

Nuevos retos en la práctica clínica

Saxagliptina, un nuevo inhibidor de la DPP-4 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: aspectos novedosos

Saxagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: novel aspects

P. Pedrianes Martín, P.L. de Pablos Velasco

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Dr. Negrín». Las Palmas de Gran Canaria

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica ampliamente distribuida por todo el mundo, cuya incidencia se espera que siga aumentando en las próximas décadas hasta alcanzar aproximadamente 380 millones de afectados en 2025¹. Por ello, los diferentes sistemas de salud consideran su diagnóstico y tratamiento precoz una herramienta esencial para evitar su progresión y la aparición de complicaciones a largo plazo, con la consiguiente carga social, sanitaria y económica. Las complicaciones metadiabéticas se dividen en microangiopáticas, en forma de neuropatía, nefropatía y retinopatía diabéticas, y macroangiopáticas, como la enfermedad vascular coronaria, el ictus y la arteriopatía periférica, principalmente de las extremidades inferiores.

En la actualidad existen diversos fármacos que tratan de corregir las alteraciones fisiopatológicas que presentan estos pacientes mediante diversos enfoques. Actualmente, disponemos en el mercado de varios antidiabéticos orales (ADO): metformina, cuyo mecanismo de acción descansa en la reducción de la glucogénesis hepática; tiazolidindionas, basadas en la reducción de la resistencia insulínica periférica; sulfonilureas y glinidas, estimuladoras de la secreción insulínica endógena mediante diferentes mecanismos sobre la célula pancreática, e inhibidores de la alfa-disacaridasa, capaces de reducir la absorción digestiva de hidratos de carbono. Aunque todos ellos poseen efectos hipoglucemiantes, las diferencias en cuanto a eficacia, tolerabilidad y efectos adversos suponen un factor limitante para su empleo, sea en monoterapia o de forma combinada.

Desarrollo de los fármacos con efecto incretínico

En los últimos años se han diseñado fármacos que potencian el llamado «efecto incretínico», postulado tras demostrarse una mayor secreción de insulina pancreática tras una ingesta de glucosa

oral que tras su administración parenteral². Esto hizo que se identificara a las hormonas gastrointestinales que causaban tal efecto, aislándose dos moléculas como sus principales efectoras: el *glucagon like peptide 1* (GLP-1), producido en las células L ileales, y el *glucose-dependent insulinotropic polipeptide* (GIP), sintetizado en las células K del duodeno y el yeyuno.

Se ha demostrado que en los pacientes con DM2 la secreción de ambas hormonas se encuentra alterada, por lo que se estudió su potenciación como probable mecanismo hipoglucemiante. Se elaboraron dos tipos de moléculas: los agonistas del receptor de GLP-1 (liraglutida y exenatida) y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), entre los que se encuentran la saxagliptina, la sitagliptina y la vildagliptina. Los agonistas del receptor de GLP-1 se diseñaron como alternativas al GLP-1 con una vida media mucho más prolongada, ya que los péptidos endógenos se degradan en minutos tras su liberación al plasma. Aplicadas sobre modelos murinos y células humanas *in vitro*, se ha propuesto un efecto estimulador de la replicación de las células betapancreáticas y una disminución de la apoptosis³. Requieren la administración por vía subcutánea.

La DPP-4 es una molécula ampliamente distribuida en el organismo y que se encarga de degradar tanto el GLP-1 como el GIP, entre otros polipéptidos endógenos. Su inhibición prolonga la vida media de estas hormonas incretínicas, de forma que la respuesta pancreática a la ingesta es de una mayor secreción insulínica glucosa-dependiente y una reducción del glucagón posprandial. Todos estos posibles beneficios han tratado de demostrarse en ensayos clínicos que pudieran plasmarse en un mejor control a corto y largo plazo de la población diabética.

Saxagliptina, un nuevo inhibidor de la DPP-4

La saxagliptina (figura 1) es un inhibidor potente y selectivo de la DPP-4 con baja afinidad por las enzimas DPP-8 o DPP-9^{4,6}, que se expresan principalmente en diversas células del sistema inmunitario. Su dosificación habitual es de 5 mg/día, en monodosis. Esto es posible por la duración de la inhibición de la DPP-4, superior a 24 horas⁶.

Fecha de recepción: 27 de mayo de 2010
Fecha de aceptación: 23 de agosto de 2010

Correspondencia:

P.L. de Pablos Velasco. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas. Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria. Correo electrónico: ppablos@dcmq.ulpgc.es

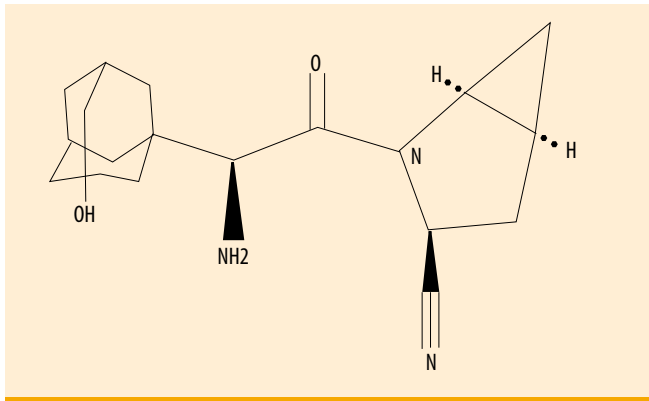
Lista de acrónimos citados en el texto:

ADO: antidiabéticos orales; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-4: dipeptidilpeptidasa 4; GIP: *glucose-dependent insulinotropic polipeptide*; GLP-1: *glucagon like peptide 1*; HOMA: *homeostasis model assessment*; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 1. Resumen de la eficacia clínica de saxagliptina 5 mg al día, añadida al tratamiento hipoglucemiante previo

| Fármaco | Comparador | Reducción de la HbA _{1c} (%) | Reducción de la GPA (mg/dL) | Pacientes con HbA _{1c} <7% (%) |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---|
| Metformina ¹¹ | Placebo | -0,69 | -22,03 | 44 |
| Glibenclamida ¹⁰ | Aumento de la dosis de glibenclamida | -0,64 | -10 | 22,8 |
| Rosiglitazona o pioglitazona ¹² | Placebo | -0,94 | -18 | 41,8 |

GPA: glucemia plasmática en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Figura 1. Estructura de la saxagliptina. Modificada de Tahrani et al.⁴

Eficacia

La saxagliptina se ha evaluado en monoterapia, en combinación inicial con metformina y como fármaco añadido a otros ADO en pacientes con DM2, obteniendo buenos resultados en los diferentes estudios. La dosis de saxagliptina aprobada en España es de 5 mg como terapia adicional en combinación, en adultos con DM2 que no logran un control adecuado de la glucemia con el tratamiento en monoterapia con metformina, una sulfonilurea o una tiazolidindiona⁵. No tiene indicación en monoterapia ni como tratamiento de combinación inicial con metformina.

En monoterapia, en pacientes sin tratamiento previo, saxagliptina 5 mg al día ha demostrado reducciones significativas de la HbA_{1c} tras 24 semanas de tratamiento de -0,46%^{7,8}, apreciables desde la semana 4 de tratamiento; descensos de la glucemia en ayunas de -9 mg/dL desde la segunda semana; descensos de la glucemia a los 120 minutos tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) de -43 mg/dL⁸, y un mayor porcentaje de pacientes dentro de objetivos respecto a placebo (el 38 frente al 24%)⁸. Además, aumenta la insulinemia y el péptido C posprandiales y el índice HOMA-2β frente a placebo⁸.

En combinación inicial de saxagliptina (5 mg al día) con metformina⁹, los resultados publicados tras 24 semanas de tratamiento son los siguientes: reducción de la HbA_{1c} del -2,5%, disminución de la glucemia basal en ayunas en -60 mg/dL, descenso de la glucemia a los 120 minutos de SOG de -138 mg/dL, porcentaje de pacientes que consiguen los objetivos glucémicos (HbA_{1c} <7%) del 60,3% y mejoría del HOMA-2β. También se ha probado la eficacia de saxagliptina 5 mg al día como tratamiento añadido

a pacientes previamente tratados con glibenclamida¹⁰, metformina¹¹ y tiazolidindionas¹² (resultados ofrecidos, respectivamente, en relación con el cambio medio en la semana 24 respecto a la situación basal), con mejoras de la HbA_{1c} (-0,64, -0,69 y -0,94%), glucemia basal en ayunas (-10, -22,03 y -18 mg/dL), glucosa a los 120 minutos tras SOG (-34 mg/dL para glibenclamida, -58,2 mg/dL para metformina y -72 mg/dL para tiazolidindionas). El HOMA-2β aumentó cuando saxagliptina se añadió al tratamiento con metformina¹¹ y con tiazolidindionas¹², sin observarse cambios al añadirse a sulfonilureas¹⁰.

En la tabla 1 se ofrece un resumen de la eficacia de la saxagliptina 5 mg al día añadida al tratamiento hipoglucemiante previo.

Seguridad y tolerabilidad

En general, se trata de un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios. Los efectos adversos más comunes con saxagliptina 5 mg son las infecciones urinarias y del tracto respiratorio superior, y las cefaleas⁶.

No se ha identificado ninguna alerta de seguridad cardiovascular en el análisis retrospectivo de los ensayos clínicos en fase II-III, e incluso parece existir cierta tendencia hacia la reducción de episodios cardiovasculares¹³. Esta hipótesis de protección cardiovascular se evaluará en un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado, sobre la eficacia de saxagliptina frente a terapia estándar en pacientes con DM2 y riesgo elevado de sufrir episodios cardiovasculares¹³. El ligero decremento del recuento linfocitario observado no se asocia a reacciones adversas clínicamente significativas⁵. Finalmente, existe un bajo riesgo de hipoglucemias y de aumento de peso con el tratamiento con saxagliptina⁵.

La experiencia en ensayos clínicos con saxagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave es limitada, y se ha observado que la exposición a su principal metabolito aumenta incluso en las insuficiencias leves¹⁴. Por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes⁵.

La administración concomitante de saxagliptina e inductores del CYP3A4/5 distintos de la rifampicina, como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital y fenitoína, no se ha evaluado, aunque podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de la saxagliptina y un aumento de la concentración de su principal metabolito. El control glucémico debe evaluarse con más cuidado cuando se emplee saxagliptina de forma concomitante con un inductor potente del CYP3A4⁵. Su empleo conjunto con otros fármacos, como la digoxina, la simvastatina o la rifampicina, no requiere tal ajuste^{5,6}. Tampoco hay que ajustarlo en pa-

cientes ancianos, si bien la experiencia en pacientes ≥ 75 años de edad es muy limitada, por lo que debe tenerse precaución cuando se trata a esta población⁵.

Todavía no se ha estudiado la tolerabilidad y la seguridad de la saxagliptina en combinación con insulina.

Conclusiones

La saxagliptina es un nuevo ADO perteneciente al grupo de inhibidores de la DPP-4. Ha demostrado eficacia clínica en diversos ensayos clínicos para mejorar numerosos parámetros de control glucémico, incluida la HbA_{1c}, tanto en monoterapia como en combinación con otros ADO con los que existe amplia experiencia clínica. Su coadministración con insulina aún debe ser valorada. Presenta un perfil de seguridad bueno, con baja incidencia de hipoglucemias e incremento del peso.

Gracias a sus ventajas farmacológicas y a su posología en monodosis diaria, probablemente se convertirá en un arma terapéutica de uso frecuente en la clínica para tratar la DM2, pues se basa en un mecanismo de acción novedoso desarrollado en los últimos años y aditivo al de otros ADO. ■

Declaración de conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no han tenido ningún conflicto de intereses en la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. The diabetes atlas, 3.^a ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2006.
2. Erlick H, Stimmler L, Hlad CJ, Rai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:1076-82.
3. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation and apoptosis. *Mol Endocrinol.* 2003;17:161-71.
4. Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2009;26:249-62.
5. Ficha técnica aprobada de Onglyza 5 mg comprimidos.
6. Agencia Europea del Medicamento. Onglyza EPAR information. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001039/WC500044317.pdf
7. Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:376-86.
8. Rosenstock J, Aguilar-Salinas CA, Klein E. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2401-11.
9. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:611-22.
10. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; for the CV181-0140 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int Clin Pract.* 2009;63:1395-406.
11. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JI, Duan RY, Ravichandran S, et al., for the Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patient with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009;32:1649-55.
12. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; for the CV181-013 Investigators. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4810-9.
13. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2010;122:16-27.
14. Boulton DW, Tang A, Patel CG, Li L, Xu X, Frevert EY, et al. The influence of renal impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85 Suppl 1:96.