

# Monodosis

## NO INFLUYE LA HORA A LA QUE TOMAR LA “PASTILLA DE LA TENSIÓN”

La cronofarmacología es una disciplina que busca determinar la hora más adecuada de administración de un fármaco para optimizar la eficacia y seguridad, prevenir la tolerancia, y minimizar efectos no deseados. En otras palabras, busca optimizar la farmacoterapia ajustando la administración del medicamento a los ritmos de la enfermedad. En este campo, el estudio y aplicación de los principios cronobiológicos en la terapéutica antihipertensiva ha cobrado relevancia desde hace varios años. Se ha demostrado que los ritmos circadianos juegan un papel importante en la regulación de la presión arterial y estos se han considerado un factor importante de cara a valorar cuál es el momento más adecuado para la administración de un antihipertensivo.

Con el fin de arrojar luz sobre esta problemática se presentaron el pasado mes de agosto en el Congreso Europeo de Cardiología los resultados de una interesante revisión sistemática y meta-análisis que incluyó distintos ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en los que la administración de la terapia antihipertensiva se daba por la mañana o por la noche, con el fin de averiguar si existía alguna diferencia respecto a los resultados. Como requisitos para su selección, los ECAs tenían que medir al menos un resultado cardiovascular de interés y tener un periodo de seguimiento igual o superior a 12 meses, incluyendo como mínimo a 500 pacientes/año.

Así, se incluyeron 5 ensayos clínicos que acumularon datos de 46 606 pacientes, a fin de evaluar el objetivo compuesto MACE (infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular), valorando como objetivos secundarios los componentes individuales del MACE, la hospitalización por todas las causas y los eventos adversos específicos (fracturas, eventos relacionados con el glaucoma y deterioro cognitivo). Es preciso citar que para tres de estos estudios se reconoció un riesgo bajo de sesgo, mientras que hubo dos en los que había cierta preocupación, particularmente respecto al proceso de aleatorización.

Entre los 5 ECAs incluidos no se observaron diferencias significativas entre la administración por el día o por la noche respecto a la incidencia en el MACE (*hazard ratio*: 0,71; IC<sub>95%</sub> 0,43-1,16). Tampoco se observó diferencia en la mortalidad por todas las causas entre la administración diurna y la nocturna (HR: 0,77; IC<sub>95%</sub> 0,51-1,16), al igual que para el resto de los objetivos secundarios, incluyendo las fracturas, los eventos de glaucoma y de deterioro cognitivo. Así pues, estos hallazgos constituyen una evidencia sólida de que no existe diferencia a la hora de tomar la pastilla por la mañana o por la noche en lo que a eficacia se refiere. Y permiten generalizar la recomendación de que los pacientes deben tomar su medicación una vez al día en el momento que mejor se adapte a sus preferencias y circunstancias.

**Turgeon R.** Meta-analysis of trials of antihypertensive medication bedtime dosing including individual-patient data from BedMed and BedMed-Frail. Presented at: ESC 2024. August 31, 2024. London, England.

**Garrison S.** BedMed & BedMed-Frail: Does the timing of blood pressure medication really matter? Presented at: ESC 2024. August 31, 2024. London, England.

## OTRO POTENCIAL BENEFICIO CON METFORMINA: SU CONSIDERACIÓN COMO ANTI-EDAD

En la actualidad, la metformina constituye la primera línea de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) en la mayor parte de las guías clínicas a nivel internacional y se estima que más de 200 millones de pacientes la reciben a diario en todo el mundo. Pese a ello, y sorprendentemente, los mecanismos que subyacen a su acción terapéutica aún no se comprenden del todo. Los primeros indicios apuntaban al hígado como el principal órgano implicado en el efecto de la metformina sobre la reducción de los niveles de glucosa en sangre, pero cada vez hay más pruebas que sugieren que otros sitios de acción del organismo también desempeñarían un papel importante, como el tracto gastrointestinal, las comunidades microbianas intestinales y las células inmunitarias residentes en los tejidos. A nivel molecular, se ha demostrado que la metformina se dirige a las mitocondrias hepáticas, aunque la reciente identificación de una nueva diana en la superficie del lisosoma (cuando las concentraciones de metformina son bajas) podría revelar un nuevo mecanismo de acción.

Teniendo en cuenta los positivos registros de eficacia y seguridad de metformina en la DM2, se está planeando su uso futuro para enfermedades como el cáncer, enfermedades inflamatorias e, incluso, las enfermedades relacionadas con la edad. En este último punto cada vez se está desarrollando más evidencia.

Un claro ejemplo es un reciente estudio preclínico de 40 meses de duración en el que se han evaluado los efectos geroprotectores (anti-edad) en adultos machos de la especie *Cynomolgus*. Esta investigación englobó una serie de pruebas fisiológicas, histológicas, de imagen y moleculares con el fin de establecer el efecto de la metformina en el retraso de los procesos asociados al envejecimiento. En concreto, los investigadores han aprovechado la transcriptómica, la metilación del ADN, la proteómica plasmática y la metabolómica para desarrollar innovadores relojes de envejecimiento en monos utilizarlos como marcadores para medir los efectos de la metformina sobre el envejecimiento.

Los prometedores resultados revelaron un enlentecimiento en los indicadores de envejecimiento, concretamente un retraso de hasta 6 años en el envejecimiento cerebral, que permiten hipotetizar que la metformina ejerce un efecto neuroprotector sustancial, preservando la estructura cerebral e incrementando las habilidades cognitivas. Dicho efecto geroprotector a nivel neuronal parece mediado, al menos en parte, por la activación de la ruta bioquímica del Nrf2, un factor de transcripción con capacidad antioxidante.

Aunque aún quedan muchos pasos por recorrer, estos prometedores resultados abren las puertas al avance de una nueva estrategia farmacológica contra

el envejecimiento en humanos, a la espera de futuros estudios que puedan extrapolarse a nuestra especie.

**Yang Y, Lu X, Liu N, Ma S, Zhang H, Zhang Z et al.** Metformin decelerates aging clock in male monkeys. *Cell*. 2024; S0092-8674(24)00914-0. DOI: 10.1016/j.cell.2024.08.021.

## ¿SE PUEDE REVERTIR LA DIABETES TIPO 1?

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad provocada por la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Estas células son productoras de insulina, por lo que su destrucción provoca un tipo de diabetes que por lo general debuta en épocas tempranas de la vida (casi siempre antes de los 30 años) y requiere de la administración crónica de insulina con el objetivo de mantener la glucemia dentro de unos niveles determinados, similares a los de una persona sin diabetes. No obstante, el control de la glucemia en un paciente concreto puede ser complejo por la variabilidad en la ingesta de hidratos de carbono, con el consiguiente riesgo de eventos de hipo o hiperglucemias, e implica por norma general la administración por vía subcutánea de al menos una dosis diaria de insulina.

Aunque el control de la glucemia en pacientes con DM1 ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, y a pesar de que recientemente se habían estudiado en ensayos preclínicos estrategias innovadoras como el trasplante alogénico de islotes de Langerhans utilizando ratones humanizados<sup>1</sup>, hasta ahora se carecía de datos relativos a la eficacia de esta alternativa terapéutica en humanos.

Ahora, un grupo de investigadores chinos ha hecho públicos en la pres-

tigiosa revista *Cell* los resultados de una paciente a la que se sometió a un trasplante autólogo, es decir, utilizando células de la propia paciente, que fueron reprogramadas para, primero, dotarlas de pluripotencialidad, y seguidamente, para hacerlas funcionar como las células productoras de insulina de los islotes de Langerhans. Tras aproximadamente dos meses y medio desde la administración en el músculo recto abdominal, la paciente comenzó a producir insulina de manera semejante a una persona sin diabetes, normalizando parámetros de control bioquímico, como la hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como la glucemia, que un año después de la intervención se mantuvo en niveles normales sin necesidad de tratamiento.

Estos resultados, no obstante, deben considerarse preliminares al tratarse de un único caso. Además, en el momento de la intervención la paciente se encontraba en tratamiento con fármacos inmunosupresores debido a un trasplante hepático previo, por lo que por ahora se desconoce si este tratamiento pudo favorecer la eficacia del injerto. A la espera de que estos resultados se repliquen en un mayor número de pacientes, entre los desafíos pendientes se encontrarán el elevado coste asociado a este tipo de trasplantes y las dificultades técnicas para su implementación a nivel clínico. Pero, sin duda, se abre la puerta a una nueva ruta terapéutica de esperanzadores horizontes.

**Wang S, Du Y, Zhang B, Meng G, Liu Z, Liew SY et al.** Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient. *Cell*. 2024; S0092-8674(24)01022-5. DOI: 10.1016/j.cell.2024.09.004.

1 En esta misma sección de *Panorama*, se publicó en 2023 el artículo "El trasplante de islotes pancreáticos, posible tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1", que puede consultarse en el número 463 de la revista.