

NOUS TRACTAMENTS FARMACOLÒGICS PER A LA DIABETIS MELLITUS TIPUS 2: Els agents incretínics i els agents glucosúrics

Mercè Fernández-Balsells i Wifredo Ricart-Engel

Servei d'Endocrinologia i Nutrició
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

Resum

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és una malaltia crònica de prevalença creixent associada a l'obesitat, el sedentarisme i l'envelliment de la població. La magnitud del problema obliga a ser molt curosos a l'hora de decidir el millor tractament quan no s'assoleixen objectius de control tot i les mesures higienicodietètiques i la metformina. Durant molts anys les sulfonilurees (SU) i la insulina van ser les úniques opcions disponibles. Als darrers anys s'han comercialitzat els fàrmacs incretínics i els fàrmacs glucosúrics. Aquests nous grups farmacològics, comentats en aquest *Butlletí*, suposen alternatives d'eficàcia discreta pel que fa a la millora del control glucèmic amb un perfil beneficiós referent al guany ponderal i les hipoglucèmies. Aquestes millores ponderals són, però, marginals, el menor risc hipoglucèmic es restringeix especialment als pacients que no fan tractament concomitant amb SU o insulina i les hipoglucèmies greus han estat esdeveniments molt poc freqüents en tots els estudis revisats. Pel que fa al perfil de seguretat a llarg termini, com amb tots els fàrmacs de recent comercialització, resten qüestions pendents de resoldre.

Per tots aquests motius, la prescripció d'aquests nous fàrmacs s'ha de restringir a pacients amb DM2 mal controlada amb sobrepès/obesitat o amb risc d'hipoglucèmies greus.

És responsabilitat dels facultatius fer un seguiment de l'efectivitat i la seguretat dels fàrmacs prescrits, tot valorant el fet de mantenir o no els nous tractaments en funció de l'obtenció o no dels objectius establerts,

i reportant els eventuais efectes adversos que se n'observin.

Paraules clau: diabetis mellitus tipus 2, agents incretínics, agents glucosúrics.

Introducció

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és un problema de salut de primer ordre. Es tracta d'una patologia crònica amb una prevalença creixent associada a l'increment de l'obesitat, el sedentarisme i l'envelliment de la població. El tractament d'aquesta malaltia, un cop establerta, està orientat a evitar el desenvolupament de descompensacions agudes i de les complicacions cròniques que en determinen la morbiditat i la mortalitat. La base d'aquest tractament són les mesures higienicodietètiques i la metformina. Durant molts anys, l'única alternativa a la metformina van ser les sulfonilurees (SU) i la insulina. Posteriorment, s'incorporaren els inhibidors de les glucosidases i les tiazolidindiones (TZD). Al llarg dels darrers anys, però, s'han desenvolupat moltes altres dianes terapèutiques diferents que han suposat l'aparició de diversos grups farmacològics.

L'objectiu d'aquesta revisió és fer una posada al dia de l'evidència que es disposa per a la utilització dels fàrmacs antidiabètics d'aparició més recent: els agents incretínics, que inclouen els inhibidors de la dipeptidil peptidasa tipus IV (IDPP-4) i els anàlegs del pèptid similar al glucagó tipus 1 (GLP-1), introduïts ara ja fa uns anys i que van ser objecte del darrer *Butlletí d'Informació Terapèutica* (BIT) dedicat a la DM2^{1 3}, i els fàrmacs glucosúrics, un grup de recent comercialització. La proliferació de nous fàrmacs per al maneig de la DM2 s'ha acompanyat de l'aparició de diverses guies clíniques on s'integren els diferents fàrmacs amb la intenció de donar directrius estandar-

ditzades per al maneig d'aquesta malaltia. Hi ha un consens general que el fàrmac d'elecció per al maneig de la DM2 és la metformina. Més controvertida o polèmica és l'actitud a seguir quan no s'assoleixen els objectius de control glucèmic amb mesures higienicodietètiques i metformina, a l'hora de plantejar el següent esglaió terapèutic. Les guies de les societats científiques amb més ressò, l'American Diabetes Association (ADA) i l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), propugnen la selecció del següent fàrmac en base a les preferències dels pacients^{2,3}. En aquesta revisió s'intentarà fer una aproximació basada en criteris d'eficàcia i d'eficiència, com és considerar d'entrada el tractament amb mesures higienicodietètiques i metformina i l'addició d'una SU com a següent esglaió terapèutic com a mesura més eficient per a la majoria dels pacients amb DM2, deixant la indicació dels nous fàrmacs a pacients amb condicionants molt concrets. Aquest esquema de tractament és el que s'estableix en el document de les Pautes d'harmonització del tractament de la DM2, que és on s'han d'incorporar aquestes novetats (taula 1)⁴.

L'objectiu de control glucèmic als pacients amb DM2

Com que el desenvolupament de les complicacions cròniques derivades de la DM2 és un procés llarg i difícil d'avaluar, l'eficàcia dels diferents tractaments hipoglucemiant es mesura mitjançant una variable subrogada, els nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) i es consideren clínicament rellevants diferències dels nivells d'HbA1c superiors a 0,5 punts. D'ençà de la polèmica sobre els possibles efectes adversos de caire cardiovascular que es van posar de manifest en estudis observacionals postcomercialització de les TZD, les agències reguladores com la Food and Drug Agency (FDA), exigeixen l'elaboració d'estudis de seguiment cardiovascular en tots els nous fàrmacs hipoglicemiant. Els criteris d'inclusió dels pacients d'aquests estudis de seguretat cardiovascular solen ser força diferents als estudis que avaluen eficàcia hipoglucemiant a mitjà/curt termini, ja que inclouen pacients de més alt risc més representatius de la diana terapèutica real d'aquestes intervencions farmacològiques.

La darrera de les revisions sistemàtiques que ha avaluat de forma independent l'efecte del tractament intensificat de la DM2 és un estudi Cochrane del 2013⁵, al qual es recullen 28 assajos clínics, entre els quals destaquen els estudis UKPDS, realitzats en pacients amb recent diagnòstic de DM2 i estudis que inclouen pacients amb DM2 de llarga evolució amb elevat risc cardiovascular, com els estudis ACCORD, ADVANCE i VADT. En aquesta revisió s'inclouen 18.717 pacients assignats a control glucèmic intensiu* vs. 16.196 pacients assignats a tractament convencional i s'observa que el tractament intensificat no contribueix a millorar la mortalitat general ni la cardiovascular. El

tractament intensificat de la glucèmia¹ disminueix el risc d'infart de miocardi no mortal, d'amputació d'extremitat inferior i de desenvolupar malaltia microvascular, a compte, però, d'incrementar el risc d'hipoglucèmies greus. Arran d'aquesta evidència, s'està aconsellant establir objectius de control glucèmic diferents en funció de les característiques dels pacients. Així, guies clíniques recents propugnen l'obtenció d'objectius de control < 7% només en aquells pacients amb DM2 on aquests nivells es puguin assolir de forma segura, sense risc d'hipoglucèmies; i es defensa una actitud més conservadora pel que fa als pacients amb curta expectativa de vida, malalties greus concomitants o elevat risc cardiovascular, en llurs casos poden ser assumibles valors d'HbA1c, fins i tot superiors a 9%⁶.

Tot i que l'objectiu primari dels estudis que avaluen l'eficàcia del tractament hipoglucemiant és la millora del control glucèmic mesurat mitjançant els nivells d'HbA1c, les publicacions científiques sovint es fan ressò d'altres aspectes indubtablement molt importants, com ara els efectes sobre el pes, les hipoglucèmies i altres factors de risc cardiovascular. Aquestes troballes col·laterals s'han de valorar amb cautela per qüestions de rigor metodològic. Tot i aquesta consideració, s'han inclòs en aquesta revisió comentaris sobre aquests aspectes d'interès.

Fàrmacs amb efecte incretínic

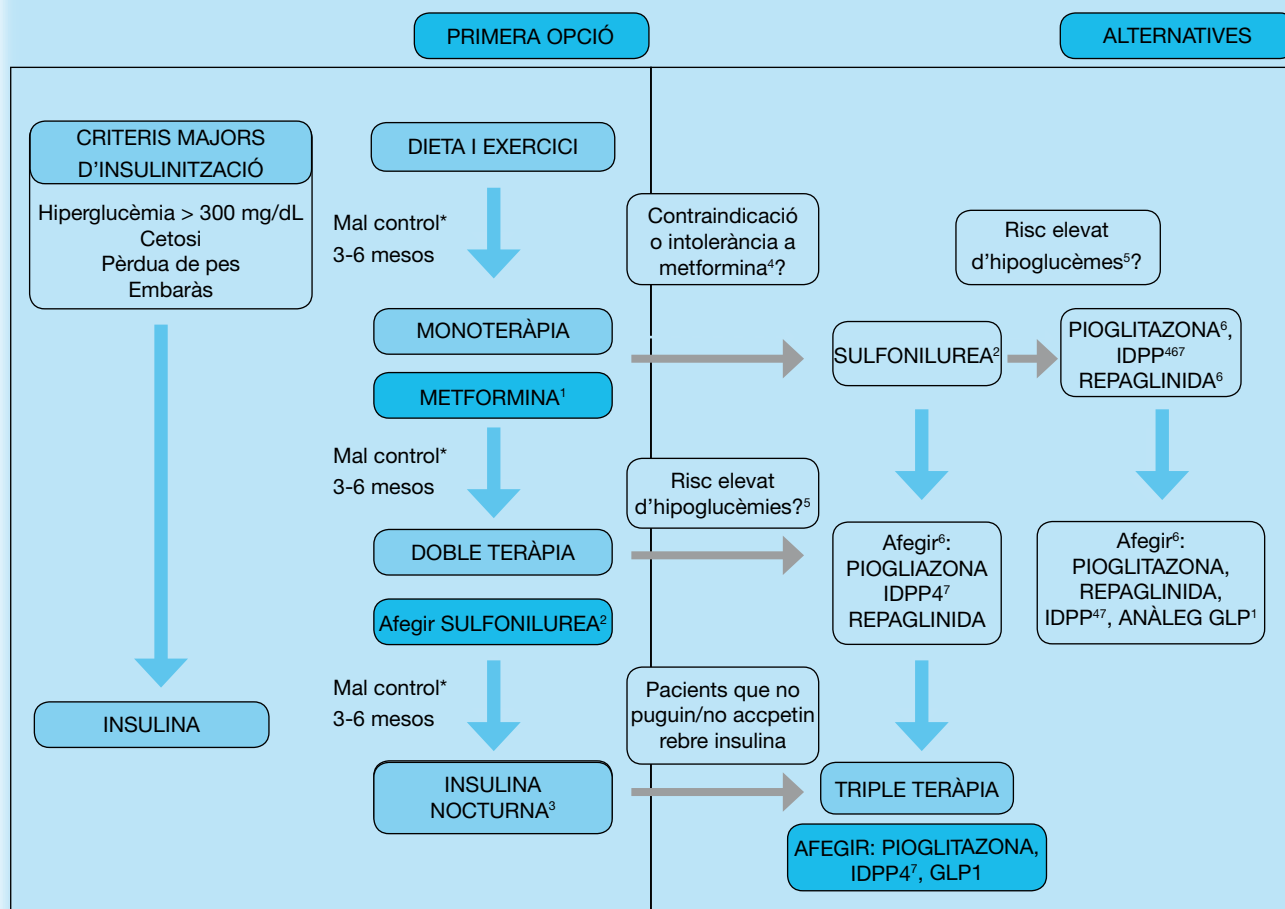
Al BIT de 2008 sobre els fàrmacs incretínics es fa una revisió dels mecanismes d'acció d'aquest grup farmacològic¹, per la qual cosa es descriurà la seva eficàcia i seguretat com a grup. A efectes pràctics diferenciarem entre els anàlegs del GLP-1 i els fàrmacs IDPP-4.

Anàlegs del GLP-1

Els anàlegs del GLP-1 mimetitzen l'acció biològica d'aquesta incretina, la qual cosa es tradueix en una estimulació de l'alliberament d'insulina en resposta a la ingesta i la inhibició de la secreció de glucagó. A diferència del GLP-1 endogen, que ràpidament és degradat per la dipeptidil peptidasa tipus IV, els anàlegs del GLP-1 tenen una semivida més llarga. D'ençà de la publicació del darrer BIT sobre el tema s'han comercialitzat l'exenatida l'exenatida LAR (de l'anglès *long acting release* o d'alliberació perllongada) (http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/informes/Exenatida_setmanal/Informe_EXENATIDA%20SETMANAL_PHFAPC_2014.pdf), la liraglutida i la lixisenatida (http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/informes/lixi-

* El tractament intensificat de la glucèmia té l'objectiu d'assolir nivells d'HbA1c generalment inferiors a 7% per tal d'evitar complicacions cròniques derivades de la hiperglucèmia.

Taula 1. Algoritme de les Pautes d'harmonització del tractament de la DM⁴*



*En general es recomana disminuir els valors d'HbA1c < 7,0 %, tot i que aquest valor objectiu es pot individualitzar en funció de cada pacient. Es pot considerar un objectiu d'Hb1c < 6,5 % si es pot assolir de forma segura o bé un objectiu d'HbA1c de 8,0 % en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex.

1. Augment gradual de la dosi de metformina per evitar efectes adversos gastrointestinals. Monitorar la funció renal.
2. Triar la sulfonilurea de manera individualitzada per a cada pacient. Advertir el pacient del risc d'hipoglucèemies. En cas d'hipoglucèmia i si el pacient està conscient, administrar hidrats de carboni d'absorció ràpida. Si el pacient està inconscient cal administrar glucagó intramuscular o subcutani o Glucosmon® endovenós. Si no hi ha millora, repetir als 5 minuts. Si el pacient està en tractament amb sulfonilurea, se l'ha de derivar a urgències.
3. Iniciar insulinització amb insulina NPH nocturna.
4. Metformina està contraindicada en insuficiència renal greu (FGe < 30 mL/min) o en situacions clíniques que predisposin a l'acidosi.
5. Factors de risc d'hipoglucèmia: edat avançada, insuficiència renal/hepàtica, deteriorament cognitiu/demència, antecedents recents d'hipoglucèmia, consum d'alcohol (consum habitual excessiu o ingestes ocasionals en pacients abstemis).
6. Escollir el tractament en funció de les característiques del pacient, comorbiduals i perfil d'efectes adversos del fàrmac.
7. Considerar les diferents indicacions segons fitxa tècnica de cadascun dels IDPP4.

senatida/informe_lixisenatida_phfapc_2014.pdf), les característiques de les quals s'exposen a la taula 2, juntament amb l'albiglutida i la dulaglutida, aprovades ja per l'European Medicines Agency (EMA), que encara no estan comercialitzades al nostre país.

Efecte sobre el control glucèmic. Diverses revisions sistemàtiques de la literatura han posat de manifest que les reduccions d'HbA1c assolides amb anàlegs del GLP-1 afegits a metformina, com a fàrmac de segona línia, són similars a les obtingudes amb l'addició d'altres fàrmacs hipoglucemiants⁷⁻⁹. Tot i que, en una revisió amb metanàlisi en xarxa al 2012, la reducció d'HbA1c produïda per l'addició d'un segon fàrmac afegit a metformina era màxima per a insulina bifàsica i anàlegs del GLP-1 amb 1,0% de millora, la diferència respecte d'afegir insulina basal, TZD o SU, només era de 0,2%, la qual cosa, tot i que estadísticament significativa, no es pot considerar clínicament rellevant¹⁰. Si s'analitza el benefici obtingut d'afegir un anàleg del GLP-1 al tractament combinat amb metformina i SU, com a fàrmac de tercera línia^{10,11}, aleshores la millora pel que fa als nivells d'HbA1c no són significativament diferents a les obtingudes amb l'addició de qualsevol altre fàrmac hipoglucemiante.

Risc d'hipoglucèmies. El risc d'hipoglucèmies moderades/lleus no va augmentar amb els anàlegs de GLP-1 afegits a la metformina com a tractament de segona línia⁷⁻⁹. Quan el que es compara és el risc de patir hipoglucèmies greus entre els pacients tractats amb metformina i SU que reben insulina i els que reben anàlegs del GLP-1¹⁰, cal emfatitzar que aquests esdeveniments van ser molt poc freqüents i que, tot i que els pacients amb insulina van patir el doble d'esdeveniments hipoglucèmics (6/145) que els pacients que van rebre anàlegs del GLP-1 (3/138), aquest fet suposaria un NNH (de l'anglès *number needed to harm*) de 24 pacients amb insulina contra 45 pacients amb anàlegs del GLP-1.

Efecte sobre el pes. Com a fàrmacs de segona línia, els anàlegs del GLP-1 s'associen a pèrdues de pes d'entre 0,5 i 3 kg⁷⁻⁹. Cal recordar que es consideren clínicament significatives pèrdues ponderals que superin el 5-10% del pes inicial si són sostingudes en el temps¹². En la triple teràpia, la insulina, les TZD i les SU, s'associen a un augment de pes que pot oscil·lar entre 1,8 i 5,6 kg, mentre que els anàlegs del GLP-1, en el context de triple teràpia s'associen a reduccions ponderals d'entre 0,6 i 2,7 kg de pes, que es poden considerar marginals, ates que no suposen una pèrdua ponderal superior al 5% del pes inicial en els individus obesos inclosos^{10,11}.

Efectes no hipoglucemiants

Al darrer any s'han publicat estudis que analitzen l'efecte dels anàlegs del GLP-1 sobre altres factors de risc cardiovascular com és el cas de la pressió arterial i el perfil lipídic^{13,14}. Les dues revisions coinci-

deixen a reportar una reducció de les xifres de tensió arterial sistòlica de 2 mmHg amb un increment de la freqüència cardíaca d'1-2 batecs per minut. També es fa esment d'una reducció marginal dels nivells de colesterol total i HDL en comparació amb el tractament amb insulina i les TZD i de reducció dels nivells de triglicèrids en comparació amb placebo¹⁴. Novament, la interpretació d'aquestes troballes, atès el baix nombre d'estudis que les reporten de forma col·lateral, ha de ser per força molt cauta.

Inhibidors de la Dipeptidil Peptidasa tipus IV

El mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs rau en la seva capacitat d'inhibir el procés de destrucció enzimàtica de les molècules de GLP-1 endògenes, que realitza la dipeptidil peptidasa tipus IV, que és una serina proteasa. Aquesta limitació de la degradació del GLP-1 es tradueix en un increment de la seva activitat fisiològica d'estimular l'alliberament d'insulina en resposta a la ingesta i inhibir la secreció de glucagó. D'ençà de la introducció de la sitagliptina al 2007, s'han comercialitzat 3 IDPP-4, la vildagliptina, la linagliptina i la saxagliptina, juntament amb les seves corresponents associacions amb metformina. Al document Pautes d'harmonització del tractament de la DM2, es recullen les característiques d'aquests fàrmacs⁴. A la taula 2 es recullen les principals diferències entre aquests fàrmacs que es troben, principalment, en el seu perfil renal.

Efectes sobre el control glucèmic, les hipoglucèmies i el pes

Les successives revisions de l'efecte dels fàrmacs IDPP-4 enfront d'altres fàrmacs actius en pacients insuficientment controlats amb metformina^{7-9,15} o amb metformina i SU^{10,11,15} posen de manifest que aquests fàrmacs produeixen reduccions similars dels nivells d'HbA1c als obtinguts amb altres comparadors actius. Cal destacar que, novament de forma col·lateral, s'ha observat un efecte neutre sobre el pes i una menor freqüència d'esdeveniments hipoglucèmics fora que estiguin associats a fàrmacs amb efecte hipoglucemiante com ara les SU o la insulina.

Efectes dels IDPP-4 sobre la supervivència i les complicacions cròniques derivades de la diabetis mellitus

Hi ha publicacions que mostren els possibles beneficis dels IDPP-4 en variables subrogades de risc cardiovascular¹⁶ i en revisions sistemàtiques d'assajos clínics de curta durada es parla de possibles reduccions d'esdeveniments cardiovasculars, com ara els infarts de miocardi no mortals¹⁷. Emperò, la recent publicació dels primers estudis de seguretat cardiovascular amb saxagliptina (SAVOR-TIMI)¹⁸ i alogliptina (EXAMINE)¹⁹ han posat de manifest un efecte neutre sobre la mortalitat global i cardiovascular i un efecte

neutre sobre la malaltia coronària. Cal destacar, però, l'increment significatiu del risc d'ingrés per insuficiència cardíaca descrit en l'estudi SAVOR-TIMI (HR 1,27; 95% CI, 1,07 a 1,51; $p = 0,007$). La patogènia d'aquesta complicació no esperada podria estar en relació amb un possible efecte deleteri de l'activació crònica del sistema adrenèrgic en els pacients que reben IDPP-4. Caldrà, doncs, esperar el resultat de la resta dels estudis a llarg termini que estan en curs per tal de poder acabar d'establir el perfil de seguretat cardiovascular d'aquests fàrmacs.

Fàrmacs incretínics. Efectes adversos

A la taula 2 es recullen els principals efectes adversos dels nous fàrmacs anti-diabètics. Les molèsties gastrointestinals (náusees, vòmits i diarrea) són efectes adversos freqüents associats als fàrmacs incretinimètics²⁰ i amb freqüència poden condicionar l'abandonament del tractament. Més controvertit és el tema de la seguretat pancreàtica d'aquests agents. A la fitxa tècnica de tots els fàrmacs d'aquest grup terapèutic s'adverteix del risc de pancreatitis aguda. Una revisió sistemàtica publicada recentment, que inclou estudis aleatoritzats i observacionals, reporta una baixa freqüència d'esdeveniments, que limita la possibilitat de poder treure conclusions, entre d'altres limitacions metodològiques i, en conseqüència, animen a continuar amb estudis observacionals²¹.

D'altra banda, al llarg dels darrers anys també s'ha alertat d'un augment de la freqüència de càncer de pàncrees i de lesions preneoplàstiques tant en animals d'experimentació com en humans sotmesos a aquests tractaments²². En resposta a aquesta alarma, l'EMA i l'FDA han publicat un document al qual s'explica que, tot i les incerteses, l'evidència que han revisat a nivell d'estudis toxicològics, histològics i clínics, no són suficients per establir un vincle de causalitat entre els agents incretínics i les esmentades lesions pancreàtiques, i es manté per consegüent la comercialització d'aquests fàrmacs²³. La Health Area de la Comissió Europea ha posat en marxa el projecte SAFEGUARD (www.safeguard-diabetes.org), en el qual col·labora l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Aquest projecte de farmacoevidència té l'objectiu d'avaluar la seguretat cardiovascular i pancreàtica de nous tractaments per la DM2.

Fàrmacs glucosúrics

Els fàrmacs glucosúrics són inhibidors selectius del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT2), responsable del 80-90% de la reabsorció renal de glucosa. Aquests fàrmacs redueixen la reabsorció de glucosa a nivell del túbul proximal i provoquen un augment de l'excreció urinària de glucosa, de manera que, pel seu mecanisme d'acció, només són útils en pacients amb funció renal conservada. Els fàrmacs

glucosúrics aprovats per l'EMA són la dapagliflozina (http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/Articles/Article_dapagliflozina), que es pot prescriure amb visat per a certes indicacions, i la canagliflozina i l'empagliflozina (<http://www.ema.europa.eu>), que no estan comercialitzades al nostre país. Les característiques d'aquests fàrmacs es recullen a la taula 2.

La revisió sistemàtica més recent que avalua l'eficàcia i seguretat d'aquest grup farmacològic no només ha recollit les dades publicades en revistes científiques, també inclou resultats de la recerca d'informació de seguretat a nivell d'autoritats reguladores²⁴.

Control glucèmic: En comparació amb placebo aquests fàrmacs provoquen una reducció dels nivells d'HbA1c de -0,79% (IC 95% -0,96 a -0,62) en monoteràpia, i de -0,61% (IC 95% de -0,69 a -0,53) en tractament combinat ($n = 7.405$ pacients)²⁴. En comparació amb altres fàrmacs, però, no s'han trobat diferències respecte dels comparadors actius, ni en monoteràpia (5 assajos clínics, $n = 1.211$ pacients), ni en teràpia combinada (4 assajos clínics, $n = 1.219$ pacients)²⁴.

Igual que amb els fàrmacs incretínics, les hipoglucèmies greus van ser rares, amb pocs esdeveniments reportats i les hipoglucèmies lleus/moderades s'observen bàsicament als pacients que reben aquests fàrmacs associats a insulina i/o SU²⁴.

Efectes no hipoglucemiant

Pel que fa l'efecte sobre el pes, s'observen reduccions absolutes de -1,74 kg (IC 95% -2,03 fins a -1,45) en comparació amb placebo i -1,11 kg (IC 95% -1,46 a -0,76) en comparació amb fàrmacs actius i que corresponen al voltant del 2% del pes inicial dels subjectes²⁴. També s'ha descrit una reducció d'uns 4 mmHg de la pressió arterial sistòlica i 2 mmHg diastòlica tant en els estudis comparats amb placebo com als comparats amb fàrmacs actius²⁴. En alguns casos concrets la reducció de les xifres de tensió arterial pot provocar episodis d'hipotensió (OR 2,68; IC 95% 1,14-6,29), per la qual cosa cal seguir les limitacions de la prescripció de la fitxa tècnica.

Efectes adversos

Aquest grup de fàrmacs incrementa el risc d'infecció genital en comparació amb placebo (OR 3,5; IC 95% 2,46-4,99) o amb fàrmacs actius (OR 5,06; IC 95% 3,44-7,45) i també augmenta el risc d'infecció urinària en comparació amb placebo (OR 1,34; IC 95% 1,03-1,74) o amb fàrmacs actius (OR 1,42; IC 1,06-1,9)²⁴. A la taula 3 es recullen els efectes adversos més freqüents d'aquests fàrmacs extrets de la seva fitxa tècnica. Tot i que s'ha detectat un increment per sobre de l'esperat (9/5501 vs. 1/3184) del nombre de càncers urològics amb la dapagliflozina²⁴, les autoritats reguladores han determinat que els estudis no tenen prou potència estadística per tal de poder confirmar

Taula 2.

Característiques dels nous fàrmacs hipoglucemiants per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Dades extretes de la fitxa tècnica dels productes (<http://www.aemps.gob.es>). Estan en cursiva els fàrmacs encara no comercialitzats.

GRUP	Fàrmac/ Presentació	Dosi inici Dosi màxima	FG contraindica (ml/min) FG ajust de dosi (ml/min)	Hepatopatia Insuficiència hepàtica	INDICACIONS FINANÇADES
ANÀLEGS GLP-1	EXENATIDA; plomes 5 i 10 mcg	5 mcg/12 h 10 mcg/12 h	FG < 30 Precaució FG 30-50		
	LIRAGLUTIDA; plomes 18 mg/3 ml	0,6 mcg/d 1,8 mcg/d	Sense dades FG < 60	No ajust dosi: Exenatida	
	EXENATIDA LAR; plomes 2 mg	2 mg/7 d	FG < 30 No aconsellada a FG < 50	Exenatida LAR Lixisenatida	
	LIXISENATIDA; plomes 10 i 20 mcg	10 mcg/d x15 d 20 mcg/d	FG < 30 Precaució a FG 30-50	Sense dades: Liraglutida Albiglutida Dulaglutida	
	<i>*ALBIGLUTIDA;</i> <i>plomes 30 i 50 mcg</i>	<i>30 mg/7 d</i> <i>50 mg/7 d</i>	<i>FG < 30</i> <i>Precaució a FG > 30-60</i>		
<i>*DULAGLUTIDA;</i> <i>plomes 0,75 mg</i>	<i>0,75 mg/7 d</i> <i>1,5 mg/7 d</i>	<i>FG < 30</i>			
INHIBIDORS DPP-4	SITAGLIPTINA; comprimits 25, 50 i 100 mg	100 mg/d 100 mg/d	Cal ajust dosi: Si FG30-50: 50 mg/d Si FG<30: 25 mg/d	Sense dades	
	VILDAGLIPTINA; comprimits 50 mg	50 mg 100 mg/d	Cal ajust dosi: Si FG < 50: 50 mg/d	Contraindicada, cal monitorar f(x) hepàtica	
	SAXAGLIPTINA; comprimits 2,5 i 5 mg	5 mg/d 5 mg/d	No s'aconsella en HD Si FG < 60: 2,5 mg/d	Precaució IHMod Contraindic. IHGreu	
	LINAGLIPTINA; comprimits 5 mg	5 mg/d 5 mg/d	No contraindicació No ajustos de dosi	No ajustos dosi	
INHIBIDORS SGLT-2	ALOGLIPTINA; comprimits 6,25; 12,5 i 25 mg	25 mg/d	No FG 30-50: 12,5 mg/d FG < 30: 6,25 mg/d	Contraindicada Child > 9	
	DAPAGLIFLOZINA; comprimits 5 mg	5 mg/d 10 mg/d	FG < 60	No ajustos dosi a IHL/ILMod (dapagliflozina i l'empagliflozina)	
	<i>*CANAGLIFLOZINA;</i> <i>comprimits 100 i 300 mg</i>	<i>100 mg/d</i> <i>300 mg/d</i>	<i>FG < 45</i>	Monitorar FG basal i anualment, més freqüència si FG límit	Experiència limitada (canagliflozina)
<i>*EMPAGLIFLOZINA;</i> <i>comprimits 10 mg</i>	<i>10 mg/d</i> <i>25 mg/d si FG</i> <i>> 65</i>	<i>FG < 60</i>		Desaconsellades a IHG	

Abreviacions: a: anys; FG: filtrat glomerular; f(x) hepàtica: funció hepàtica; IHL/Mod: insuficiència hepàtica lleu/moderada; IHG: insuficiència hepàtica greu.

Nota: Tots aquests fàrmacs s'han d'administrar amb precaució a persones majors de 70-75 anys per manca d'experiència, amb l'única excepció de la vildagliptina. L'experiència en pacients amb cardiopatia és molt limitada amb tots els fàrmacs i s'aconsella molta precaució a pacients amb cardiopatia clínicament significativa. Els fàrmacs glucosúrics s'han d'administrar amb precaució a majors de 65 anys que prenguin agents hipotensors.

Taula 3. Efectes adversos dels nous fàrmacs antidiabètics.

Els assenyalats amb * corresponen a reaccions objectivades postcomercialització, la resta corresponen a les freqüències observades en els assajos clínics.

Dades obtingudes de la fitxa tècnica (<http://www.aemps.gob.es>)

	Freqüents > 1/10	Poc freqüents-rars 1/10-1/1000
ANÀLEGS GLP-1		Anorèxia, dispèpsia, dolor abdominal, RGE, distensió abdominal, pèrdua de pes > 1,5 kg/setmana
Exenatida	Nàusees, vòmits, diarrea, cefalea	Disgèusia, dispèpsia, vòmits, restrenyiment, flatulència
Liraglutida	Hipoglucèmies (SU/Ins)	Pancreatitis
Lixisenatida	Reacció lloc injecció	Cefalea, mareig, somnolència
Albiglutida	hipoglucèmies (monoteràpia/metformina)	Deshidratació, insuficiència renal aguda
Dulaglutida		Infeccions VRA, nasofaringitis, bronquitis, pneumònia, AcxFA Reacció àrea injecció, urticària, anafilaxi
INHIBIDORS DPP-4		
Sitagliptina		Infeccions VRA, nasofaringitis, diarrea, dolor abdominal, RGE, vòmits, Pancreatitis*
Vildagliptina	Hipoglucèmies (SU/Ins)	Cefalees, mareig, somnolència, angioedema, erupcions
Saxagliptina		
Linagliptina		
Alogliptina		
INHIBIDORS SGLT-1		
Dapaglifozina	Hipoglucèmies (SU/Ins)	Infeccions genitals, ITU, depleció de volum, set, poliúria, augment d'hematòcrit, creatinina, urea, dislipèmia
Canaglifozina		
Empaglifozina		

Abreviacions: GEA: gastroenteritis aguda; Ins: insulina; IRA: insuficiència renal aguda; ITU: infecció tracte urinari; RGE: reflux gastroesofàgic; SU: sulfonilurees; VRA: vies respiratòries altes.

la relació entre l'exposició a aquest fàrmac i el desenvolupament del càncer. La curta durada dels estudis i la latència del procés neoplàstic fan poc plausible una relació causal entre el fàrmac i aquests processos, de manera que no s'han valorat com a motiu de suspensió per part de les autoritats reguladores²⁴. Pel que fa la mortalitat, en el grup de pacients tractats amb glucosúrics, hi va haver 23 morts (n = 5.771), mentre que al grup de placebo (n = 1.738) i al grup de fàrmac actiu (n = 1.251) n'hi va haver 4, respectivament, sense assolir significació estadística²⁴.

Com amb la resta de nous fàrmacs antidiabètics, estan en marxa estudis per analitzar la seguretat cardiovascular d'aquests fàrmacs.

Integració de les novetats terapèutiques a l'algoritme de tractament de la diabetis mellitus tipus 2

En base a les conclusions de diverses revisions que han avaluat l'eficàcia dels fàrmacs incretínics afegits a metformina^{7-9,15} o a metformina i SU^{10,11,15} en doble o triple teràpia, respectivament, i confirmades en la revisió més actualitzada de l'Agència Canadenca²⁶, es pot afirmar que aquestes medicacions assoleixen millores dels nivells d'HbA1c comparables a les descrites amb altres fàrmacs actius.

L'actualització de l'avaluació cost-benefici de la teràpia de segona i tercera línia a la DM2 de l'Agència Canadenca, després de fer una revisió sistemàtica i

una anàlisi econòmica sobre el tema, conclou que els fàrmacs d'elecció en segona línia, afegits a la metformina, són les SU, mentre que el fàrmac d'elecció de tercera línia afegit a metformina i SU seria la insulina NPH. Aquesta avaluació conclou que el preu dels IDPP-4 i dels anàlegs del GLP-1 s'hauria de reduir un 40-50%, respectivament, per superar la insulina NPH com a fàrmac de tercera línia²⁶. En aquesta avaluació no estan inclosos els fàrmacs glucosúrics.

Pel que fa als fàrmacs glucosúrics, la revisió sistemàtica més recent que els compara amb fàrmacs actius, confirma un efecte reductor dels nivells d'HbA1c que no és diferent dels obtinguts amb altres fàrmacs afegits a la metformina, un efecte reductor del pes que oscil·la al voltant dels 2 kg al final del període d'observació i una baixa freqüència d'hipoglucèmies. Dintre de l'algoritme de tractament de les Pautes d'harmonització del tractament de la DM2⁴:

La metformina és el fàrmac d'elecció per a l'inici del tractament dels pacients amb DM2. En el tractament combinat de la DM2 es recomana afegir una SU a la metformina, ja que és la combinació amb més experiència d'ús i més cost-efectiva. En cas de contraindicació per a les SU o risc elevat d'hipoglucèmies, el document aconsella valorar el tractament amb repaglinida, TZD, IDPP-4 o insulina en funció dels condicions del pacient. En aquest mateix nivell es trobaria la indicació dels fàrmacs glucosúrics.

En el cas de mal control amb metformina i SU, l'esmentat document aconsella la insulinització nocturna

na amb NPH. En casos seleccionats l'alternativa a la insulinització seria el tractament amb TZD, IDPP-4 o glucosúrics. Els anàlegs del GLP-1 s'haurien de reservar per a pacients amb IMC > 35 kg/m². En tots els casos, cal reavaluar l'eficàcia del tractament prescrit als 6 mesos i suspendre si no s'assoleix el benefici esperat (reducció de l'HbA1c superior a 0,5% als IDPP-4 i glucosúrics i reducció d'HbA1c superior a 1% i reducció del pes superior al 3% per als anàlegs del GLP-1).

Conclusions

La DM tipus 2 és una malaltia crònica de prevalença creixent. La magnitud del problema, pel que fa despeses directes i indirectes, ens ha de fer ser molt curosos a l'hora de decidir quin pot ser el millor tractament per als nostres pacients. Els nous fàrmacs comentats en aquest *Butlletí*, suposen alternatives d'eficàcia discreta pel que fa la millora del control glucèmic mesurat mitjançant els nivells d'HbA1c en comparació amb fàrmacs més antics com ara les SU, la insulina o les TZD, als quals superen en l'aspecte del guany ponderal i el desenvolupament d'hipoglucèmies. L'objectiu primari dels estudis que avaluen l'eficàcia del tractament hipoglucèmic és la millora del control glucèmic mesurat mitjançant els nivells d'HbA1c i la resta de troballes col·laterals (efectes sobre el pes, les hipoglucèmies i altres factors de risc cardiovascular). No obstant això, tot i la seva importància, no són els objectius primaris dels estudis i s'han de valorar amb cautela per qüestions de rigor metodològic. En aquesta línia, les millores ponderals observades tant amb els anàlegs del GLP-1 com amb els fàrmacs glucosúrics es poden considerar marginals, les hipoglucèmies greus han estat esdeveniments molt poc freqüents en tots els assajos clínics revisats i el menor risc hipoglucèmic atribuït als tres grups farmacològics es restringeix especialment als pacients que no fan tractament concomitant amb SU o insulina. Pel que fa al perfil de seguretat a llarg termini, com amb tots els fàrmacs de recent comercialització, resten qüestions pendents de resoldre.

Cal assenyalar, que és responsabilitat dels prescriptors de fer un seguiment de l'efectivitat i la seguretat dels nous fàrmacs, tot valorant el fet de mantenir o no els nous tractaments en funció de l'obtenció o no dels objectius establerts, suspent-los en cas de manca d'eficàcia i reportant els eventuais efectes adversos que se n'observin, tot seguint les instruccions de l'EMA a la fitxa tècnica dels diferents principis actius.

Bibliografia

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 AdQIASdCdSGd. 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, Leitao CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycaemic 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 glycaemia 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, Fiorelli 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 CAfDaTi. Second- and Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes: Update (Internet). CADTH Optimal Use Reports 2013.

En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informes i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.

- a) **Dapaglifozina.** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en monoteràpia quan metformina no és adequada, o en combinació amb altres hipoglucemiants, incloent-hi la insulina.
- b) **Dutasterida/tamsulosina.** Actualització de l'informe i dictamen de l'associació de dutasterida amb tamsulosina en el tractament de la hiperplàsia benigna de pròstata.
- c) **Darunavir.** En combinació amb tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf.
- d) **Dolutegravir.** En combinació amb tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf.
- e) **Efavirenz.** En combinació amb tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf.
- f) **Elvitegravir.** En combinació amb tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf.
- g) **Enzalutamida.** Indicació avaluada per al tractament de pacients amb càncer metastàtic de pròstata resistent a la castració en els quals la malaltia ha progressat durant o després d'un règim de quimioteràpia basada en docetaxel.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Fibrats en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular.** No es recomana la prescripció rutinària de fibrats per a la prevenció primària de malaltia cardiovascular. Recomanacions Essencial.
- b) **Vacunació a l'adult.** 3 Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Perfil de toxicitat de les gliflozines: incerteses sobre la seva seguretat. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS.** Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.
- b) **Tramadol: risc d'hipoglucèmia i de síndrome serotoninèrgica.** Butlletí Groc. Institut Català de Farmacologia.

Jornades

- a) **11a Jornada de Reflexió de Gestors Sanitaris sobre la Despesa Farmacèutica i el seu Impacte en la Sostenibilitat del Sistema i 9a Jornada de Debat sobre Eficàcia i Seguretat en la Utilització Actual de Medicaments.**
S'abordarà el tractament del dolor no oncològic, la implementació i compliment de les guies de pràctica clínica i també es presentaran dues noves pautes harmonitzades de tractament farmacològic (MPOC i depressió major en adults). 3 de març de 2015. Barcelona.
- b) **6a Jornada Monogràfica sobre Seguretat del Pacient i Medicaments: El paper de les noves tecnologies en l'ús segur dels medicaments, en què es volen considerar tant els aspectes positius com els negatius de la incorporació d'aquestes eines en la pràctica clínica diària dels professionals de la salut, i com influeixen en la prevenció dels errors amb la medicació.** 14 d'abril de 2015. Barcelona.

Data de redacció: **Gener 2015**

En el proper número: **Novetats terapèutiques (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/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

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

