

Boletín Farmacológico

Volumen 2, Número 4 / Diciembre 2011

Linagliptina, nuevo medicamento aprobado para el tratamiento de la diabetes

Dres. Silvia Xavier, Alvaro Caride, Maynés López

Los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus son: alcanzar un adecuado control metabólico, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida. Entre los problemas asociados al tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2 se destacan la dificultad en alcanzar el control metabólico en monoterapia y el riesgo de hipoglicemia asociado a algunos de los antidiabéticos orales; además con excepción de la metformina, ninguno de los fármacos utilizados han demostrado disminuir las complicaciones macrovasculares.

Las nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de la DM tipo 2 deberían ser capaces de solucionar algunos de estos problemas.

El efecto fisiológico de las incretinas; péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), se conoce desde 1920.

Estas son hormonas secretadas a nivel intestinal que potencian a nivel pancreático la liberación de insulina y suprimen la liberación de glucagón. Tienen una vida media de eliminación plasmática muy corta, debido a que son rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). A su vez, con niveles plasmáticos de glucosa menores a 55 mg/dl, la secreción de incretinas es prácticamente abolida por un mecanismo de retroalimentación negativo (1). Se describen además efectos denominados "pleiotrópicos", teóricamente beneficiosos, que han sido demostrados in vitro, como son el aumento de la sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos periféricos y el aumento de la masa de las células β pancreáticas.

Recientemente se han comercializado medicamentos hipoglucemiantes basados en la potenciación del efecto de las incretinas. Se dispone de exenatide para uso subcutáneo, análogo del GLP 1. Tiene actividad similar al GLP1 pero es resistente a su degradación por la DPP-4. Y de sitagliptina y vildagliptina, inhibidores de la actividad del enzima DPP-4, que se administran por vía oral.

Este año la Food and Drug Administration (FDA) y Agencia Europea de Medicamentos aprobaron un nuevo fármaco del grupo de los inhibidores de la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2: Linagliptina.

Linagliptina fue aprobada para el tratamiento de la DM tipo 2 en combinación con dieta y ejercicio, y fue estudiada en 8 ensayos clínicos controlados que incluyeron un total de aproximadamente 4000 diabéticos tipo 2. Fue estudiada en monoterapia comparada con placebo y en combinación con metformina, glimepiride y pioglitazona, no habiendo sido estudiada en combinación con insulina.

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. Se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, a concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4, de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

Una dosis oral se elimina en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración.

En cuanto a la eficacia, medida como la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), los pacientes tratados con linagliptina tenían más probabilidades de lograr una reducción en la HbA1c $\geq 0,5\%$ a las 24 semanas que los del grupo placebo (47,1 y 19,0%, respectivamente, odds ratio, OR = 4,2, $p < 0,0001$).⁽²⁾ Después de 24 semanas de tratamiento, el cambio medio de la HbA1c con la combinación inicial de linagliptina más pioglitazona fue $-1,06\%$ ($\pm 0,06$), en comparación con $-0,56\%$ ($\pm 0,09$) para el placebo más pioglitazona. Las reducciones en la glucosa plasmática en ayunas fueron significativamente mayores para linagliptina más pioglitazona que con placebo más pioglitazona, $-1,8$ y $-1,0$ mmol / l, respectivamente. Los pacientes que toman linagliptina más pioglitazona, en comparación con aquellos que recibieron placebo más pioglitazona, tenían más probabilidades de lograr HbA1c de $<7,0\%$ (42,9 vs 30,5%, respectivamente, $p = 0,0051$). La proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso fue similar en ambos grupos. Los episodios de hipoglucemia (todos leves) se produjo en el 1,2% de los pacientes del grupo de linagliptina más pioglitazona y ninguno en el grupo de placebo más pioglitazona.⁽³⁾

En combinación con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 en doce semanas de tratamiento resultó en una reducción de HbA1c de $0,73\%$ ($\pm 0,14$); $8,0$ mmol / mol ($\pm 1,5$) para dosis de 5 mg.⁽⁴⁾

La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,7 % frente a un 7,6 % en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, la hipoglicemia fue de un 5%. Otros efectos adversos de linagliptina reportados en los ensayos clínicos fueron reacciones de hipersensibilidad como urticaria, angioedema, broncoespasmo y reacciones adversas cutáneas. Se reportaron 8 casos de pancreatitis.

Hasta el momento linagliptina ha demostrado mayor eficacia que el placebo en cuanto al control metabólico, medido en reducción de la HbA1c. Además linagliptina presenta un perfil farmacocinético favorable ya que no requiere ajustes en pacientes con insuficiencia renal, siendo ésta una de las principales limitaciones en el tratamiento con antidiabéticos orales.

Los nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes deberían ofrecer beneficios adicionales sobre los fármacos disponibles. Sin embargo, los que se han desarrollado recientemente en general son menos efectivos en cuanto a la reducción de las cifras de glicemia que los más antiguos de los que se dispone; insulina, sulfonilureas y metformina.

Además son fármacos más costosos y también se asocian a efectos adversos, algunos compartidos con los fármacos disponibles y otros nuevos. Finalmente, destacamos la importancia de que los ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la DM2, incluyan como variable primaria la mortalidad cardiovascular, ya que la enfermedad cardiovascular determina el 70 % de la mortalidad de los diabéticos.

Referencias

- 1- Boletín Terapéutico Andaluz, año 2009, vol 25 num 2.
- 2- Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. [Diabetes Obes Metab.](#) 2011 Mar;13(3):258-67. , [Barnett AH](#), [Huisman H](#), [Neubacher D](#), [Woerle HJ](#), [Del Prato S](#).
- 3- Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. [Diabetes Obes Metab.](#) 2011 Jul;13(7):653-61. [Gomis R](#), [Espadero RM](#), [Jones R](#), [Woerle HJ](#), [Dugi KA](#).
- 4- Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. [Diabet Med.](#) 2010 Dec;27(12):1409-19. [Forst T](#), [Uhlig-Laske B](#), [Ring A](#), [Graefe-Mody U](#), [Friedrich C](#), [Herbach K](#), [Woerle HJ](#), [Dugi KA](#)