




NUEVAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: **REGULADORES DE INCRETINAS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLP-1 (AR-GLP-1).**



Emilia Castellanos Ruiz
Covadonga Álvarez Álvarez
Marina Paloma de la Torre Iglesias

E. Castellanos Ruiz¹, C. Álvarez Álvarez^{2,3} y P. M. de la Torre Iglesias^{2,3}

¹ Oficina de Farmacia

² Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

³ Instituto de Farmacia Industrial. Universidad Complutense de Madrid.



INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Estos medicamentos están indicados para mejorar el control glucémico, en el tratamiento de **pacientes con DM2** no suficientemente controlada, asociados a dieta y ejercicio:

- En monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros antidiabéticos incluida la insulina, cuando estos no proporcionen un control glucémico adecuado

No está indicado su uso en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética

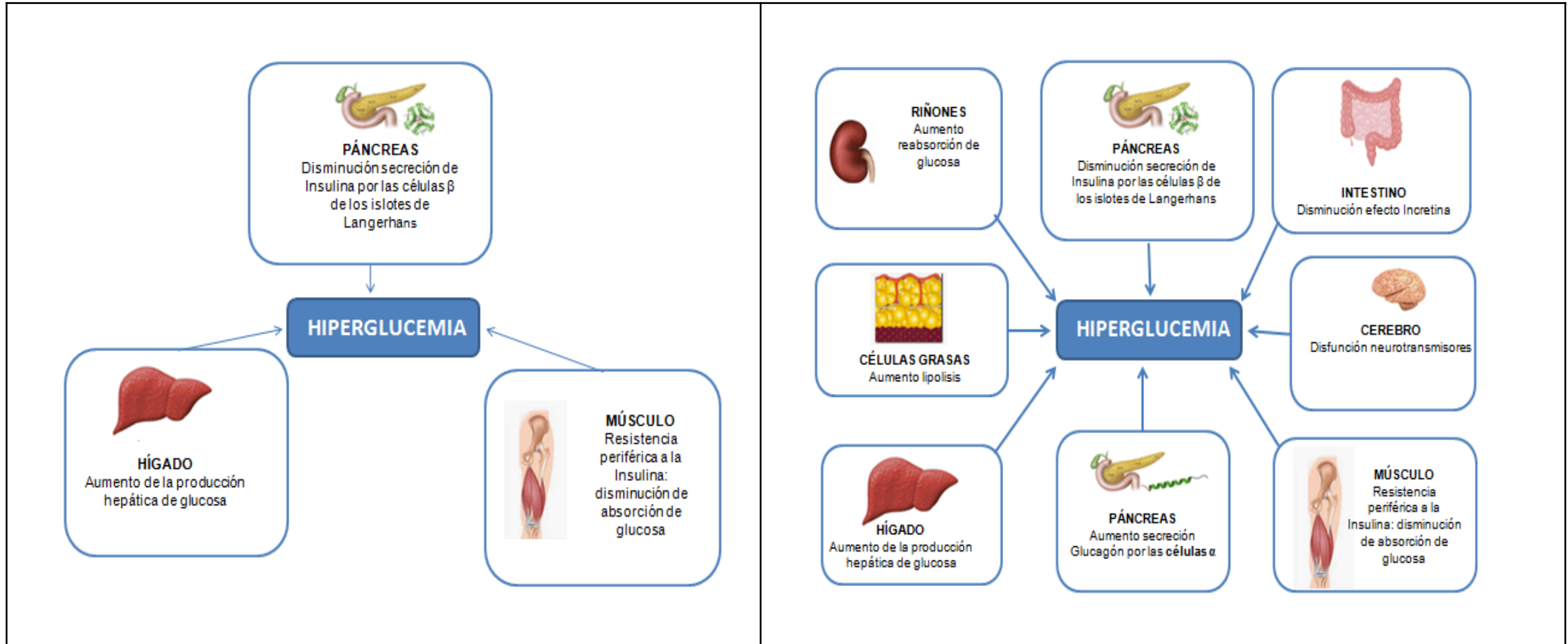


**NO SON SUSTITUTOS DE
LA INSULINA**

SE HA NOTIFICADO CETOACIDOSIS
DIABÉTICA EN PACIENTES
INSULINODEPENDIENTES
DESPUÉS DE UNA INTERRUPCIÓN
BRUSCA DE INSULINA

1. INTRODUCCIÓN

DEL TRIUNVIRATO AL OCTETE OMINOSO



De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004 Jul;88(4):787-835, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013. PMID: 15308380.

Adaptadas de De Fronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009; 58: 773-95.



INCRETINAS

- La presencia de nutrientes a nivel intestinal desencadena la liberación de unas enterohormonas denominadas Incretinas capaces de liberar insulina por el páncreas.
- Las dos incretinas principales son:
 - **Péptido inhibidor gástrico (GIP)**
 - **Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).**
- Los niveles de **GLP-1 y GIP** aumentan rápidamente tras la ingesta, pero son inactivados en unos pocos minutos debido a la acción de una enzima proteolítica, la **DPP-4**.

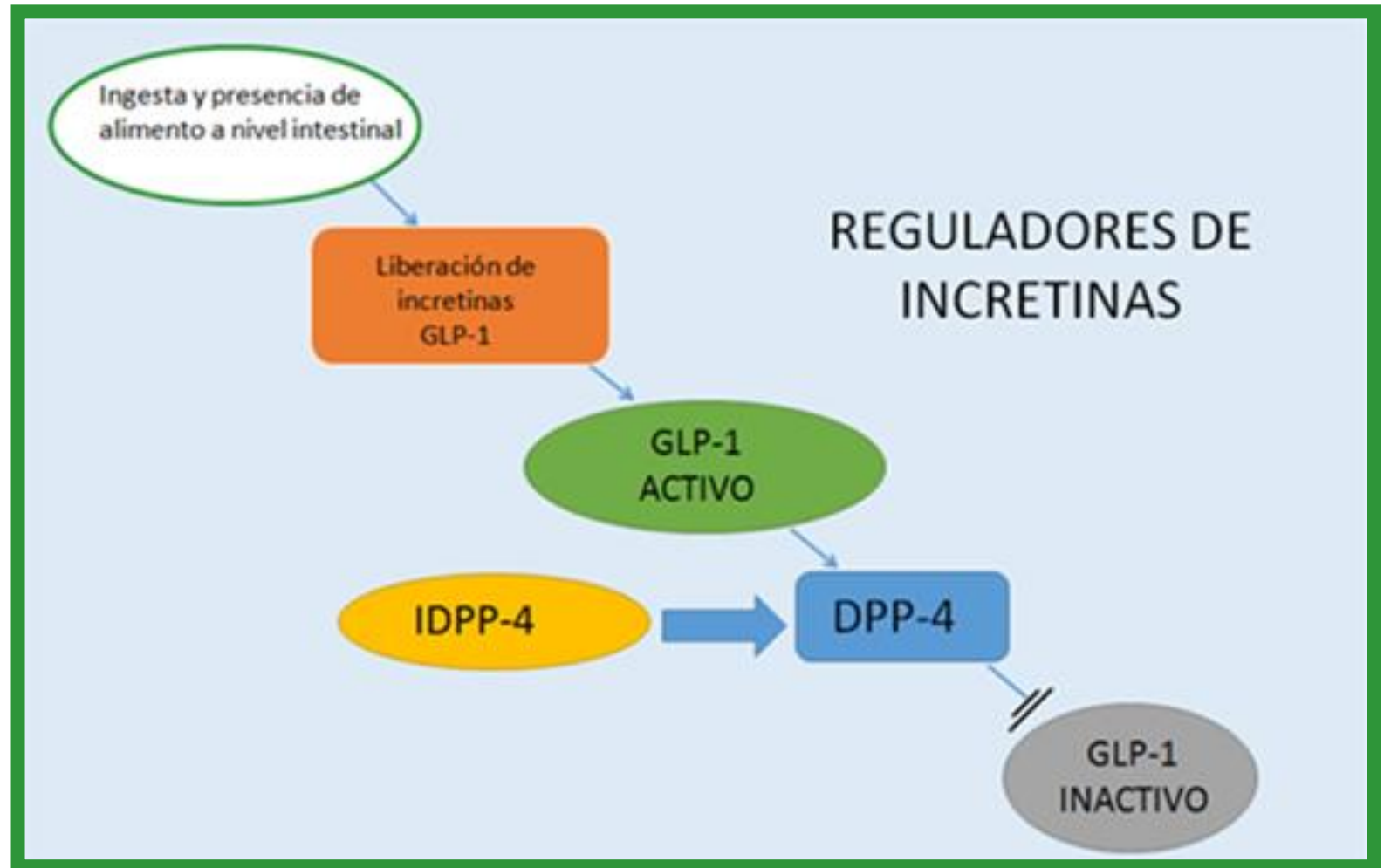


REGULADORES DE INCRETINAS

1. AR-GLP-1

2. IDPP-4

Las incretinas liberadas en intestino son rápidamente inactivadas por la DPP-4, frenando su efecto insulino-trópico.





EL EFECTO INCRETINA

- El efecto glucorregulador de estas enterohormonas se denomina **'EFECTO INCRETINA'**
- Aumento de la síntesis y liberación de insulina por parte de las células β pancreáticas **de una forma dependiente de glucosa**
- Reducen la producción hepática de glucosa
- GLP-1 disminuye la liberación de glucagón desde las células α del páncreas
- Ambas incretinas mejoran la captación periférica de glucosa en los tejidos.



En pacientes con DM2 la actividad de la enzima DPP-4 está aumentada

EL EFECTO INCRETINA


- Se estima que el 'efecto incretina' es el responsable del 50% al 70% de la secreción de insulina en población normal.
- **En los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), el 'efecto incretina' está alterado:**
 - Los niveles de incretinas liberados tras la ingesta están disminuidos
 - No hay una respuesta proporcional entre los niveles de glucosa y la liberación de insulina.

INCRETÍN MIMÉTICOS O AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA GLP-1 (AR-GLP-1)

- Exenatida (Byetta[®])
- Exenatida–LAR (Bydureon[®])
- Lixisenatida (Lyxumia[®])
- Liraglutida (Victoza[®], Saxenda[®])
- Albiglutida (Eperzan[®])
- Dulaglutida (Trulicity[®])
- Semaglutida (Ozempic[®], Rybelsus[®]#, Wegovy[®])



Rybelsus: único AR-GLP-1 de administración oral, desarrollado por Novo Nordisk



Actualmente los AR-GLP-1 de los que disponemos vienen dispuestos en plumas y se administran por vía subcutánea.

CLASIFICACIÓN DE LOS AR-GLP-1 SEGÚN SU DURACIÓN DE ACCIÓN

Tabla 1. Clasificación de los agonistas del receptor de GLP-1 según duración de la acción

De acción corta		De acción prolongada			
Dos veces al día	Una vez al día		Una vez a la semana		
Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida LAR	Albiglutida	Dulaglutida
<p>Más efecto sobre glucemia posprandial, vaciado gástrico, náuseas</p>		<p>Más efecto sobre glucemia basal Menor efecto sobre vaciado gástrico Mayor efecto en reducción de peso Menor tasa de náuseas</p>			

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	AÑO APROBACIÓN	ESTRUCTURA PEPTÍDICA	DOSIS	ADMINISTRACIÓN
EXENATIDA	BYETTA®	2006	Derivado de Exendina-4 (Saliva <i>Heloderma suspectum</i> o monstruo de Gila)	5 µg/2v día inicial 10 µg/2v día máximo	2 veces/día antes de las comidas
EXENATIDA-LAR	BYDUREON®	2011	Derivado de Exendina-4	2 mg semanal	1 vez/semana sin relación con comidas
LIXISENATIDA	LYXUMIA®	2013	Derivado de Exendina-4	10 µg inicial 20 µg máximo	1 vez/día antes de la comida principal
LIRAGLUTIDA	VICTOZA® SAXENDA®	2009 2015	Derivado GLP1 obtenido por tecnología ADN recombinante	0,6 mg inicial - 1,8 mg máximo (Victoza) 0,6 mg inicial - 3,0 mg máximo (Saxenda)	1 vez al día sin relación con comidas
ALBIGLUTIDA	EPERZAN® (retirada autorización en 2018)	2014	Derivado GLP1 obtenido por tecnología ADN recombinante	30 mg inicial 50 mg máximo	1 vez/ semana sin relación con comidas
DULAGLUTIDA	TRULICITY®	2014	Derivado GLP1 obtenido por tecnología ADN recombinante	0,75 mg - 1,5 mg máximo	1 vez/ semana sin relación con comidas
SEMAGLUTIDA	OZEMPIC® (1) RYBELSUS® (2) WEGOVY® (3)	2018 2020 2022	Derivado GLP1 obtenido por tecnología ADN recombinante	(1): 0,25 mg inicial 1,0 mg máximo (2) 3, 7 y 14 mg (3) 0,25, 0,5, 1, 1,7 y 2,4 mg	1 vez/semana sin relación con comidas 1 vez al día 30' antes de comida 1 vez/semana sin relación con comidas



LOS AR-GLP-1



- No precisan un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada^a, disfunción hepática^b o pacientes de edad avanzada^c.
- Están financiados en pacientes DM2 con IMC ≥ 30 kg/m² en combinación con otros ADNI o insulina, mediante visado de inspección.
- Elevado coste

^a La experiencia de uso en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada, no se recomienda su uso en pacientes con nefropatía terminal.

^b La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada, no recomendado en enfermedad de las vías biliares, enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA)

^c Vigilar la hidratación en ancianos frágiles solos o con deterioro cognitivo

PRECAUCIONES ALERTAS Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS AR-GLP-1



- Intolerancia gastro-intestinal: náuseas, vómitos y diarrea.
- Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Efectos pancreáticos: pancreatitis aguda
- Acontecimientos adversos tiroideos tales como bocio
- Riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética
- Uso desaconsejado en casos de hipersensibilidad, enfermedad gastrointestinal grave, gestación o lactancia
- Reacciones locales en lugar de inyección.



BALANCE FINAL FAVORABLE DE LAS AGENCIAS SOBRE AR-GLP-1



- Los AR-GLP1 son medicamentos eficaces, seguros y con un buen perfil de tolerancia
- **Reducen la glucemia y la HbA1c con mínimo riesgo de hipoglucemia** al aumentar la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa.
- Retardan el vaciamiento gástrico, aumentan la sensación de saciedad y por tanto son muy eficaces para conseguir una reducción ponderal de hasta casi un 15%
- Presentan seguridad e incluso beneficio cardiovascular y renal^a
- En pacientes con insulinoterapia no bien regulados, la adición de AR-GLP-1 a la insulina ha demostrado un mejor control de la glucemia que intensificando la insulinoterapia, aportando un menor riesgo de hipoglucemia y un mejor control del peso corporal^b.

^a Estudios ELIXA, LEADER, EXSCEL, REWIND, SUSTAIN 6, PIONEER 6, SOUL ONGOING, FLOW ONGOING

^b Aunque no producen hipoglucemias por sí mismos, aumenta el riesgo cuando se combinan con SU o insulina, por lo que se recomienda controlar y reducir la dosis de estas al iniciar un AR-GLP1



CONCLUSIONES



- Los mecanismos fisiopatogénicos de la DM2 son múltiples y de gran complejidad.
- En los últimos años, se ha ido abandonando el **enfoque exclusivamente glucocéntrico** del tratamiento de la DM2, para dar paso a una **nueva estrategia terapéutica** centrada en un enfoque integral del paciente y basada en el **tratamiento precoz y combinado con distintos fármacos** que actúen por distintos mecanismos de acción para conseguir una mejor **individualización del tratamiento**.
- La disponibilidad de nuevas terapias, como estos **AR-GLP1**, con efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, renal y ponderal permite conseguir una **mayor eficacia terapéutica**, mejorando a largo plazo la glucemia, la HbA1 y el pronóstico sobre las complicaciones diabéticas.

CONCLUSIONES

- Las sociedades científicas especializadas recomiendan el **tratamiento individualizado del paciente diabético** en función de sus particularidades y características propias
- La disposición de estos **nuevos fármacos** va a contribuir a **alcanzar el objetivo del control terapéutico** y a individualizar mejor el tratamiento de cada paciente.



CONCLUSIONES

Medicamentos sometidos a un seguimiento adicional sobre su seguridad: Semaglutida

- **Las Agencias deben mantener una supervisión continuada tras su autorización:** Los titulares de la autorización de comercialización (TAC) deben presentar, cada 6 meses, a las Agencias evaluadoras informes periódicos de seguridad (IPS)
- **Notificación de sospechas de reacciones adversas a través de los Sistemas Nacionales de Notificación**

¿QUE HACER?

A pesar de que los AR-GLP1 son medicamentos eficaces y seguros y que los datos de los estudios son tranquilizadores

- Mantener las advertencias en las fichas técnicas de estos fármacos
- Seguir recopilando datos, vigilando y evaluando la seguridad a más largo plazo
- Se hace imprescindible un estrecho seguimiento de los pacientes.

¿QUE HACER?

Atención Farmacéutica

- Asegurar a los pacientes una farmacoterapia efectiva y segura.
 - Seguimiento farmacoterapéutico individualizado
 - Farmacovigilancia
 - Educación sanitaria.
- Los farmacéuticos desde la Oficina de Farmacia, por proximidad, disponibilidad y confianza, somos muchas veces los primeros en detectar problemas relacionados con los medicamentos



MUCHAS GRACIAS



