



EDITORIAL

¿Qué pasa con los nuevos fármacos para la diabetes mellitus?

What is happening with the new diabetes mellitus drugs?

Eduard Diogène Fadini^{a,b,c,*} y Dolores Rodríguez Cumplido^{a,c}

^aFundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, España

^bServicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^cDepartament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Disponible en Internet el 26 de abril de 2009

Desde hace poco, disponemos de nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2): sitagliptina, vildagliptina y exenatida¹. Estos fármacos se añaden a los ya existentes, por lo que la cuestión esencial es concretar su aportación. Como ya es habitual que suceda con los nuevos fármacos de reciente comercialización para tratar enfermedades crónicas, su valor terapéutico añadido es más bien modesto a tenor de la información científica disponible. Por lo tanto, es aconsejable prescribirlos con mucha prudencia a los pacientes en que podrían estar indicados.

La situación actual es que podemos prescribir fármacos que, siempre acompañados de las medidas higienicodietéticas de todos conocidas, disminuyen el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares (insulina y metformina) o simplemente microvasculares (algunas sulfonilureas), además de ayudar a conseguir que la glucemia de los pacientes se mantenga en unas concentraciones aceptables. Estos son los fármacos de referencia². Podemos prescribir también otros que pueden ayudar a controlar la glucemia de los pacientes sin que, hasta la fecha, tengamos ninguna certeza de que reduzcan el riesgo de complicaciones (inhibidores de la alfa-glucosidasa, glitazonas y glinidas)². De estos «viejos» fármacos no solamente conocemos la eficacia que podemos esperar de ellos, sino también, en gran medida, los riesgos que conlleva su utilización y las cuestiones prácticas relacionadas con su administración.

La sitagliptina y la vildagliptina son inhibidores de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4) y la exenatida es un análogo del GLP-1 (péptido glucagonoide 1)¹. La sitagliptina y la vildagliptina se administran por vía oral y la exenatida, por vía subcutánea. Su desarrollo se ha basado en el conocimiento de los efectos de las hormonas llamadas incretinas naturales GLP-1 y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) y el de la enzima DPP-4 que las degrada rápidamente en la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y GIP son bajas en ayunas y se incrementan al cabo de pocos minutos tras la ingestión de alimentos. GLP-1 y GIP interactúan con sus receptores específicos en los islotes pancreáticos de células beta y estimulan la secreción de insulina dependiente de la glucosa. GLP-1 también causa una supresión del glucagón que depende de la glucosa. Además, se sabe que la respuesta de las incretinas a la ingestión de alimentos está disminuida en los pacientes diabéticos. La DPP-4 degrada también otras hormonas peptídicas (neuropéptidos y citoquinas) y se expresa en los linfocitos. Por este motivo, los fármacos que la inhiben pueden producir efectos indeseados relacionados con el sistema inmunitario. Estamos pues ante unos fármacos que actúan mediante un mecanismo de acción farmacológica nuevo y, lógicamente, en cierta manera aún desconocido. Sin embargo, lo que queda por comprobar es si los efectos que producen se traducen en eficacia para alcanzar los objetivos terapéuticos del tratamiento de los pacientes con DM2: disminuir el riesgo de complicaciones vasculares, facilitar su control metabólico y mejorar su calidad de vida. Y además hacerlo con una toxicidad, una conveniencia de administración y un coste

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ed@icf.uab.es (E. Diogène Fadini).

aceptables en comparación con las alternativas conocidas, tanto farmacológicas como no farmacológicas.

No se ha publicado información de los efectos de la sitagliptina en las complicaciones de la DM2 ni en la mortalidad³. Su eficacia ha sido estudiada en ensayos clínicos de corta duración (entre 12 y 54 semanas) que han descrito sus efectos en la HbA_{1c}. Esta falta de información contrasta con la existente para la metformina y las sulfonilureas. La sitagliptina ha sido comparada en monoterapia o en combinación con otro antidiabético oral (metformina, glimepirida o pioglitazona), contra placebo o contra otros antidiabéticos orales. El efecto de la sitagliptina en monoterapia (indicación no autorizada) en la HbA_{1c} es ligeramente mayor que el del placebo, pero menor que el de otros antidiabéticos orales. En combinación con otros antidiabéticos orales y en comparación con placebo, combinado también con los mismos antidiabéticos orales, el efecto en la HbA_{1c} consistió en una reducción de entre el 0,65 y el 0,89%. El uso de sitagliptina está autorizado sólo en combinación con otros antidiabéticos orales en terapia dual o triple.

Tampoco se conocen los efectos de la vildagliptina en las complicaciones de la DM ni en la mortalidad³. Su eficacia se ha estudiado también mediante ensayos clínicos de corta duración (12–52 semanas) en los que su efecto en la HbA_{1c} se ha comparado con el del placebo, otro antidiabético oral (metformina, pioglitazona, rosiglitazona) y, combinada con otros fármacos (metformina, insulina, pioglitazona), con placebo más esos fármacos. Su efecto es similar al que se ha descrito para la sitagliptina: alcanza disminuciones de entre el 0,5 y el 1% cuando se utiliza en terapia dual y se compara con otro fármaco combinado con placebo. La vildagliptina está autorizada únicamente para prescribirla en terapia dual. Existe una combinación a dosis fijas con metformina. No se ha observado un incremento del peso de los pacientes tratados con sitagliptina o vildagliptina, pero se ha constatado que la pérdida de peso era mayor en los pacientes tratados con placebo³.

La HbA_{1c}, no las complicaciones de la DM2, también ha sido la variable elegida para medir la eficacia de la exenatida⁴; administrada dos veces al día, se la ha comparado con placebo o insulina en pacientes controlados de manera inadecuada con metformina, una sulfonilurea o ambos fármacos. La disminución de HbA_{1c} fue del 0,9% cuando se comparó con placebo, y no fue inferior a la que se consiguió con insulina (aunque en los ensayos clínicos destacó que la proporción de pacientes que tuvieron que abandonar el tratamiento con exenatida duplicó la de quienes abandonaron el tratamiento con insulina). La pérdida de peso de los pacientes tratados con exenatida y que toleraron el tratamiento fue mayor que en los tratados con placebo o insulina. El uso de exenatida está autorizado para el tratamiento de pacientes en combinación con sulfonilureas o metformina cuyo control sea inadecuado.

En cuanto a los efectos indeseados de estos fármacos, cabe destacar que, aunque no se han descrito hipoglucemias graves en los ensayos clínicos realizados con sitagliptina y vildagliptina, llama la atención el incremento de infecciones relacionadas (bronquitis y nasofaringitis) con el tratamiento con sitagliptina, el incremento de cefaleas asociadas al uso

de ambos fármacos, y la falta de datos de sus posibles efectos en el sistema inmunitario, a pesar de que este teórico riesgo es conocido⁴. En cuanto a la exenatida, hay que destacar la elevada proporción de pacientes (alrededor del 16%) que en los ensayos clínicos se vieron obligados a abandonar su empleo debido a efectos indeseados (fundamentalmente náuseas y vómitos)⁴.

El precio de la sitagliptina y la vildagliptina es similar al de las glitazonas disponibles en España y, por lo tanto, bastante mayor que el de la metformina y las sulfonilureas.

¿Qué pacientes pueden beneficiarse de estos nuevos fármacos? Cuesta responder a esta pregunta, por varios motivos. Se ha intentado situarlos para el tratamiento de pacientes que requieren una terapia dual o triple, no toleren la metformina y/o una sulfonilurea y no acepten la insulina. En este sentido, se ha de considerar que en los ensayos clínicos no se incluyó precisamente a estos pacientes y, por lo tanto, la indicación se crea más por la necesidad de situar el fármaco que por la existencia de pruebas que los indiquen para esta población. Por otro lado, en estos casos, sería imprescindible y ético hacer saber a los pacientes candidatos que, de ese modo, renunciarán al contrastado efecto beneficioso para el pronóstico de su enfermedad que proporciona la insulina a cambio de un dudoso efecto clínico beneficioso. Si el paciente aceptase ese tratamiento de hipotética eficacia, se le debería informar de la incertidumbre acerca de sus efectos indeseados a largo plazo. Esto implicaría un seguimiento estrecho de los pacientes mientras sigan el tratamiento y el compromiso de notificar las posibles sospechas de reacciones adversas.

Llegados a este punto, nos podríamos preguntar: ¿es necesario un razonamiento tan rocambolesco para prescribir un nuevo tratamiento para la DM2? o ¿por qué hay que buscar una indicación para estos nuevos fármacos? En un reciente artículo⁵, Nathan se preguntaba porqué la FDA ha mostrado tanta prisa en autorizar la comercialización de las llamadas gliptinas, teniendo en cuenta que, por un lado, disponemos de fármacos de eficacia sólida y contrastada y, por otro, hay un riesgo potencial de efectos indeseados desconocidos o no bien estudiados relacionados con el mecanismo de acción de los inhibidores de la DPP-4.

¿Alguien propone alguna respuesta?

Bibliografía

1. Three new drugs for type 2 diabetes. DTB. 2008;46:49–52.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:1–11.
3. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database System Rev*. 2008;(2):CD006739. doi:10.1002/14651858.CD006739.pub2.
4. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194–206.
5. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes. How many, how fast... how good? *N Engl J Med*. 2007;356:437–40.