

NUEVOS FÁRMACOS PARA LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 BASADOS EN INCRETINAS

Fernández Agüero L, Mareque Ortega MA, Rodríguez Barrueco C, Rubio Pulido O. S.º de Farmacia de la GAP de Toledo.

González Carnero R. Alonso Moreno FJ. C.S. Sillería de Toledo.

En los últimos años, se han incorporado al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) dos grupos de fármacos dirigidos a aumentar el efecto de las incretinas, que actúan o bien normalizando las concentraciones de estas hormonas intestinales endógenas o bien mimetizando su acción. Estos hipoglucemiantes producen reducciones moderadas de la hemoglobina glicosilada y en general las guías de práctica clínica los sitúan como segundo o tercer escalón terapéutico. Actualmente su perfil de seguridad a medio-largo plazo plantea aún incertidumbres y por el momento, no hay evidencia de su eficacia ni en la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2 ni en la mortalidad. En este boletín se pretenden resumir las principales características de estos medicamentos, sus beneficios, seguridad, y lugar en terapéutica en base a lo recogido actualmente en las guías de práctica clínica de DM2.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se sabe que la ingesta de nutrientes desencadena la liberación de unas hormonas intestinales conocidas como incretinas, que tienen una importante función en el aumento de la secreción postprandial de insulina.¹

Las dos incretinas principales son:

- el péptido semejante al glucagón-1: *glucagon-like peptide 1* (GLP-1),
- y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa: *gastric inhibitory polypeptide* o *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP).

Estas enterohormonas ejercen importantes efectos glucoregulatorios al aumentar desde las células β del páncreas la síntesis y liberación de la insulina dependiente de glucosa, y al reducir también la producción hepática de glucosa. Además, se sabe que el GLP-1 disminuye la liberación de glucagón desde las células α pancreáticas y que en general, ambas incretinas mejoran la captación periférica de glucosa en los tejidos¹⁻³.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se recogen de manera esquemática las diferencias fundamentales entre las incretinas.

Tabla 1 – Diferencias entre las incretinas²⁻⁸

	GLP-1	GIP
Sintetizado en células enteroendocrinas	células L (a nivel del íleon distal y el colon/recto)	células K (a nivel del duodeno y yeyuno)
Vaciamiento gástrico	inhibe	apenas tiene efectos sobre el mismo
Ingesta de alimentos, peso corporal y sensación de hambre	reduce	carece de efectos
Secreción de glucagón Efecto glucosa-dependiente	inhibe	no inhibe

En individuos sanos, las incretinas son las responsables de entre un 50-70% de la secreción postprandial de insulina. Sin embargo, en pacientes con DM2, se ha demostrado que está marcadamente reducido el “efecto incretina”^{4,5,9}. No obstante, hay que aclarar que no de igual manera:

- Para GLP-1 el efecto insulínico está relativamente bien preservado, pero su secreción postprandial puede tener leves deficiencias.^{1,3-7}
- En el caso de GIP su efecto insulínico está marcadamente reducido, pero no necesariamente su secreción.^{1,3-7,9}

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS INCRETINAS

Los niveles de GLP-1 y GIP se incrementan rápidamente tras la ingesta, y son inactivados en cuestión de minutos por la acción de la enzima proteolítica *dipeptidilpeptidasa 4* (DPP-4). El conocimiento de este hecho llevó a investigar, por un lado, sustancias que simularan la acción del GLP-1 (ya que esta incretina en pacientes con DM2 tiene, al menos, la actividad insulínica parcialmente preservada) y, por otro, sustancias que inhibieran a la enzima degradadora para prevenir la rápida inactivación. Estos dos enfoques han dado lugar a dos grupos de fármacos:

a) INCRETINMIMÉTICOS.

Son moléculas más resistentes a la degradación enzimática y que simulan la acción de GLP-1. Son *agonistas del receptor GLP-1*.

b) INCRETINPOTENCIADORES.

Son *inhibidores de la enzima DPP-4* que aumentan las concentraciones de incretinas nativas y así prolongan/potencian su acción. También se conocen como *gliptinas*.

En la Tabla 2 se muestran los principios activos que forman parte de estos grupos, junto con algunas características importantes de los mismos.

Tabla 2 – Características de los incretínmiméticos e incretínpotenciadores.¹⁰⁻¹¹

GRUPO FARMACOLÓGICO VÍA DE ADMINISTRACIÓN CONDICIONES DE DISPENSACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	MARCA COMERCIAL	POSOLÓGÍA
INCRETINMIMÉTICOS vía subcutánea RECETA MÉDICA CON VISADO	EXENATIDA	<i>Byetta®</i>	Iniciar con 5 µg 2 veces al día. Administrar 1 h antes de las comidas y con un intervalo de 6 h entre dosis. Después de un mes se puede pasar a 10 µg 2 veces al día (dosis máxima).
	LIRAGLUTIDA	<i>Victoza®</i>	Iniciar con 0,6 mg/día, independientemente de las comidas. Después de una semana subir a 1,2 mg/día. Dosis máxima 1,8 mg/día.
INCRETIN- POTENCIADORES vía oral RECETA MÉDICA	SITAGLIPTINA	Sitagliptina: <i>Januvia®</i> , <i>Ristaben®</i> , <i>Tesavel®</i> , <i>Xelevia®</i>	100 mg una vez al día con o sin alimentos.
		Sitagliptina+metformina: <i>Efficib®</i> , <i>Janumet®</i> , <i>Ristfor®</i> , <i>Velmetia®</i>	50/1.000 mg 2 veces al día con alimentos.
	VILDAGLIPTINA	Vildagliptina: <i>Galvus®</i> , <i>Jalra®</i> , <i>Xiliarx®</i>	100 mg en 2 tomas de 50 mg, una por la mañana y otra por la noche, con o sin alimentos.
		Vildagliptina+ metformina: <i>Eucreas®</i> , <i>Icandra®</i> , <i>Zomarist®</i>	50/1.000 mg 2 veces al día con alimentos.
SAXAGLIPTINA	<i>Onglyza®</i>	5 mg una vez al día con o sin alimentos.	

INCRETINMIMÉTICOS

Son agentes que han mostrado capacidad para imitar los efectos fisiológicos de las incretinas. Al igual que el GLP-1 humano son de naturaleza peptídica pero mucho más resistentes a la degradación por la DPP-4 al llevar distintos aminoácidos en la posición N-terminal, que es donde actúa la enzima.

Controlan la glucemia a través de la regulación de la función de los islotes pancreáticos, principalmente estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la de glucagón, con la particularidad de que estas acciones son glucosa-dependiente. La activación del receptor GLP-1 inhibe también el vaciado gástrico y reduce la ingesta, permitiendo perder peso en la mayoría de los sujetos tratados.¹²

Actualmente en este grupo disponemos de exenatida y liraglutida. Están *autorizadas en doble terapia junto*

*con metformina, o sulfonilurea, o pioglitazona (esto último solo autorizado para exenatida) y en triple terapia con metformina y sulfonilurea o pioglitazona en pacientes que no alcancen control glucémico adecuado a dosis máximas toleradas.*¹¹

Exenatida es la forma sintética de Exedin-4, péptido de origen animal con una acción glucorregulatoria similar al GLP-1 humano. No es un análogo del GLP-1, aunque comparte su secuencia de aminoácidos en un 53% y tiene acción agonista sobre el receptor GLP-1. Se administra vía subcutánea y su vida media es de 3-4 horas, aunque se han detectado concentraciones en plasma a las 15 horas de la inyección y efectos biológicos después de 8 horas.¹³ Se elimina principalmente por filtración glomerular y consiguiente degradación proteolítica, aunque en insuficiencia renal (IR) leve no es necesario ajuste de dosis. En IR moderada se debe

proceder a escalar la dosis y no se aconseja su administración en IR grave o terminal.¹¹

Liraglutida es un análogo del GLP-1 de acción prolongada y más resistente a la degradación por la DPP-4, con un 97% de homología en su secuencia con respecto al GLP-1 humano. Se une a la albúmina plasmática lo que hace que, junto con la lenta absorción desde el tejido subcutáneo, incremente su semivida plasmática, pudiendo administrarse una vez al día. Al igual que exenatida se administra vía subcutánea y tras la inyección se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas después de 10-14 horas; siendo su vida media de 11-13 horas.¹³

Resultados de eficacia en los ensayos clínicos

Estudios publicados con exenatida frente a placebo de 30 semanas de duración, muestran una reducción media de -1,01% sobre el valor basal de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) estadísticamente significativa y de la glucosa en ayunas, manteniéndose ambas en los estudios de extensión (82 semanas). Por otra parte, muestra similar eficacia respecto a la reducción de la HbA1c que insulina glargina o bifásica aspart, aunque exenatida ha mostrado una reducción mayor de la glucosa posprandial (estudios abiertos de no inferioridad). También son más los pacientes que consiguen una HbA1c < 7% con exenatida frente a placebo, aunque no hay diferencias si se compara con insulina.¹⁴

Mediante el programa LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) se ha llevado a cabo un proyecto que recoge resultados de la eficacia terapéutica de liraglutida, mediante un conjunto de 6 ensayos multicéntricos de 26 ó 52 semanas de duración. En estos estudios, realizados con dosis de 0,6 mg a 1,8 mg de liraglutida sola (LEAD 3) o con otros agentes antidiabéticos (doble o triple terapia) se han observado rangos de reducción de la HbA1c del orden de 0,6% a 1,5%. Este descenso fue mayor en aquellos pacientes que sólo habían recibido un antidiabético oral previo al estudio que en aquéllos que recibieron al menos dos.¹⁵

De este programa, el ensayo LEAD 6 quizá sea de mayor interés ya que compara dos medicamentos con mecanismo de acción similar, liraglutida (1,8 mg) frente a exenatida (10 µg dos veces al día). Este estudio abierto de 26 semanas de duración, mostró una mayor reducción de los valores de HbA1c para liraglutida, con una reducción media de -1,12% frente a -0,79%. Esta diferencia fue independiente del tratamiento previo de ambos grupos, la edad, sexo e índice de masa corporal. La proporción de pacientes que consiguieron los objetivos de HbA1c también fue mayor en el grupo de liraglutida, así como la reducción de glucosa plasmática en ayunas. Por el contrario, se observó mayor reducción de los niveles de glucosa postprandial en el grupo exenatida.¹⁶

¿Qué ventajas pueden aportar?

Una gran parte de los tratamientos para la DM 2 inducen ganancia de peso. En este sentido, la importancia de la **pérdida de peso** en estos pacientes contribuye a mejorar la glucemia en ayunas, los niveles de HbA1c, la dislipemia y la hipertensión.

El tratamiento con exenatida se ha asociado con una pérdida de peso progresiva y mantenida. Un estudio abierto que evalúa los efectos de exenatida tras tres años de tratamiento (extensión de los ensayos de registro) mostró una pérdida media de 5,3 kg; siendo mayor en pacientes con IMC ≥ 30 .¹⁷ Liraglutida ha mostrado similar pérdida de peso que exenatida (algo menor) y fundamentalmente en pacientes con IMC ≥ 35 .¹⁵

Por otro lado, en estudios preclínicos tanto exenatida como liraglutida inhiben la apoptosis de células β pancreáticas y aumentan su masa celular; efectos similares a los observados con el GLP-1 nativo.¹ Ambas mejoran la **función de las células β** , observándose en mediciones tales como el HOMA-B (modelo de evaluación de la homeostasis para la función de la célula β) y la relación proinsulina/insulina.¹¹ Si bien es importante tener en cuenta que los cambios en el HOMA-B y la relación proinsulina/insulina durante el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 pueden ser consecuencia de la estimulación secretora inmediata de la célula, en vez de un cambio duradero de su función o aumento de la masa celular.¹

Parece ser que exenatida disminuye tanto la **presión arterial** sistólica (PAS) como la diastólica (PAD)¹⁷, mientras que liraglutida parece tener efectos reductores únicamente sobre la PAS.¹⁵

El receptor GLP-1 también se expresa en los cardiomiocitos y células endoteliales. Con evidencia limitada, se sugiere que GLP-1 puede preservar la **función ventricular** y mejorar los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Esto, junto con la disminución de presión arterial, reducción de peso y modesta mejora del perfil lipídico podría traducirse en una reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes tratados con estos agentes a largo plazo.¹² No obstante, por el momento ninguno de ellos ha demostrado reducir las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo.

Finalmente, la incidencia de **hipoglucemias** en los ensayos clínicos realizados con agonistas del receptor GLP-1 han sido bajas y la mayoría de casos en los que se han producido fueron leves (hallazgo que está de acuerdo con la observación de que el efecto insulínico de las incretinas es glucosa dependiente).¹

Efectos secundarios

Aunque, como hemos comentado, la incidencia de **hipoglucemias** es poco frecuente, se ha observado en mayor medida al añadir exenatida a pacientes tratados con sulfonilureas. Diversos estudios señalan que la hipo-

glucemia fue más frecuente con exenatida que con placebo (16% frente a 7%) especialmente cuando fue administrada junto con una sulfonilurea. Mientras que el riesgo de hipoglucemia fue similar entre exenatida e insulina (un 2%, aproximadamente).¹⁴ La incidencia de hipoglucemia con liraglutida es generalmente baja. La adición de ésta a metformina y/o sulfonilureas fue asociada con menos episodios de hipoglucemia que la adición de exenatida (1,9 frente a 2,6 eventos por paciente y año).¹⁶

Los **efectos gastrointestinales** son los más comunes en los tratamientos con agonistas del receptor GLP-1. La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea, en los ensayos clínicos con exenatida y liraglutida se observa prácticamente en la misma proporción. Estos síntomas son pasajeros tendiendo a remitir a las 8 semanas en pacientes tratados con exenatida y a las 4 semanas en los que tomaban liraglutida.¹

Hay datos clínicos que relacionan a los agonistas del receptor GLP-1 con **pancreatitis**. Proceden de casos notificados al sistema de información de eventos adversos de la agencia americana Food and Drug Administration (FDA) y de los ensayos de registro de las compañías farmacéuticas.¹⁸ En un resumen publicado de los primeros 30 casos de pacientes tratados con exenatida, y que desarrollaron pancreatitis aguda, los autores observaron que, al menos en el 90% de estos sujetos, existieron otros factores que podrían predisponerlos a desarrollarla. También, se ha informado de algún caso de pancreatitis hemorrágicas y muerte en personas en tratamiento previo con exenatida.¹² En un estudio con datos de registro de pacientes tratados con exenatida seguidos durante un año, se determinó un riesgo relativo de desarrollar pancreatitis de un 0,13%, similar al que existía con una cohorte control tratada con metformina o glibenclamida. No obstante, en pacientes diabéticos tipo 2 el riesgo de desarrollar pancreatitis está incrementado unas tres veces respecto a un sujeto normal.^{1,12} Con liraglutida, los estudios han mostrado una incidencia de pancreatitis aguda similar a la de sujetos con DM2.¹

Aunque hasta la fecha no se ha notificado ningún caso de neoplasia tiroidea en humanos, en los estudios preclínicos con animales tanto exenatida como liraglutida han mostrado anomalías en las células C del **tiroides**. Observándose, en los estudios de carcinogenesis, un incremento de la incidencia de adenomas benignos en ratas tratadas con exenatida y que la presencia de carcinomas de células C con altas dosis de liraglutida estaba precedida de niveles elevados de calcitonina (no se han observado anomalías en monos incluso con dosis de liraglutida superiores a 60 veces la dosis máxima en humanos). Parece ser que las ratas tienen mayor predisposición a estas hiperplasias debido a que hay mayor densidad de receptores GLP-1 en sus células C que en el hombre.¹

La Asociación Americana de Endocrinología no recomienda monitorizar los niveles de calcitonina en pacientes tratados con liraglutida, pero sí evitar el tratamiento en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia medular de tiroides.¹ Según la FDA, no se ha documentado ningún caso de lesiones de células C en los pacientes tratados con exenatida.

Por último, cabe señalar la **potencialidad inmunogénica** de ambas moléculas debido a su naturaleza peptídica. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos al principio del tratamiento, en mayor proporción con exenatida que con liraglutida, aunque no se ha asociado a una disminución de la eficacia.¹¹

INCRETINOPOTENCIADORES

Las gliptinas son fármacos que al inhibir a la DPP-4, aumentan los niveles endógenos de GLP-1 y GIP prolongando así sus acciones.⁴ La DPP-4 es una enzima miembro de una familia de endopeptidasas de localización ubicua. Está presente en la superficie de las células endoteliales y epiteliales, y también circula en plasma. Además, se expresa en la membrana celular de los linfocitos T activados, aunque la importancia del papel de su actividad catalítica sobre el sistema inmune o sobre los mecanismos regulatorios inmunológicos no se conoce.^{4,19}

Aunque GLP-1 y GIP son los únicos sustratos de la DPP-4 con relevancia clínica que han sido bien validados en humanos, *in vitro* se ha visto que está implicada también en la degradación de múltiples neuropéptidos, hormonas y citoquinas. La relevancia de éstos, como sustratos *in vivo* de esta enzima aún no es conocida.^{4,19}

Además de esto, hay evidencia que sugiere que la inhibición selectiva de DPP-4 es importante para un óptimo perfil de seguridad en la administración a largo plazo de las gliptinas, pues se ha observado que la inhibición de otros miembros de esta familia de peptidasas, como son las isoformas citosólicas DPP-8 y DPP 9, produce toxicidad multiorgánica en animales.¹⁹

En la actualidad existen 3 inhibidores competitivos de la DPP-4 comercializados en nuestro país. Sus indicaciones autorizadas se detallan a continuación¹¹:

- Sitagliptina: en monoterapia (cuando la metformina está contraindicada o no se tolera), en terapia dual con metformina, sulfonilureas, pioglitazona o insulina, y en terapia triple con metformina más una sulfonilurea o pioglitazona o insulina.

- Vildagliptina y saxagliptina: en terapia dual con metformina, sulfonilurea o pioglitazona.

En otros países, ya se encuentran comercializadas también otras moléculas de la misma familia (ej. alogliptina, linagliptina).^{4,19}

Algunas características particulares de las gliptinas pueden resultar clínicamente significativas, pues estructuralmente muestran marcada heterogeneidad y tienen diferencias a nivel de metabolismo y de eliminación que pueden ser importantes.⁴ A diferencia de las otras, saxagliptina se metaboliza por la isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450, por lo que presenta un potencial alto riesgo de interacciones, especialmente con inductores o inhibidores de esta isoenzima.²⁰ En contraste, sitagliptina y vildagliptina tienen menor tendencia a interacciones fármaco-fármaco y originan metabolitos inactivos.^{4,8,19} También pueden tener relevancia clínica las diferencias en su eliminación; así el porcentaje que se excreta en orina en forma inalterada varía entre ellas.⁴ Ni sitagliptina ni

vildagliptina pueden usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave; sin embargo saxagliptina recientemente sí ha sido autorizada para su uso en pacientes con DM2 con deterioro moderado-severo renal, siempre que se reduzca la dosis usada a 2,5 mg.¹¹

Resultados de eficacia en los ensayos clínicos

Con las gliptinas existen diversos ensayos clínicos (de 6 meses hasta los 2 años duración) cuya variable principal de eficacia es la reducción de los niveles plasmáticos de HbA1c respecto a los valores iniciales; no la morbilidad o mortalidad. Los datos más abundantes están disponibles para sitagliptina y vildagliptina.^{8,19}

Según una revisión sistemática¹⁴ de 29 ensayos clínicos publicada en el año 2007, sitagliptina y vildagliptina, lograron una modesta eficacia en comparación con placebo con un descenso de HbA1c de -0,74% [95% IC, de -0,85% a -0,62%]. En este mismo sentido, una revisión Cochrane, que evaluó 25 ensayos clínicos (11 de sitagliptina y 14 de vildagliptina) de, al menos, 12 semanas de duración y un total de 12.864 pacientes, mostró similares reducciones en los niveles de HbA1c de, aproximadamente, 0,7% y 0,6% para cada uno de estos dos principios activos, en comparación con placebo.²¹ Por su parte, saxagliptina tiene un impacto sobre la glucemia modesto y similar a los otros dos principios activos; reduciendo los niveles de HbA1c desde 0,3% a 0,8% (en valores absolutos) en comparación con placebo.^{4,8,20}

En adición a metformina, sulfonilureas y tiazolidindionas, los inhibidores de la DPP-4 reducen la HbA1c en 0,6-1,1%. En los estudios que han examinado su adición a metformina, en todos los casos la combinación resultó superior en cuanto a control glucémico y una mayor proporción de pacientes lograron concentraciones de HbA1c < 7% comparado con metformina en monoterapia.⁴ Datos comparativos muestran que estos fármacos son similares en potencia, cuando se añaden a metformina, que las sulfonilureas y las glitazonas; y además mejoran el control glucémico cuando se añaden a insulina.⁸

Frente a otros agentes comparadores activos la revisión Cochrane para sitagliptina y vildagliptina señala que los datos fueron limitados y no indicaron una mejoría del control metabólico.²¹

En cuanto a la comparativa entre gliptinas: existe un ensayo clínico de no inferioridad de saxagliptina frente a sitagliptina, donde se encontró una eficacia similar en ambos grupos y una frecuencia de eventos adversos también semejante (47%).²⁰ No existe comparación entre sitagliptina y vildagliptina.¹⁴

¿Qué ventajas pueden aportar?

Basándose en los datos disponibles, esta clase de fármacos se considera, en general, bien tolerada y segura. Se consideran como sus principales ventajas su sencilla implementación en la práctica clínica (generalmente no necesitan ajuste de dosis y su administración es oral), el que por sí mismos no producen hipoglucemias al tener un

efecto glucosadependiente, su efecto neutro sobre el peso en monoterapia y su relativa buena tolerancia gastrointestinal.^{4,8,14,21}

Respecto a las **hipoglucemias**, es importante considerar que su bajo riesgo de hipoglucemia puede aumentar, sobre todo si se asocian a una sulfonilurea o a insulina (precisándose entonces ajuste de las dosis). Para algún autor,²² los inhibidores de DPP-4 pueden potencialmente sustituir a las sulfonilureas por su reducido riesgo de hipoglucemias (si estudios a largo plazo corroboran la eficacia y tolerabilidad vista con ellos hasta ahora). Sin embargo, a día de hoy es precipitado aventurar esto, a la vista de las incertidumbres existentes en cuanto a su seguridad y teniendo en cuenta que no ha sido aún estudiado su impacto sobre las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, la mortalidad o la calidad de vida.²¹

En relación a los resultados sobre otras variables, en los ensayos clínicos con vildagliptina y sitagliptina (tanto en monoterapia, como en terapia combinada), si se ha visto algún efecto sobre el **perfil de los lípidos plasmáticos**, éste ha sido de importancia baja. Igualmente, la información sobre sus efectos en la disminución de la **presión arterial** son escasos.^{8,14,22}

También se ha observado que, en modelos animales, los inhibidores de la DPP-4 promueven la proliferación y la neogénesis de las células β e inhiben la apoptosis. No obstante, hasta la fecha, no existe evidencia de aumento de masa de células β en estudios en humanos.^{8,19}

Los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con DM2 indican que los inhibidores de la DPP-4 mejoran marcadores de la **función de la célula β** (HOMA-B, ratio pro-insulina/insulina, etc), pero aún no está claro si estas mejoras son un efecto directo del aumento de incretinas, son secundarias al alivio de la glucotoxicidad o bien se deben a ambas cosas.^{4,8,22}

Por su parte, la revisión Cochrane recoge que no es posible sacar conclusiones definitivas a partir de los datos publicados sobre los efectos de sitagliptina y vildagliptina sobre las mediciones de la función de las células β .²¹

Efectos secundarios

La mayoría de los efectos adversos en los ensayos fueron de intensidad media a moderada y relativamente pocos pacientes abandonaron el tratamiento debido a los mismos.^{4,8,14} No obstante, los riesgos a largo plazo de los inhibidores de la DPP-4 están pobremente documentados y son muchas las incertidumbres respecto a su perfil de seguridad a medio-largo plazo.

Las gliptinas pueden aumentar el riesgo de **nasofarinitis, infecciones del tracto urinario** y de **dolor de cabeza**.¹⁴ Las infecciones por todas las causas mostraron un aumento estadísticamente significativo después del tratamiento con sitagliptina (RR 1,15; IC 95%: 1,02 a 1,31; p=0,03), pero no alcanzaron significación estadística después del tratamiento con vildagliptina (RR 1,04; IC 95%: 0,87 a 1,24; p=0,05).²¹ Saxagliptina, dada su reciente comercialización, presenta datos de seguridad a largo plazo en general más limitados, aunque en los ensayos

clínicos se ha visto un ligero aumento de las infecciones en los grupos en tratamiento *versus* grupos control, así como linfopenia.^{8,20} Como se ha comentado previamente, la enzima DPP-4 modula los niveles de diferentes mediadores involucrados en la regulación inmune y actualmente se precisa de más información que analice su efecto en los parámetros de la función inmune, así como las implicaciones de esto en la práctica clínica.

Por otra parte, la FDA informó en 2009 de 88 casos documentados de **pancreatitis** aguda (incluyendo pancreatitis hemorrágica o necrotizante), asociados con sitagliptina o sitagliptina/metformina, 47 de los cuales se resolvieron suspendiendo el tratamiento.²³ La aparición de esta información de seguridad postcomercialización obliga a informar a los pacientes sobre la sintomatología de este cuadro antes de iniciar el tratamiento para poder detectarlo precozmente, así como a evitar su uso si existen antecedentes de pancreatitis o factores de riesgo como litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia. A día de hoy, aún se ha de determinar en qué medida los otros dos agentes de la clase se encuentran asociados con este riesgo, no obstante, ya existe al menos un caso publicado de pancreatitis relacionado con el uso de vildagliptina.²⁴ Así se recomienda supervisar a los pacientes diabéticos con estos tratamientos e interrumpir la administración ante la mínima sospecha de pancreatitis (dolor abdominal persistente, náuseas, vómitos, etc).

Otras consideraciones de seguridad:

- Vildagliptina se ha asociado a elevación de las enzimas hepáticas (durante su uso tienen que hacerse periódicamente test de la función hepática y está contraindicada en hepatopatías). Y también con trastornos de la conducción cardíaca.^{4,20}

LUGAR EN TERAPÉUTICA SEGÚN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Para la DM2, las opciones de tratamiento farmacológico han aumentado desde la comercialización de los fármacos que actúan sobre las hormonas incretinas. Las diferentes guías de práctica clínica suelen recomendar iniciar el tratamiento con modificaciones del estilo de vida y, si se precisa tratamiento farmacológico, metformina como fármaco de primera elección, excepto si existen contraindicaciones. A medida que la enfermedad progresa y con el fin de lograr mantener el control de la glucemia, la mayoría de los pacientes necesitarán fármacos adicionales, habitualmente principios activos con mecanismo de acción diferente, o bien cambio a un nuevo régimen.

En general, las guías sitúan a los inhibidores de la DPP-4 o los agonistas del receptor GLP-1 como segundo o tercer escalón en algunas situaciones concretas: en personas obesas y con riesgo manifiesto de hipoglucemias. La combinación metformina-sulfonilurea es la asociación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso y con una mejor relación coste-efectividad, por lo que se ha convertido en la asociación de elección tras el fracaso de cualquiera de ellos en monoterapia.²⁵⁻²⁸

Se contempla la utilización de inhibidores DPP-4 en combinación con metformina en el segundo escalón del tratamiento, además de considerar los cambios en estilos de vida, cuando existen riesgos de hipoglucemias,²⁵⁻²⁸ en conductores, situaciones laborales peligrosas o riesgo de caídas,²⁵ y en aquellos casos donde el aumento de peso sea una preocupación.²⁵⁻²⁸ En el tercer escalón del tratamiento, se podrían añadir o sustituir inhibidores DPP-4 a la combinación de metformina o secretagogos, cuando el objetivo de control es disminuir la HbA1c en un 0,5% en tres a seis meses, y cuando el aumento de peso sea preocupante.²⁵

Según la guía NICE²⁹ los inhibidores sitagliptina y vildagliptina están indicados como segunda línea en pacientes tratados con metformina con HbA1c $\geq 6,5\%$, en personas con riesgo de hipoglucemia, trabajos de riesgo y pacientes que no toleran sulfonilureas. Se podrán añadir a sulfonilureas en personas con intolerancia a metformina, o si ésta está contraindicada y presentan HbA1c $\geq 6,5\%$. En el caso de pacientes que siguen tratamiento con metformina y sulfonilurea, se puede asociar como tercera línea sitagliptina si las cifras de HbA1c $\geq 7,5\%$. Se seguirá sólo con las gliptinas si el paciente ha tenido una respuesta beneficiosa (reducción de al menos 0,5% de HbA1c en 6 meses), comentando posibles beneficios-riesgos con el paciente y priorizando un inhibidor a una tiazolidindiona en los siguientes casos: aumento de peso, beneficio metabólico con el tratamiento con inhibidores y cuando existan contraindicaciones o mala respuesta con glitazonas.

La utilización de sitagliptina en monoterapia como segunda alternativa a metformina se contempla en el consenso de la Sociedad Española de Diabetes, señalando que comporta un mínimo riesgo de hipoglucemia en monoterapia y no tiene impacto en el peso del paciente. Las principales limitaciones de uso se basan en la ausencia de estudios que demuestren su seguridad y eficacia a largo plazo, así como su elevado precio.²⁷

Respecto a los agonistas del receptor GLP-1, se pueden utilizar para mejorar el control glucémico de adultos obesos con DM2 e IMC ≥ 30 , que ya han recibido tratamiento con metformina y/o sulfonilureas. Por lo general se agregan como fármacos de tercera línea en los pacientes que no consiguen objetivos de control con tratamiento combinado de metformina y sulfonilurea y como alternativa a la adición de la terapia de insulina,^{28,30} o en los que la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades.³⁰

La guía del Nacional Collaborating Centre for Chronic Conditions³⁰ determina que se puede considerar la utilización de exenatida en:

- IMC por encima de 35 kg/m² en pacientes de origen europeo y ajustando en pacientes de distinto origen.
- Pacientes con problemas específicos psicológicos, sociales o metabólicos a causa de su elevado peso.
- Control inadecuado glucémico (HbA1c $\geq 7,5\%$) después de un tratamiento convencional con agentes orales: metformina y sulfonilureas.
- Cuando se deben utilizar medicamentos de elevado coste como tiazolidinedionas o terapia con insulina.

Se continuará el tratamiento sólo si se obtiene una reducción de HbA1c en 6 meses y una pérdida de peso respuesta metabólica beneficiosa (al menos de 1% de de al menos 5% en 1 año) de forma mantenida.

- Las diferentes guías de DM2 suelen recomendar inicio del tratamiento con modificaciones del estilo de vida y, si es necesario tratamiento farmacológico, metformina como fármaco de primera elección, excepto si hay contraindicaciones. Las sulfonilureas se consideran también fármacos de primera línea.

- Si se precisa añadir un segundo fármaco, éste se elegirá según las características del paciente y las ventajas del fármaco, siendo la combinación metformina-sulfonilurea la asociación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso y una mejor relación coste-efectividad.

- Las opciones de tratamiento farmacológico han aumentado desde la comercialización de los fármacos que actúan sobre las incretinas, si bien en general, las guías los sitúan como segundo o tercer escalón en algunas situaciones muy concretas; en personas obesas y con riesgo manifiesto de hipoglucemias.

- Los descensos sobre la HbA1c que logran estos nuevos fármacos son en general moderados y, al tratarse de medicamentos nuevos, su perfil de seguridad a medio-largo plazo está pobremente documentado. Por el momento, no hay evidencia de su eficacia en la reducción de las complicaciones de la DM2 a largo plazo ni en la mortalidad.

- Finalmente, a modo de resumen se muestra un algoritmo para descender la glucemia en DM2.

Algoritmo para descender la glucemia en personas con diabetes mellitus tipo 2. Fuente: modificado de la referencia 25

Si no se alcanzan los objetivos HBA1C < 7%

1.ª LÍNEA. Además de las medidas de estilo de vida, comenzar con uno:

- **Metformina (MF)**
- Sulfonilurea *(SU). Si intolerancia a metformina, bajo peso o síntomas osmóticos.

Si no se alcanzan los objetivos HBA1C < 7%

2.ª LÍNEA. Además de medidas de estilos de vida, cumplimiento terapéutico y dosis óptimas, añadir uno de:

- **Sulfonilurea (SU)***
- Tiazolidinedionas*, si hipoglucemia en situaciones de riesgos profesionales, conductores, riesgo de caídas. No en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- Inhibidores DPP-IV*, si hipoglucemia en situaciones de riesgos profesionales, conductores, riesgo de caídas. Si el aumento de peso es preocupante.

Si no se alcanzan los objetivos HBA1C < 7%

3.ª LÍNEA. Además de medidas de estilos de vida, cumplimiento terapéutico y dosis óptimas, añadir uno de:

ORAL: (continuar con MF/SU si son toleradas)

- Tiazolidinedionas*, si no insuficiencia cardíaca
- Inhibidores DPP-IV*, si el aumento de peso es preocupante.

INYECTABLE: (si predisposición a la administración inyectable, continuar con MF/SU si son toleradas))

- Insulina* antes de dormir. Si síntomas osmóticos, aumento de HBA1C, insulina NPH inicialmente. Si hipoglucemia utilizar un análogo de insulina como alternativa. Añadir insulina prandial el tiempo que fuera necesario.
- GLP-1 agonistas*. Si IMC > 30 Kg/m², si necesita perder peso y menos de 10 años desde el diagnóstico.

EN NEGRITA: recomendación habitual.

SIN NEGRITA: enfoque alternativo. Recomendaciones especiales.

(*) Continuar la medicación ya sea si el objetivo individualizado se alcanza o si la HbA1c disminuye más del 0,5% (5,5 mmol/mol) en 3-6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med.* 2011 (Jan); 124 (1 Suppl): S3-18.
2. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet β -cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology.* 2003; 144 (12): 5145-5148.
3. Nauck MA, Meier JJ. Glucagon like-peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regulatory Peptides.* 2005; 128: 135-148.
4. Gerich J. DPP-4 inhibitors. What may be the clinical differentiators? *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 90 (2): 131-140.
5. Meier JJ. The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.* 2009; 23 (4): 433-441.
6. Nauck MA, Vardali I, Deacon CF et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down?. *Diabetologia.* 2011; 54: 10-18.
7. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3717-3723.
8. Åhrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23 (4): 487-498.
9. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986; 29 (1): 46-52.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos Bot Plus. 2011.
11. Fichas técnicas de los diferentes antidiabéticos expuestos. AEMPS [en línea] 2011. Disponibles en: <http://www.aemps.es> [fecha de consulta mayo 2011]
12. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS et al. Incretin-Based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care.* 2010; 33 (2): 428-433.
13. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (10): 3703-16.
14. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298 (2): 194-206.
15. Croom KF, McCormack PL. Liraglutide: a review of its use in type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2009; 69 (14): 1985-2004.
16. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009; 374 (9683): 39-47.
17. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (1): 275-286.
18. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals - Exenatide (marketed as Byetta) – 8/2008 Update. August 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm> [fecha de consulta 02/05/2011]
19. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23 (4): 479-486.
20. Prescrire Editorial Staff. Saxagliptin. *Prescrire Int.* 2011; 20 (113): 33-37.
21. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revision Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
22. Gallwitz B, Häring HU. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes- DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obes Metab.* 2010; 12 (1): 1-11.
23. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals- acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). September 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm> [fecha de consulta 09/05/2011]
24. Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract.* 2011. May-Jun; 17 (3): e48-50.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> [fecha de consulta abril 2011].
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33 Supl 1:S62-9.
27. Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J et al. Documento de consenso: Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2010; 26: 331-338.
28. Consenso del Grupo de estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el inicio de insulinización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Disponible en: <http://redgdps.org/gestor/upload/file/DOCUMENTO%20DE%20CONSENSO-insulinizar-AP.pdf> [fecha de consulta abril 2011].
29. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Issue date: May 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87ShortGuideline.pdf> [fecha de consulta 16/5/2011].
30. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). Londres: Royal College of Physicians; 2008.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-141-2000