplica por cada desviación estándar en que se reduce la densidad mineral ósea (DMO).

El estudio NORA (*National Osteoporosis Risk Assessment*), un estudio observacional y longitudinal, tuvo como objetivo primario valorar la incidencia de nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años. Dentro de los resultados se observó que, del total de nuevas fracturas que se reportaron, la mayoría fue en mujeres con un T-score ≤ -2.5 , por lo que se pudo demostrar la fuerte y continua relación entre la DMO baja y la elevación de la tasa de fracturas, expresado como el número de mujeres que se fracturaron por 1000 personas/año de seguimiento (Figura 2).¹

Figura 2. DMO y tasa de fracturas por osteoporosis



DE: desviación estándar, DMO: densidad mineral ósea.
Adaptado de Siris ES, y cols. Arch Med Inter 2004;164:1108-1112.