



# 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 Ruiz<sup>1</sup>, C. Álvarez Álvarez<sup>2,3</sup> y P. M. de la Torre Iglesias<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Oficina de Farmacia

<sup>2</sup> Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>3</sup> 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

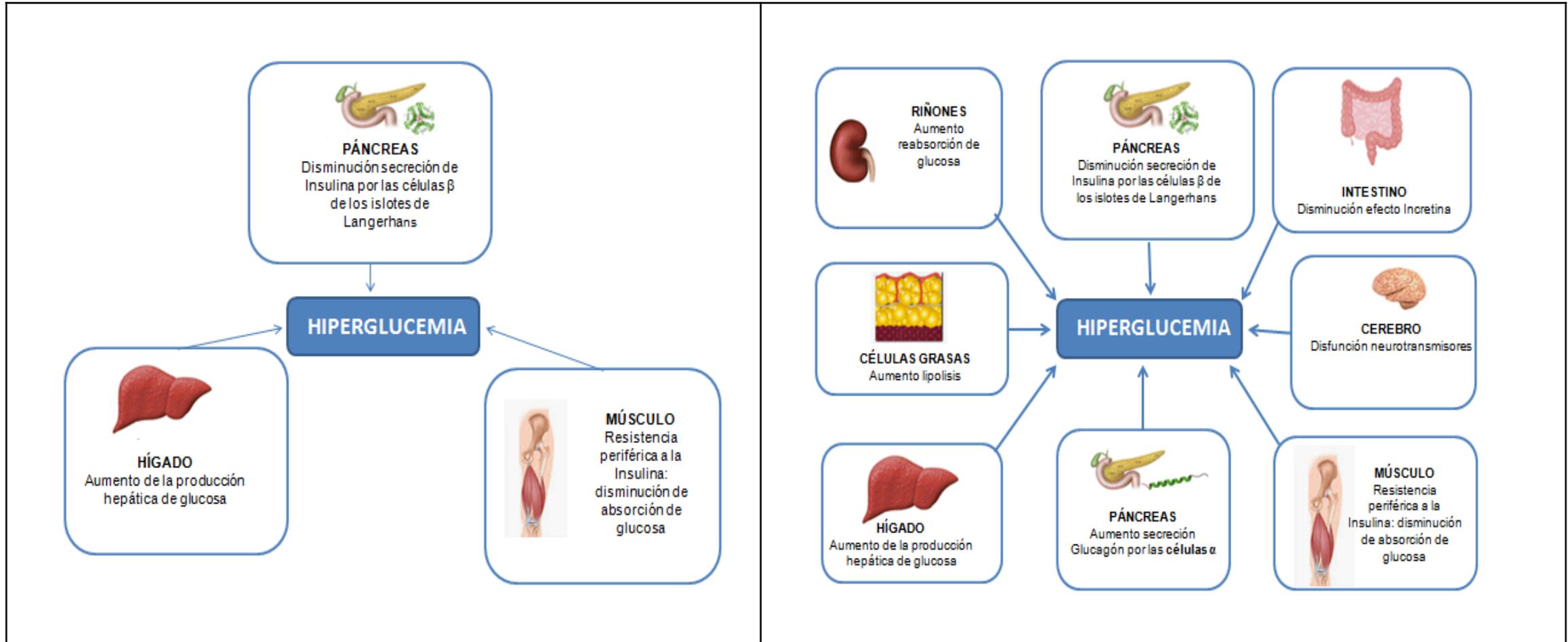


**NO SON SUSTITUTOS DE  
LA INSULINA**

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**.

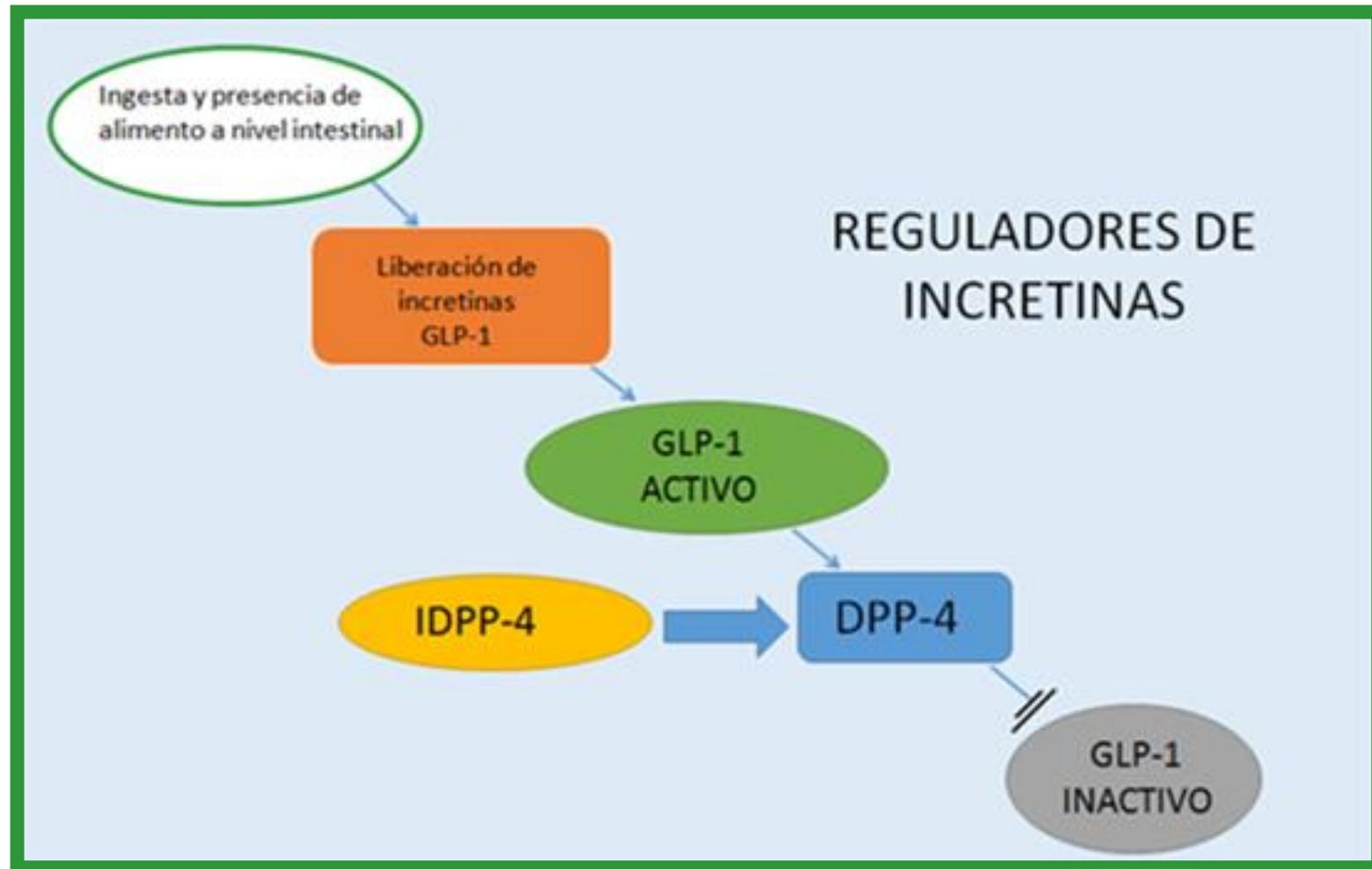


## REGULADORES DE INCRETINAS

1. AR-GLP-1

2. IDPP-4

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





## 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  $\beta$  pancreáticas **de una forma dependiente de glucosa**
- Reducen la producción hepática de glucosa
- GLP-1 disminuye la liberación de glucagón desde las células  $\alpha$  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<sup>®</sup>)
- Exenatida–LAR (Bydureon<sup>®</sup>)
- Lixisenatida (Lyxumia<sup>®</sup>)
- Liraglutida (Victoza<sup>®</sup>, Saxenda<sup>®</sup>)
- Albiglutida (Eperzan<sup>®</sup>)
- Dulaglutida (Trulicity<sup>®</sup>)
- Semaglutida (Ozempic<sup>®</sup>, Rybelsus<sup>®</sup>#, Wegovy<sup>®</sup>)



# 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		
<b>Exenatida</b>	<b>Lixisenatida</b>	<b>Liraglutida</b>	<b>Exenatida LAR</b>	<b>Albiglutida</b>	<b>Dulaglutida</b>
<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
<b>EXENATIDA</b>	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
<b>EXENATIDA-LAR</b>	BYDUREON®	2011	Derivado de Exendina-4	2 mg semanal	1 vez/semana sin relación con comidas
<b>LIXISENATIDA</b>	LYXUMIA®	2013	Derivado de Exendina-4	10 µg inicial 20 µg máximo	1 vez/día antes de la comida principal
<b>LIRAGLUTIDA</b>	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
<b>ALBIGLUTIDA</b>	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
<b>DULAGLUTIDA</b>	TRULICITY®	2014	Derivado GLP1 obtenido por tecnología ADN recombinante	0,75 mg - 1,5 mg máximo	1 vez/ semana sin relación con comidas
<b>SEMAGLUTIDA</b>	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<sup>a</sup>, disfunción hepática<sup>b</sup> o pacientes de edad avanzada<sup>c</sup>.
- Están financiados en pacientes DM2 con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en combinación con otros ADNI o insulina, mediante visado de inspección.
- Elevado coste

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

<sup>b</sup> 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)

<sup>c</sup> 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<sup>a</sup>
- 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<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Estudios ELIXA, LEADER, EXSCEL, REWIND, SUSTAIN 6, PIONEER 6, SOUL ONGOING, FLOW ONGOING

<sup>b</sup> 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**



