

NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: Los agentes incretínicos y los agentes glucosúricos

Mercè Fernández-Balsells y Wifredo Ricart-Engel

Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta

o no de los objetivos establecidos, y reportando los eventuales efectos adversos que se observen.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, agentes incretínicos, agentes glucosúricos.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica de prevalencia creciente asociada a la obesidad, el sedentarismo y el envejecimiento de la población. La magnitud del problema obliga a ser muy cuidadosos en el momento de decidir el mejor tratamiento cuando no se logran objetivos de control todo y las medidas higienicodietéticas y la metformina. Durante muchos años las sulfonilureas (SU) y la insulina fueron las únicas opciones disponibles. En los últimos años se han comercializado los fármacos incretínicos y los fármacos glucosúricos. Estos nuevos grupos farmacológicos, comentados en este Boletín, suponen alternativas de eficacia discreta en cuanto a la mejora del control glucémico con un perfil beneficioso en referencia al aumento de peso y las hipoglucemias. Estas mejoras ponderales son marginales, el menor riesgo hipoglucemiante se restringe especialmente a los pacientes que no hacen tratamiento concomitante con SU o insulina y las hipoglucemias graves han sido acontecimientos muy poco frecuentes en todos los estudios revisados. En cuanto al perfil de seguridad a largo plazo, como con todos los fármacos de reciente comercialización, quedan cuestiones pendientes de resolver.

Por todos estos motivos, la prescripción de estos nuevos fármacos se tiene que restringir a pacientes con DM2 mal controlada con sobrepeso/obesidad o con riesgo de hipoglucemias graves.

Es responsabilidad de los facultativos hacer un seguimiento de la efectividad y la seguridad de los fármacos prescritos, valorando el hecho de mantener o no los nuevos tratamientos en función de la obtención

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud de primer orden. Se trata de una patología crónica con una prevalencia creciente asociada al incremento de la obesidad, el sedentarismo y el envejecimiento de la población. El tratamiento de esta enfermedad, una vez establecida, está orientado a evitar el desarrollo de descompensaciones agudas y de las complicaciones crónicas que determinan la morbilidad y la mortalidad. La base de este tratamiento son las medidas higienicodietéticas y la metformina. Durante muchos años, la única alternativa a la metformina fueron las sulfonilureas (SU) y la insulina. Posteriormente, se incorporaron los inhibidores de las glucosidasas y las tiazolidindionas (TZD). A lo largo de los últimos años, pero, se han desarrollado otras muchas dianas terapéuticas diferentes que han supuesto la aparición de varios grupos farmacológicos.

El objetivo de esta revisión es hacer una puesta al día de la evidencia que se dispone para la utilización de los fármacos antidiabéticos de aparición más reciente: los agentes incretínicos, que incluyen los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo IV (IDPP-4) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), introducidos ahora ya hace unos años y que fueron objeto del último *Boletín de Información Terapéutica* (BIT) dedicado a la DM2¹, y los fármacos glucosúricos, un grupo de reciente comercialización. La proliferación de nuevos fármacos para el manejo de la DM2 se ha acompañado de la aparición de varias guías clínicas donde se integran los diferentes fármacos con la intención de dar directrices estandarizadas

para el manejo de esta enfermedad. Hay un consenso general que el fármaco de elección para el manejo de la DM2 es la metformina. Más controvertida o polémica es la actitud a seguir cuando no se logran los objetivos de control glucémico con medidas higienodietéticas y metformina, a la hora de plantear el siguiente escalon terapéutico. Las guías de las sociedades científicas con más eco, el American Diabetes Association (ADA) y el European Association for the Study of Diabetes (EASD), propugnan la selección del siguiente fármaco en base a las preferencias de los pacientes^{2,3}. En esta revisión se intentará hacer una aproximación basada en criterios de eficacia y de eficiencia, como es considerar de entrada el tratamiento con medidas higienodietéticas y metformina y la adición de una SU como siguiente escalon terapéutico como medida más eficiente para la mayoría de los pacientes con DM2, dejando la indicación de los nuevos fármacos a pacientes con condicionantes muy concretos. Este esquema de tratamiento es el que se establece en el documento de las pautas de armonización del tratamiento de la DM2, que es donde se tienen que incorporar estas novedades (tabla1) ⁴.

El objetivo de control glucémico a los pacientes con DM2

Cómo que el desarrollo de las complicaciones crónicas derivadas de la DM2 es un proceso largo y difícil de evaluar, la eficacia de los diferentes tratamientos hipoglucemiantes se mide mediante una variable subrogada, los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y se consideran clínicamente relevantes diferencias de los niveles de HbA1c superiores a 0,5 puntos. Desde la polémica sobre los posibles efectos adversos cardiovasculares que se pusieron de manifiesto en estudios observacionales postcomercialización de las TZD, las agencias reguladoras como la Food and Drug Agency (FDA), exigen la elaboración de estudios de seguimiento cardiovascular en todos los nuevos fármacos hipoglicemiantes. Los criterios de inclusión de los pacientes de estos estudios de seguridad cardiovascular suelen ser bastante diferentes a los estudios que evalúan eficacia hipoglucemiante a medio/corto plazo, puesto que incluyen pacientes de más alto riesgo más representativos de la diana terapéutica real de estas intervenciones farmacológicas.

La última de las revisiones sistemáticas que ha evaluado de forma independiente el efecto del tratamiento intensificado de la DM2 es un estudio Cochrane del 2013⁵, en el cual se recogen 28 ensayos clínicos, entre los cuales destacan los estudios UKPDS, realizados en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y estudios que incluían pacientes con DM2 de larga evolución con elevado riesgo cardiovascular, como los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT. En esta revisión se incluyen 18.717 pacientes asignados a control glucémico intensivo* vs. 16.196 pacientes asignados a tratamiento convencional y se obser-

va que el tratamiento intensificado no contribuye a mejorar la mortalidad general ni la cardiovascular. El tratamiento intensificado de la glucemia¹ disminuye el riesgo de infarto de miocardio no mortal, de amputación de extremidad inferior y de desarrollar enfermedad microvascular, por anticipado, pero incrementa el riesgo de hipoglucemias graves. A raíz de esta evidencia, se está aconsejando establecer objetivos de control glucémico diferentes en función de las características de los pacientes. Así, guías clínicas recientes propugnan la obtención de objetivos de control < 7% sólo en aquellos pacientes con DM2 donde estos niveles se puedan lograr de forma segura, sin riesgo de hipoglucemias; y se defiende una actitud más conservadora en cuanto a los pacientes con corta expectativa de vida, enfermedades graves concomitantes o elevado riesgo cardiovascular. En estos casos pueden ser asumibles valores de HbA1c, incluso superiores a 9%⁶.

A pesar de que el objetivo primario de los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento hipoglucemiante es la mejora del control glucémico medido mediante los niveles de HbA1c, las publicaciones científicas a menudo se hacen eco de otros aspectos indudablemente muy importantes, como por ejemplo los efectos sobre el peso, las hipoglucemias y otros factores de riesgo cardiovascular. Estos hallazgos colaterales se tienen que valorar con cautela por cuestiones de rigor metodológico. Además de esta consideración, se han incluido en esta revisión comentarios sobre estos aspectos de interés.

Fármacos con efecto incretínico

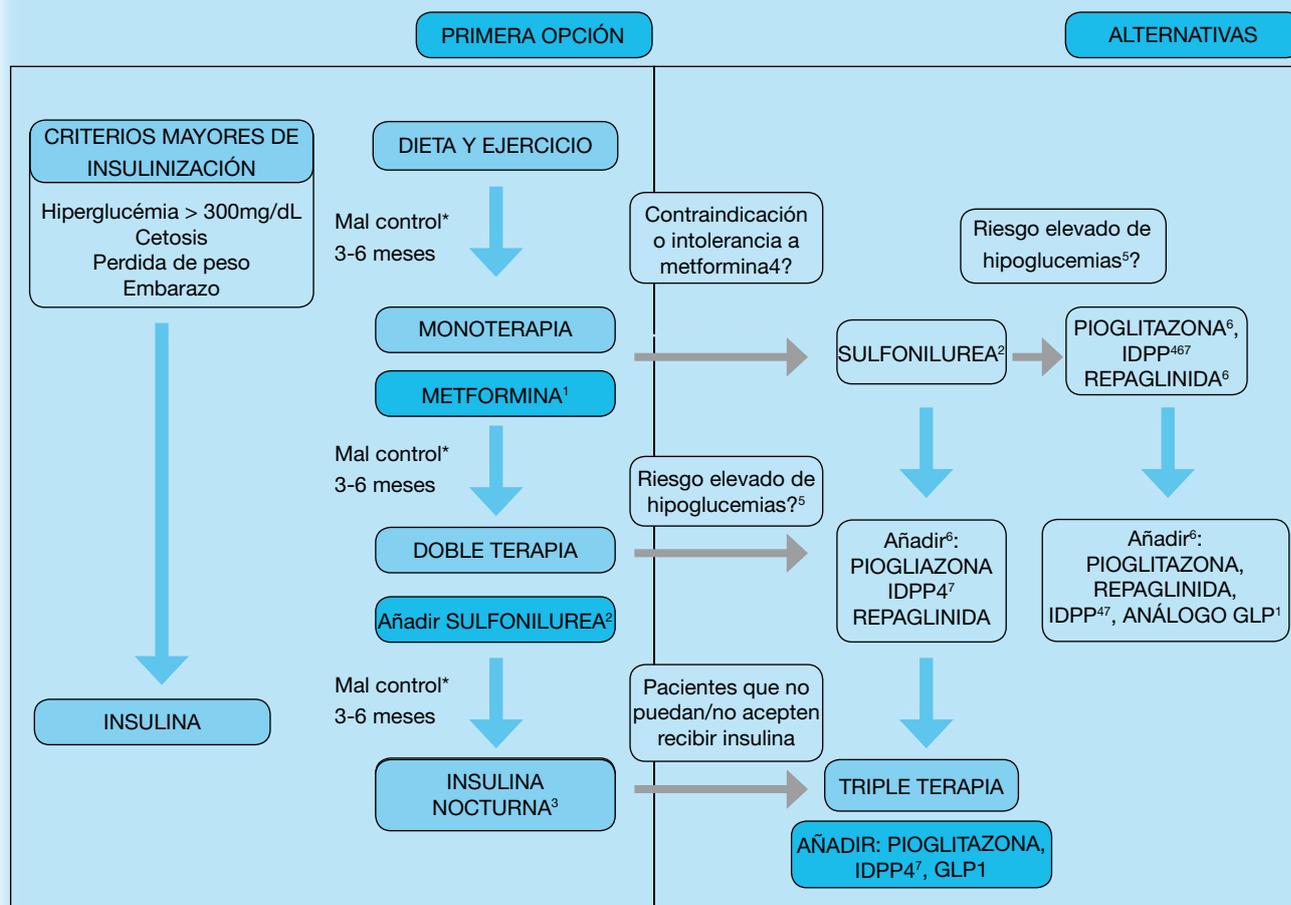
En el BIT de 2008 sobre los fármacos incretínicos se hace una revisión de los mecanismos de acción de este grupo farmacológico¹, por lo cual se describirá su eficacia y seguridad como grupo. A efectos prácticos se diferenciará entre los análogos del GLP-1 y los fármacos IDPP-4.

Análogos del GLP-1

Los análogos del GLP-1 mimetizan la acción biológica de esta incretina, lo cual se traduce en una estimulación de la liberación de insulina en respuesta a la ingesta y la inhibición de la secreción de glucagón. A diferencia del GLP-1 endógeno, que rápidamente es degradado por la dipeptidil peptidasa tipo IV, los análogos del GLP-1 tienen una semivida más larga. Desde la publicación del último BIT sobre el tema se han comercializado exenatida i exenatida LAR (del inglés long acting release o de liberación prolongada) (http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/informes/Exenatida_setmanal/Informe_

* El tratamiento intensificado de la glucemia tiene por objetivo alcanzar niveles de HbA1c generalmente inferiores a 7% con el fin de evitar complicaciones crónicas derivadas de la hiperglucemia.

Tabla 1. Algoritmo de las Pautas de harmonización del tratamiento de la DM^{4*}



* En general se recomienda disminuir los valores de HbA1c < 7,0 %, a pesar de que este valor objetivo se puede individualizar en función de cada paciente. Se puede considerar un objetivo de Hb1c < 6,5 % si se puede lograr de forma segura o bien un objetivo de HbA1c de 8,0 % en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, corta esperanza de vida, complicaciones o en caso de paciente complejo.

1. Aumento gradual de la dosis de metformina para evitar efectos adversos gastrointestinales. Monitorizar la función renal.
2. Elegir la sulfonilurea de manera individualizada para cada paciente. Advertir el paciente del riesgo de hipoglucemias. En caso de hipoglucemia y si el paciente está consciente, administrar hidratos de carbono de absorción rápida. Si el paciente está inconsciente hay que administrar glucagón intramuscular o subcutáneo o Glucosmon® endovenoso. Si no hay mejora, repetir a los 5 minutos. Si el paciente está en tratamiento con sulfonilurea, se lo tiene que derivar a urgencias.
3. Iniciar insulinización con insulina NPH nocturna.
4. Metformina está contraindicada en insuficiencia renal grave (FGe < 30 ml/min) o en situaciones clínicas que predispongan a la acidosis.
5. Factores de riesgo de hipoglucemia: edad avanzada, insuficiencia renal/hepática, deterioro cognitivo/demencia, antecedentes recientes de hipoglucemia, consumo de alcohol (consumo habitual excesivo o ingestas ocasionales en pacientes abstemios).
6. Escoger el tratamiento en función de las características del paciente, comorbilidades y perfil de efectos adversos del fármaco.
7. Considerar las diferentes indicaciones según ficha técnica de cada uno de los IDPP4.

EXENATIDA%20SETMANAL_PHFAPC_2014.pdf), liraglutida y lixisenatida (http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/informes/lixisenatida/informe_lixisenatida_phfapc_2014.pdf), las características de las cuales se exponen a la tabla 2, junto con albiglutida y dulaglutida, aprobadas ya por la European Medicines Agency (EMA), que todavía no están comercializadas en nuestro país.

Efecto sobre el control glucémico. Varias revisiones sistemáticas de la literatura han puesto de manifiesto que las reducciones de HbA1c logradas con análogos del GLP-1 añadidos a metformina, como fármaco de segunda línea, son similares a las obtenidas con la adición de otros fármacos hipoglucemiantes⁷⁻⁹. A pesar de que, en una revisión con metanálisis en red del 2012, la reducción de HbA1c producida por la adición de un segundo fármaco añadido a metformina era máxima para insulina bifásica y análogos del GLP-1 con 1,0% de mejora, la diferencia respecto de añadir insulina basal, TZD o SU, sólo era de 0,2%, lo cual, a pesar de que es estadísticamente significativa, no se puede considerar clínicamente relevante¹⁰. Si se analiza el beneficio obtenido de añadir un análogo del GLP-1 al tratamiento combinado con metformina y SU, como fármaco de tercera línea^{10,11}, entonces la mejora en cuanto a los niveles de HbA1c no son significativamente diferentes a las obtenidas con la adición de cualquier otro fármaco hipoglucemiante.

Riesgo de hipoglucemias. El riesgo de hipoglucemias moderadas/ leves no aumentó con los análogos de GLP-1 añadidos a la metformina como tratamiento de segunda línea⁷⁻⁹. Cuando el que se compara es el riesgo de sufrir hipoglucemias graves entre los pacientes tratados con metformina y SU que reciben insulina y los que reciben análogos del GLP-1¹⁰, hay que enfatizar que estos acontecimientos fueron muy poco frecuentes y que, a pesar de que los pacientes con insulina sufrieron el doble de acontecimientos hipoglucémicos (6/145) que los pacientes que recibieron análogos del GLP-1 (3/138), este hecho supondría un NNH (del inglés number needed to harm) de 24 pacientes con insulina frente a 45 pacientes con análogos del GLP-1.

Efecto sobre el peso. Como fármacos de segunda línea, los análogos del GLP-1 se asocian a pérdidas de peso de entre 0,5 y 3 kg⁷⁻⁹. Hay que recordar que se consideran clínicamente significativas pérdidas ponderales que superen el 5-10% del peso inicial si son sostenidas en el tiempo¹². En la triple terapia, la insulina, las TZD y las SU, se asocian a un aumento de peso que puede oscilar entre 1,8 y 5,6 kg, mientras que los análogos del GLP-1, en el contexto de triple terapia se asocian a reducciones ponderales de entre 0,6 y 2,7 kg de peso, que se pueden considerar marginales, dado que no suponen una pérdida ponderal superior al 5% del peso inicial en los individuos obesos incluidos^{10,11}.

Efectos no hipoglucemiantes

En el último año se han publicado estudios que analizan el efecto de los análogos del GLP-1 sobre otros factores de riesgo cardiovascular cómo es el caso de la presión arterial y el perfil lipídico^{13,14}. Las dos revisiones coinciden en señalar una reducción de las cifras de tensión arterial sistólica de 2 mmHg con un incremento de la frecuencia cardiaca de 1-2 latidos por minuto. También se hace mención de una reducción marginal de los niveles de colesterol total y HDL en comparación con el tratamiento con insulina y las TZD y de reducción de los niveles de triglicéridos en comparación con placebo¹⁴. Nuevamente, la interpretación de estos hallazgos, dado el bajo número de estudios que las describen de forma colateral, tiene que ser a la fuerza muy cautelosa.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo IV

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en su capacidad de inhibir el proceso de destrucción enzimática de las moléculas de GLP-1 endógenas, que realiza la dipeptidil peptidasa tipo IV, que es una serin proteasa. Esta limitación de la degradación del GLP-1 se traduce en un incremento de su actividad fisiológica para estimular la liberación de insulina en respuesta a la ingesta e inhibir la secreción de glucagón. Desde la introducción de la sitagliptina en el 2007, se han comercializado 3 IDPP-4, la vildagliptina, la linagliptina y la saxagliptina, junto con sus correspondientes asociaciones con metformina. En el documento pautas de armonización del tratamiento de la DM2, se recogen las características de estos fármacos⁴. En la tabla 2 se recogen las principales diferencias entre estos fármacos que se encuentran, principalmente, en su perfil renal.

Efectos sobre el control glucémico, las hipoglucemias y el peso

Las sucesivas revisiones del efecto de los fármacos IDPP-4 frente a otros fármacos activos en pacientes insuficientemente controlados con metformina^{7-9,15} o con metformina y SU^{10,11,15} ponen de manifiesto que estos fármacos producen reducciones similares de los niveles de HbA1c a los obtenidos con otros comparadores activos. Hay que destacar que, nuevamente de forma colateral, se ha observado un efecto neutro sobre el peso y una menor frecuencia de acontecimientos hipoglucémicos salvo los que estén asociados a fármacos con efecto hipoglucemiante como por ejemplo las SU o la insulina.

Efectos de los IDPP-4 sobre la supervivencia y las complicaciones crónicas derivadas de la diabetes mellitus

Existen publicaciones que muestran los posibles beneficios de los IDPP-4 sobre variables subrogadas de

riesgo cardiovascular¹⁶ y en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de corta duración se habla de posibles reducciones de acontecimientos cardiovasculares, como por ejemplo los infartos de miocardio no mortales¹⁷. Sin embargo, la reciente publicación de los primeros estudios de seguridad cardiovascular con saxagliptina (SAVOR-TIMI)¹⁸ y alogliptina (EXAMINE)¹⁹ han puesto de manifiesto un efecto neutro sobre la mortalidad global y cardiovascular y un efecto neutro sobre la enfermedad coronaria. Hay que destacar, el incremento significativo del riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca descrito en el estudio SAVOR-TIMI (HR 1,27; 95% CI, 1,07 a 1,51; p = 0,007). La patogenia de esta complicación no esperada podría estar en relación con un posible efecto deleterio de la activación crónica del sistema adrenérgico en los pacientes que reciben IDPP-4. Hará falta, pues, esperar el resultado del resto de los estudios a largo plazo que están en curso para poder establecer el perfil de seguridad cardiovascular de estos fármacos.

Fármacos incretínicos. Efectos adversos

En la tabla 2 se recogen los principales efectos adversos de los nuevos fármacos antidiabéticos. Las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) son efectos adversos frecuentes asociados a los fármacos incretinimiméticos²⁰ y con frecuencia pueden condicionar el abandono del tratamiento. Más controvertido es el tema de la seguridad pancreática de estos agentes. En la ficha técnica de todos los fármacos de este grupo terapéutico se advierte del riesgo de pancreatitis aguda. Una revisión sistemática publicada recientemente, que incluye estudios aleatorizados y observacionales, reporta una baja frecuencia de acontecimientos, que limita la posibilidad de poder sacar conclusiones, entre otras limitaciones metodológicas y, en consecuencia, animan a realizar más estudios observacionales²¹.

Por otro lado, a lo largo de los últimos años también se ha alertado de un aumento de la frecuencia de cáncer de páncreas y de lesiones preneoplásicas tanto en animales de experimentación como en humanos sometidos a estos tratamientos²². En respuesta a esta alarma, la EMA y la FDA han publicado un documento en el cual se explica que, a pesar de las incertidumbres, la evidencia que han revisado a nivel de estudios toxicológicos, histológicos y clínicos, no es suficiente para establecer un vínculo de causalidad entre los agentes incretínicos y las mencionadas lesiones pancreáticas, manteniéndose por consiguiente la comercialización de estos fármacos²³. El área de salud de la Comisión Europea ha puesto en marcha el proyecto SAFEGUARD (www.safeguard-diabetes.org), en el cual colabora la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Este proyecto de farmacoepidemiología tiene el objetivo de evaluar la

seguridad cardiovascular y pancreática de nuevos tratamientos por la DM2.

Fármacos glucosúricos

Los fármacos glucosúricos son inhibidores selectivos del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), responsable del 80-90% de la reabsorción renal de glucosa. Estos fármacos reducen la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal y provocan un aumento de la excreción urinaria de glucosa, de forma que, por su mecanismo de acción, sólo son útiles en pacientes con función renal conservada. Los fármacos glucosúricos aprobados por la EMA son la dapagliflozina (http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/Articles/Article_dapagliflozina), que se puede prescribir con visado para ciertas indicaciones, y canagliflozina y empagliflozina (<http://www.ema.europa.eu>), que no están comercializadas en nuestro país. Las características de estos fármacos se recogen en la tabla 2.

La revisión sistemática más reciente que evalúa la eficacia y seguridad de este grupo farmacológico no sólo ha recogido los datos publicados en revistas científicas, sino también los resultados de la investigación de información de seguridad a nivel de autoridades reguladoras²⁴.

Control glucémico: En comparación con placebo estos fármacos provocan una reducción de los niveles de HbA1c de -0,79% (IC 95% -0,96 a -0,62) en monoterapia, y de -0,61% (IC 95% de -0,69 a -0,53) en tratamiento combinado (n = 7.405 pacientes)²⁴. En comparación con otros fármacos no se han encontrado diferencias respecto de los comparadores activos, ni en monoterapia (5 ensayos clínicos, n = 1.211 pacientes), ni en terapia combinada (4 ensayos clínicos, n = 1.219 pacientes)²⁴.

Igual que con los fármacos incretínicos, las hipoglucemias graves fueron raras, con pocos acontecimientos comunicados y las hipoglucemias leves/moderadas se observan básicamente en los pacientes que reciben estos fármacos asociados a insulina y/o SU²⁴.

Efectos no hipoglucemiantes

Por lo que se refiere al peso, se observan reducciones absolutas de -1,74 kg (IC 95% -2,03 hasta -1,45) en comparación con placebo y -1,11 kg (IC 95% -1,46 a -0,76) en comparación con fármacos activos y que corresponden alrededor del 2% del peso inicial de los sujetos²⁴. También se ha descrito una reducción de unos 4 mmHg de la presión arterial sistólica y 2 mmHg diastólica tanto en los estudios comparados con placebo como a los comparados con fármacos activos²⁴. En algunos casos concretos la reducción de las cifras de tensión arterial puede provocar episodios de hipotensión (OR 2,68; IC 95% 1,14-6,29), por lo cual hay que seguir las limitaciones de la prescripción de la ficha técnica.

Tabla 2.

Características de los nuevos fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Datos extraídos de la ficha técnica de los productos (<http://www.aemps.gob.es>).

Están en cursiva los fármacos todavía no comercializados.

GRUPO	Fármaco/ Presentación	Dosis inicio Dosis máxima	FG contraindica (ml/min) FG ajuste de dosis (ml/min)	Hepatopatía Insuficiencia hepática	INDICACIONES FINANCIADAS
ANÁLOGOS GLP-1	EXENATIDA; plumas 5 y 10 mcg	5 mcg/12 h 10 mcg/12 h	FG < 30 Precaución FG 30-50		
	LIRAGLUTIDA; plumas 18 mg/3 ml	0,6 mcg/d 1,8 mcg/d	Sin datos FG < 60	No ajuste dosis: Exenatida	
	EXENATIDA LAR; plumas 2 mg	2 mg/7 d	FG < 30 No recomendada a FG < 50	Exenatida LAR Lixisenatida	
	LIXISENATIDA; plumas 10 y 20 mcg	10 mcg/d x15 d 20 mcg/d	FG < 30 Precaución a FG 30-50	Sin datos: Liraglutida Albiglutida Dulaglutida	
	*ALBIGLUTIDA; plumas 30 y 50 mcg	30 mg/7 d 50 mg/7 d	FG < 30 Precaución a FG > 30-60		
	*DULAGLUTIDA; plumas 0,75 mg	0,75 mg/7 d 1,5 mg/7 d	FG < 30		
INHIBIDORES DPP-4	SITAGLIPTINA; comprimidos 25, 50 y 100 mg	100 mg/d 100 mg/d	Necesario ajuste dosis: Si FG30-50: 50 mg/d Si FG<30: 25 mg/d	Sin datos	
	VILDAGLIPTINA; comprimidos 50 mg	50 mg 100 mg/d	Necesario ajuste dosis: Si FG < 50: 50 mg/d	Contraindicada, monitorizar f(x) hepática	
	SAXAGLIPTINA; comprimidos 2,5 y 5 mg	5 mg/d 5 mg/d	No se aconseja en HD Si FG < 60: 2,5 mg/d	Precaución IHMod Contraindic. IHGrave	
	LINAGLIPTINA; comprimidos 5 mg	5 mg/d 5 mg/d	No contraindicación No ajustes de dosis	No ajustes dosis	
	ALOGLIPTINA; comprimidos 6,25; 12,5 y 25 mg	25 mg/d	No FG 30-50: 12,5 mg/d FG < 30: 6,25 mg/d	Contraindicada Child > 9	
INHIBIDORES SGLT-2	DAPAGLIFLOZINA; comprimidos 5 mg	5 mg/d 10 mg/d	FG < 60	No ajustes de dosis a IHL/ILMod (dapagliflozina y empagliflozina)	
	*CANAGLIFLOZINA; comprimidos 100 y 300 mg	100 mg/d 300 mg/d	FG < 45	Monitorizar FG basal y anualmente, más frecuencia Si FG límite	Experiencia limitada (canagliflozina)
	*EMPAGLIFLOZINA; comprimidos 10 mg	10 mg/d 25 mg/d si FG > 65	FG < 60	Desaconsejadas en la IHG	

Abreviaciones: a: años; FG: filtrado glomerular; f(x) hepática: función hepática; IHL/Mod: insuficiencia hepática leve/moderada; IHG: insuficiencia hepática grave.

Nota: Todos estos fármacos se tienen que administrar con precaución a personas mayores de 70-75 años por carencia de experiencia, con la única excepción de la vildagliptina. La experiencia en pacientes con cardiopatía es muy limitada con todos los fármacos y se aconseja mucha precaución a pacientes con cardiopatía clínicamente significativa. Los fármacos glucosúricos se tienen que administrar con precaución a mayores de 65 años que tomen agentes hipotensores.

Efectos adversos

Este grupo de fármacos incrementa el riesgo de infección genital en comparación con placebo (OR 3,5; IC 95% 2,46-4,99) o con fármacos activos (OR 5,06; IC 95% 3,44-7,45) y también aumenta el riesgo de infección urinaria en comparación con placebo (OR 1,34; IC 95% 1,03- 1,74) o con fármacos activos

(OR 1,42; IC 1,06-1,9)²⁴. En la tabla 3 se recogen los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos extraídos de su ficha técnica. A pesar de que se ha detectado un incremento por encima del esperado (9/5501 vs. 1/3184) del número de cánceres urológicos con la dapagliflozina²⁴, las autoridades reguladoras han determinado que los estudios no tienen suficiente potencia estadística para poder confirmar

Tabla 3. Efectos adversos de los nuevos fármacos antidiabéticos.

Los señalados con * corresponden a reacciones objetivadas postcomercialización, el resto corresponden a las frecuencias observadas en los ensayos clínicos. Datos obtenidos de la ficha técnica (<http://www.aemps.gob.es>)

	Frecuentes > 1/10	Poco frecuentes-raras 1/10-1/1000
ANÁLOGOS GLP-1		
Exenatida	Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea	distensión abdominal, pérdida de peso > 1,5 kg/semana
Liraglutida	Hipoglucemias (SU/Ins)	Disgeusia, dispepsia, vómitos, estreñimiento, flatulencia
Lixisenatida	Reacción lugar inyección	Pancreatitis
Albiglutida	hipoglucemias (monoterapia/ metformina)	Cefalea, mareo, somnolencia
Dulaglutida		Deshidratación, insuficiencia renal aguda Infecciones VRA, nasofaringitis, bronquitis, neumonía, AcxFA
		Reacción área inyección, urticaria, anafilaxia
INHIBIDORES DPP-4		
Sitagliptina		
Vildagliptina	Hipoglucemias (SU/Ins)	Infecciones VRA, nasofaringitis, diarrea, dolor abdominal, RGE, vómitos, Pancreatitis*
Saxagliptina		Cefaleas, mareo, somnolencia, angioedema, erupciones
Linagliptina		
Alogliptina		
INHIBIDORES SGLT-1		
Dapagliflozina	Hipoglucemias (SU/Ins)	Infecciones genitales, ITU, depleción de volumen, sed, poliúria, aumento de hematocrito, creatinina, urea, dislipemia
Canagliflozina		
Empagliflozina		

Abreviaciones: GEA: gastroenteritis aguda; Ins: insulina; IRA: insuficiencia renal aguda; ITU: infección traste urinario; RGE: reflujo gastroesofágico; SU: sulfonilureas; VRA: vías respiratorias altas.

la relación entre la exposición a este fármaco y el desarrollo del cáncer. La corta duración de los estudios y la latencia del proceso neoplásico hacen poco plausible una relación causal entre el fármaco y estos procesos, de forma que no se han valorado como motivo de suspensión por parte de las autoridades reguladoras²⁴. Por lo que respecta a la mortalidad, el grupo de pacientes tratados con glucosúricos, registró 23 muertes (n = 5.771), mientras que en el grupo de placebo (n = 1.738) y en grupo de fármaco activo (n = 1.251) se registraron 4, respectivamente, sin lograr significación estadística²⁴. Como con el resto de nuevos fármacos antidiabéticos, están en marcha estudios para analizar la seguridad cardiovascular de estos fármacos.

Integración de las novedades terapéuticas al algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

En base a las conclusiones de varias revisiones que han evaluado la eficacia de los fármacos incretínicos añadidos a metformina^{7-9,15} o a metformina y SU^{10,11,15} en doble o triple terapia, respectivamente, y confirmadas en la revisión más actualizada de la Agencia Canadiense²⁶, se puede afirmar que estos medicamentos logran mejoras de los niveles de HbA1c comparables a las descritas con otros fármacos activos.

La actualización de la evaluación coste-beneficio de la terapia de segunda y tercera línea a la DM2 de la Agencia Canadiense, después de hacer una revisión

sistemática y un análisis económico sobre el tema, concluye que los fármacos de elección en segunda línea, añadidos a la metformina, son las SU, mientras que el fármaco de elección de tercera línea añadido a metformina y SU sería la insulina NPH. Esta evaluación concluye que el precio de los IDPP-4 y de los análogos del GLP-1 se tendría que reducir un 40-50%, respectivamente, para superar la insulina NPH como fármaco de tercera línea²⁶. En esta evaluación no están incluidos los fármacos glucosúricos.

En cuanto a los fármacos glucosúricos, la revisión sistemática más reciente que los compara con fármacos activos, confirma un efecto reductor de los niveles de HbA1c que no es diferente de los obtenidos con otros fármacos añadidos a la metformina, una reducción del peso que oscila alrededor de los 2 kg al final del periodo de observación y una baja frecuencia de hipoglucemias. Dentro del algoritmo de tratamiento de las pautas de armonización del tratamiento de la DM2⁴:

La metformina es el fármaco de elección para el inicio del tratamiento de los pacientes con DM2. En el tratamiento combinado de la DM2 se recomienda añadir una SU a la metformina, puesto que es la combinación con más experiencia de uso y más coste-efectiva. En caso de contraindicación para las SU o riesgo elevado de hipoglucemias, el documento aconseja valorar el tratamiento con repaglinida, TZD, IDPP-4 o insulina en función de los condicionantes del paciente. En este mismo nivel se encontraría la indicación de los fármacos glucosúricos.

En el caso de mal control con metformina y SU, el mencionado documento aconseja la insulización nocturna con NPH. En casos seleccionados la alternativa a la insulización sería el tratamiento con TZD, IDPP-4 o glucosúricos. Los análogos del GLP-1 se tendrían que reservar para pacientes con IMC > 35 kg/m². En todos los casos, hace falta reevaluar la eficacia del tratamiento prescrito a los 6 meses y suspender si no se logra el beneficio esperado (reducción de la HbA1c superior a 0,5% para los IDPP-4 y glucosúricos y reducción de HbA1c superior a 1% y reducción del peso superior al 3% para los análogos del GLP-1).

Conclusiones

La DM tipo 2 es una enfermedad crónica de prevalencia creciente. La magnitud del problema, en lo que hace referencia a los gastos directos e indirectos, nos tiene que hacer ser muy cautos para decidir cual es el mejor tratamiento para nuestros pacientes. Los nuevos medicamentos descritos en este Boletín, suponen alternativas de eficacia discreta en relación a la mejora del control glucémico medido mediante los niveles de HbA1c en comparación con fármacos más antiguos como por ejemplo las SU, la insulina o las TZD, a los que superan en el aspecto de la ganancia ponderal y el desarrollo de hipoglucemias. El objetivo de los estudios que evalúan la eficacia del tratamiento hipoglucemiante es la mejora del control glucémico determinado mediante los niveles de HbA1c y el resto de hallazgos colaterales (efectos sobre el peso, las hipoglucemias y otros factores de riesgo cardiovascular). Sin embargo, a pesar de su importancia, no son los objetivos primarios de los estudios y se tienen que valorar con cautela por cuestiones de rigor metodológico. En esta línea, las mejoras ponderales observadas tanto con los análogos del GLP-1 como con los fármacos glucosúricos se pueden considerar marginales, las hipoglucemias graves han sido acontecimientos muy poco frecuentes en todos los ensayos clínicos revisados y el menor riesgo hipoglucemiante atribuido a los tres grupos farmacológicos se restringe especialmente a los pacientes que no se tratan de forma concomitante con SU o insulina. En cuanto al perfil de seguridad a largo plazo, como ocurre con todos los fármacos de reciente comercialización, quedan cuestiones pendientes de resolver.

Hay que señalar, que es responsabilidad de los prescriptores hacer un seguimiento de la efectividad y la seguridad de los nuevos fármacos, valorando el hecho de mantener o no los nuevos tratamientos en función de la obtención o no de los objetivos establecidos, suspendiéndolos en caso de carencia de eficacia y reportando los eventuales efectos adversos que se observen, siguiendo las instrucciones de la EMA en la ficha técnica de los diferentes principios activos.

Bibliografía

1. Giménez Pérez G. Fàrmacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2008; 20(4): 19-24.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement-executive summary. *Endocrine practice* 2013; 19(3): 536-57.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes 2015: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2015; 38:140-9.
4. Catalunya AdQIASdCDdSGd. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013 2013.
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 11: Cd008143.
6. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haals LB, Halter JH, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2650-2664.
7. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303(14): 1410-8.
8. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5(1): e35-48.
9. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9): 810-20.
10. Gross JL, Kramer CK, Leita CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154(10): 672-9.
11. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Dolovich L, Houlden R. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2012; 6(2): e62-74.
12. Goldstein D. Beneficial effects of modest weight loss. *Int Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:397-415.
13. Katout M, Zhu H, Rutsky J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertension* 2014; 27(1): 130-9.
14. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(1): 38-47.
15. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e1369.
16. Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med* 2013; 125(3): 7-20.
17. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 112-20.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Eng J Med* 2013; 369(14): 1317-26.
19. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *New Eng J Med* 2013; 369(14): 1327-35.
20. Sun F, Yu K, Yang Z, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on major gastrointestinal disorders for type 2 diabetes mellitus: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 230624.
21. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014; 348: g2366.
22. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013; 346: f3680.
23. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. *New Eng J Med* 2014; 370(9): 794-7.
24. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Medicine* 2013; 159(4): 262-74.
25. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(8): 762-7.
26. Health CAIDaTi. Second- and Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes: Update (Internet). CADTH Optimal Use Reports 2013.

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

Informes y dictámenes del Programa de armonización farmacoterapéutica del Servei Català de la Salut.

- a) **Dapaglifozina.** Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia cuando metformina no es adecuada, o en combinación con otros hipoglucemiantes, incluyendo la insulina.
- b) **Dutasterida/tamsulosina.** Actualización del informe y dictamen de la asociación de dutasterida con tamsulosina en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.
- c) **Darunavir.** En combinación con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes naive.
- d) **Dolutegravir.** En combinación con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes naive.
- e) **Efavirenz.** En combinación con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes naive.
- f) **Elvitegravir.** En combinación con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en pacientes naive.
- g) **Enzalutamida.** Indicación evaluada para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración en los cuales la enfermedad ha progresado durante o después de un régimen de quimioterapia basada en docetaxel.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Fibratos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.** No se recomienda la prescripción rutinaria de fibratos para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Recomendaciones esenciales.
- b) **Vacunación al adulto.** 3 Clics. Atención primaria basada en la evidencia. Institut Català de la Salut.

Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Perfil de toxicidad de las gliflozinas: incertidumbres sobre su seguridad. Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por el AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- b) **Tramadol: riesgo de hipoglucemia y del síndrome serotoninérgica.** Butlletí Groc. Institut Català de Farmacologia.

Jornadas

- a) **1a Jornada de Reflexión de Gestores Sanitarios sobre el Gasto Farmacéutico y su Impacto en la Sostenibilidad del Sistema y 9a Jornada de Debate sobre Eficacia y Seguridad en la Utilización Actual de Medicamentos.** Se abordará el tratamiento del dolor no oncológico, la implementación y cumplimiento de las guías de práctica clínica y también se presentarán dos nuevas pautas armonizadas de tratamiento farmacológico (EPOC y depresión mayor en adultos). 3 de marzo de 2015. Barcelona.
- b) **6a Jornada Monográfica sobre Seguridad del Paciente y Medicamentos: El papel de las nuevas tecnologías en el uso seguro de los medicamentos, en que se quieren considerar tanto los aspectos positivos como los negativos de la incorporación de estas herramientas en la práctica clínica diaria de los profesionales de la salud, y cómo influyen en la prevención de los errores con la medicación.** 14 de abril de 2015. Barcelona.

Fecha de redacción: **Enero 2015**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas (I)**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

