

Suscríbase a Butlletí Groc en formato electrónico

A partir de 2011 la distribución de este boletín sólo se hará por vía electrónica.

Indique la dirección de correo electrónico en la que desea recibirlo a:

www.icf.uab.es/sus_BG

También puede consultar todos los números publicados en:

www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp

bg

Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado

Los nuevos grupos de hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 actúan sobre el sistema hormonal de las incretinas. Son objeto de una fuerte promoción, basada en la supuesta ventaja de que reducirían la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin inducir episodios de hipoglucemia grave ni promover aumento de peso. En Cataluña su consumo aumenta de manera ilógicamente excesiva (véase el Cuadro 1).

Incretinas y metabolismo de la glucosa

El GLP-1 (péptido análogo del glucagón) es una hormona incretina intestinal que estimula la secreción de insulina y disminuye la liberación de glucagón. El GLP-1 natural es rápidamente degradado por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4).¹

La **sitagliptina** (Januvia®, Tesavel®, Xelevia® y en combinación con metformina Efficib®, Janumet®, Velmetia®) y la **vildagliptina** (Galvus® y combinada con metformina, Eucreas®), denominadas "gliptinas", son inhibidores de la DPP-4 que se administran por vía oral. Incrementan la con-

centración plasmática de GLP-1 endógeno. La **exenatida** (Byetta®), de administración por vía subcutánea dos veces al día, es un análogo del GLP-1 resistente a la DPP-4 con una semivida de eliminación de 2-3 horas. Se está evaluando una presentación de exenatida de liberación prolongada, de administración una vez a la semana.² La **liraglutida** (Victoza®), un análogo del GLP-1 de larga duración que se puede administrar una vez al día, está pendiente de comercialización.

La eficacia sobre la morbi-mortalidad es desconocida

No se ha demostrado que reduzcan las **complicaciones de la diabetes ni la mortalidad**.³ Los ensayos clínicos fueron generalmente cortos (12-52 semanas) y la variable principal evaluada fue la variación de la HbA1c, una variable subrogada (véase el Cuadro 2). En contraste, es preciso recordar que está bien demostrado que la metformina reduce las complicaciones de la diabetes y la mortalidad, y las sulfonilureas y la insulina reducen las complicaciones microvasculares.

Los resultados de ensayos clínicos indican que en pacientes diabéticos que no se regulan de

Cuadro 1. La comercialización de la sitagliptina.¹

La comercialización de la **sitagliptina** es un buen ejemplo de la rapidez con la que los laboratorios pueden lanzar nuevos productos al mercado con la aplicación de nuevas técnicas.

La sitagliptina fue aprobada por la FDA sólo 3,8 años después de su descubrimiento, frente a una media de 14,2 años para todos los fármacos aprobados entre 1990 y 1999. Una vez aprobada, la compañía inició una intensa campaña para presentarla como un nuevo tipo de fármaco (foros "educativos", visitantes médicos y comunicados de prensa a través del web y por vía satélite a miles de profesionales). En 8 días ya se había visitado a un 70% de los médicos y se había suministrado el medicamento a las farmacias. En 14 días se había negociado su financiación por mutuas de salud con unos 188 millones de afiliados (que equivale a un 73% de la población asegurada en Estados Unidos). El laboratorio también estableció una alianza con la Sociedad Americana de Diabetes para elaborar "material educativo" y guías para los pacientes, y para formar a educadores sobre diabetes, con el fin de identificar a un mayor número de pacientes no diagnosticados para que buscaran y pidieran tratamiento.

El éxito de esta campaña fue inmediato. Un mes después de su aprobación, un 14 a 20% de las nuevas prescripciones de medicamentos para la diabetes de tipo 2 eran de sitagliptina.

Se calcula que a finales de 2007 se habían hecho tres millones de recetas y que la sitagliptina se había convertido en la segunda marca de hipoglucemiante en número de recetas en Estados Unidos. Las ventas habían pasado de 42 M\$ a finales de 2006, a 272 M\$ al inicio de 2008.

En Cataluña la sitagliptina fue el quinto principio activo con más incremento del importe líquido (33,8%) a cargo del CatSalut, con 1,8 millones de euros en enero-abril de 2010.

1 Kao DP. BMJ 2009;338:141-4. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=85028>

manera adecuada con dieta y metformina, añadir sitagliptina (100 mg al día), vildagliptina (50 mg dos veces al día), exenatida o liraglutida reduce la HbA1c en 0,5 a 1,5%.⁴ La pérdida de peso con los inhibidores de la DPP-4 es de hasta 1,5 kg y con los agonistas del GLP-1 es de 2,6 a 3,7 kg. En dos ensayos comparativos entre un agonista del GLP-1 (exenatida de larga duración⁵ y liraglutida⁶) y un inhibidor de la DPP-4 (sitagliptina), el agonista del GLP-1 redujo más la HbA1c y el peso que la sitagliptina, pero la náusea fue más frecuente con exenatida y liraglutida que con sitagliptina.

En pacientes que no se regulan con una **sulfonilurea**, añadir sitagliptina (100 mg al día) o bien vildagliptina (50 mg al día) a la glimepirida reduce la HbA1c media en un 0,6% comparado con añadir placebo,⁷ y la adición de exenatida o liraglutida la reduce en un 1,1%.

Aunque no hay ensayos comparativos entre sitagliptina y vildagliptina, los datos indirectos sugieren que combinadas con metformina, una sulfonilurea o pioglitazona producen mejoras similares de la HbA1c. En un ensayo comparativo la liraglutida (1,8 mg una vez al día) se mostró más eficaz y mejor tolerada que la exenatida (10 µg dos veces al día).^{8,9}

Se ha sugerido que la liraglutida reduce la presión arterial sistólica. Sin embargo, las diferencias observadas en algunos estudios no han sido significativas y en el ensayo comparativo entre liraglutida y sitagliptina ninguno de los dos fármacos redujo la presión arterial de manera significativa.^{6,10}

Gliptinas: infecciones y reacciones de hipersensibilidad

Los principales efectos adversos de la sitagliptina y la vildagliptina son **náusea**, estreñimiento y **cefalea**. Se ha descrito un ligero incremento de la incidencia de **infecciones** con sitagliptina o vildagliptina, sobre todo rinofaringitis e infecciones urinarias, posiblemente atribuibles al efecto inhibidor de la DPP-4.¹¹ También se han notificado casos de **anafilaxia**, angioedema, urticaria, vasculitis cutánea y síndrome de Stevens-Johnson con sitagliptina, y angioedema y urticaria con vildagliptina.¹² Estos efectos ocurrieron durante los primeros tres meses de tratamiento y algunos casos justo después de la primera dosis.

Las gliptinas tienen un efecto neutral sobre el **peso**. Combinadas con metformina no parecen producir cambios significativos en el peso, pero cuando se asocian a una sulfonilurea lo pueden aumentar.

En combinación con metformina, el riesgo de **hipoglucemia** no aumenta de manera significativa, pero cuando se combinan con una sulfonilurea, el riesgo es más alto. Cuando un paciente tratado con una sulfonilurea inicia tratamiento con una gliptina, hay que reducir la dosis de cada fármaco para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Se han descrito **trastornos de la conducción cardíaca**¹³ y **depresión** con sitagliptina, y **disfunción hepática** y hepatitis con vildagliptina. La vildagliptina está contraindicada en pacientes con afectación hepática o con aumento de transami-

Cuadro 2. Variables subrogadas y riesgo cardiovascular.

- La aprobación de los nuevos antidiabéticos se ha basado en su efecto sobre la **HbA1c**. En los últimos años, sin embargo, se ha puesto en duda la validez de la HbA1c para predecir el riesgo de complicaciones de la diabetes.¹
- En la diabetes de tipo 1 es posible que la HbA1c sea una buena variable de medida, pero su valor en la de tipo 2 es menos consistente. La información sobre el efecto de los fármacos antidiabéticos para prevenir las complicaciones macro y microvasculares es muy limitada o inexistente.
- Por ejemplo, en el ensayo UKPDS la insulina y las sulfonilureas indujeron reducciones de HbA1c comparables a las obtenidas con metformina, pero no dieron lugar al mismo grado de reducción del riesgo de infarto de miocardio y de otras complicaciones de la diabetes. Por otra parte, la recientemente retirada rosiglitazona incrementaba el riesgo de infarto de miocardio y los resultados de ensayos clínicos recientes indican que el tratamiento intensivo de la glucemia aumenta la mortalidad. Conviene por tanto que la eficacia de los fármacos antidiabéticos se mida según su efecto sobre la **morbimortalidad cardiovascular** a largo plazo.²
- Datos recientes indican que en pacientes con diabetes tratar la **hipertensión arterial** y la **dislipemia** puede ser tanto o más importante que reducir la HbA1c en un 1%.³

1 Montori VM, Gandhi GY, Guyatt GH. Lancet 2007;370:1104-06. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81485>

2 Goldfine AB. N Engl J Med 2008;359:1092-95. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=83926>

3 Hirsch IB, Brownlee M. JAMA 2010;303:2291-92.

nasas. En estudios en animales la sitagliptina se ha asociado a un aumento del riesgo de neoplasia (adenomas y carcinomas).¹⁴

Análogos del GLP-1: efectos digestivos frecuentes

Los efectos adversos más frecuentes de exenatida y liraglutida son **náusea** (hasta un 57% de los pacientes), **vómitos** (17%) y **diarrea**; en ensayos clínicos han obligado a retirar el tratamiento en un 4 a 8% de los pacientes.¹¹ Parecen depender de la dosis. Son más frecuentes al inicio del tratamiento y probablemente en pacientes mayores de 70 años o con alteración renal. No se sabe si la ligera **pérdida de peso** que presentan los pacientes tratados está relacionada con los trastornos digestivos. Se ha descrito **hipoglucemia**, sobre todo cuando se administra combinada con una sulfonilurea, pero suele ser leve o moderada.¹⁵ En ensayos clínicos, hasta un 67% de pacientes desarrollaron **anticuerpos antiexenatida**, pero no se sabe si pueden reducir su eficacia o aumentar su toxicidad.¹¹

Alteración de la función renal

Con **sitagliptina** se ha descrito aumento de la creatinina. En caso de insuficiencia renal moderada o grave no se recomiendan ni la sitagliptina ni la vildagliptina. Se han descrito algunos casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con sitagliptina y una estatina.^{16,17}

También se ha descrito aumento de la creatinina con **exenatida**.¹⁸ En noviembre de 2009 la FDA alertó sobre el riesgo de afectación renal, a raíz de la notificación de 60 casos de insuficiencia renal aguda.¹⁹ No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave y se reco-

mienda precaución en caso de insuficiencia renal moderada.

Riesgo de pancreatitis

Exenatida y liraglutida pueden ser causa de pancreatitis,¹ un efecto que sería atribuible a la acción sobre el GLP-1.²⁰ La FDA ha alertado de este posible riesgo en dos ocasiones.^{21,22} En caso de dolor abdominal grave, hay que sospechar que la pancreatitis ha sido inducida por el fármaco, retirarlo inmediatamente y no reintroducirlo tras la recuperación del paciente.²³ Para los pacientes con antecedente de pancreatitis o con factores de riesgo, como litiasis biliar, alcoholismo o hipertrigliceridemia, no se recomienda iniciar tratamiento con análogos del GLP-1.

También se han notificado casos de pancreatitis aguda con **sitagliptina**²⁴ y con **vildagliptina**.

Posible riesgo carcinogénico de los análogos del GLP-1

En roedores la liraglutida produce un aumento de la incidencia de hiperplasia focal de células tiroideas C, una lesión que se considera preneoplásica de cáncer medular de tiroides, y también **tumores de células C** (adenomas y carcinomas).²⁵ También se han observado adenomas en ratas que recibían exenatida.²⁶

En ensayos clínicos la liraglutida se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos adversos tiroideos, pero no la exenatida.²⁷ La FDA ha exigido al laboratorio fabricante de liraglutida un estudio epidemiológico para evaluar el riesgo de cáncer de tiroides y de otros tipos, así como los riesgos de hipoglucemia grave, pancreatitis y reacciones alérgicas.

Conclusión

Para los pacientes con diabetes de tipo 2 que no responden adecuadamente con metformina o una sulfonilurea, la adición de una gliptina (sitagliptina, vildagliptina) o de un análogo del GLP-1 (exenatida, liraglutida) reduce modestamente la hemoglobina glicosilada. No se sabe si también reduce las complicaciones de la diabetes o la mortalidad cardiovascular. Las gliptinas pueden aumentar el riesgo de infecciones y de reacciones de hipersensibilidad, y la exenatida y la liraglutida producen náusea con mucha frecuencia. Se han notificado casos graves de pancreatitis con ambos grupos de fármacos y preocupa el posible riesgo carcinogénico de los análogos del GLP-1.

Dado que no se ha establecido su relación beneficio-riesgo a largo plazo, sitagliptina, vildagliptina y exenatida se consideran fármacos de tercera línea. La adición de una **gliptina** podría ser una alternativa sólo cuando no se consigue una regulación adecuada de la glucemia con combinaciones de primera y segunda línea, sobre todo en pacientes con frecuentes episodios de hipoglucemia y/o con aumento de peso atribuible al tratamiento con sulfonilureas que suponga un problema importante. La combinación de una gliptina y metformina parece tener una mejor relación beneficio-riesgo que la combinación de una gliptina con otro hipoglucemiante. En los pacientes con exceso de peso muy limitante, la adición de **exenatida** al tratamiento oral puede ser una alternativa a la insulina, porque en principio hace perder peso. Sin embargo, hay que ser muy prudente con el uso de estos fármacos y seguir muy de cerca los pocos pacientes que los necesitan.

Bibliografía

- 1 Madsbad S. Lancet 2009;373:438-39.
- 2 Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al, for the DURATION-1 Study Group. Lancet 2008;372:1240-50.
- 3 Anónimo. Drug Ther Bull 2008;46:49-52.
- 4 Scheen AJ, Radermecker RP. Lancet 2010;375:1410-12.
- 5 Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al, for the Duration-2 Study Group. Lancet 2010;376:431-39.
- 6 Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al, for the 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Lancet 2010;375:1447-56.
- 7 Anónimo. NPS Radar 2010; agosto. www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2010/august_2010/gliptins
- 8 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al, for the LEAD-6 Study Group. Lancet 2009;374:39-47. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86286>
- 9 Pechlaner C. Lancet 2009;374:1144. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=86870>
- 10 Anónimo. Drug Ther Bull 2010;48:50-53.
- 11 Amori RE, Lau J, Pittas AG. JAMA 2007;298:194-206.
- 12 Anónimo. Rev Prescrire 2008;28(302):907.
- 13 Anónimo. Rev Prescrire 2008;28(294):246.
- 14 Anónimo. Rev Prescrire 2007;27(289):805-08.
- 15 Anónimo. Rev Prescrire 2007;27(285):485-89.
- 16 Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Diabet Med 2008;25:1229-30.
- 17 DiGregorio RV, Pasikhova Y. Pharmacotherapy 2009;29:352-56.
- 18 Anónimo. Rev Prescrire 2008;28(299):664.
- 19 FDA. 2 de noviembre de 2009. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm
- 20 Ahmad SR, Swann J. N Engl J Med 2008;358:1970-71.
- 21 Byetta (exenatide). www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079781.htm
- 22 Anónimo. Rev Prescrire 2008;28(301):828.
- 23 Anónimo. Butll Farmacovigilància Catalunya 2009;7:9-11.
- 24 FDA. 25 de septiembre de 2009. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm
- 25 De Block CEM, Van Gaal LF. Lancet 2009;374:4-6.
- 26 Parks M, Rosebraugh C. N Engl J Med 2010;362:774-77. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=87929>
- 27 Anónimo. Rev Prescr 2010;30(317):168-71.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 18€; extranjero 25,36\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.