

Nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y algunos no tan nuevos

Luis Ávila Lachica

Centro de Salud Almachar. Málaga

Podría parecer que, cuando uno posee más de 50 moléculas diferentes para tratar una misma enfermedad, no está muy justificado continuar buscando otras nuevas, dado que sería difícil aportar algo nuevo. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan una calidad de vida inferior y más complicaciones tanto macro como microvasculares que el resto de la población no diabética, por lo que sí se justifica continuar investigando nuevos fármacos que consigan, si no una curación total de la enfermedad, al menos un control óptimo de ella.

Hoy en día estamos asistiendo a un momento en el que afortunadamente continúan saliendo al mercado nuevos fármacos, algunas nuevas moléculas y otros grupos nuevos, que intentan cubrir ese hueco que hace que los pacientes diabéticos continúen estando entre los que más complicaciones presentan.

Por un lado, asistimos al desarrollo de nuevas moléculas de grupos conocidos que vienen a unirse a los ya comercializados **inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4** (DPP-4) Januvia (sitagliptina/MK-431), Galvus (vildagliptina/LAF237) u Onglyza (saxagliptina/BMS 477118). Algunas de estas moléculas se describen en la tabla 1.

Junto a esta larga lista de nombres habría que diferenciar qué moléculas aportan algo más y cuáles no, e indudablemente muchas de ellas no van a ser comercializadas en nuestro país. Sin embargo, una de las que podrían aportar algo diferente es la linagliptina, que se podría utilizar en pacientes con insuficiencia renal, dado que su vía de eliminación es hepática. Posiblemente, la próxima en ser comercializada en nuestro país sea, junto a linagliptina, la alogliptina, pero aún no sabemos sus indicaciones, debiendo esperar a ver la ficha técnica, aunque en los estudios previos ha dado resultado tanto en combinación con otros antidiabéticos orales como con insulina.

Dentro de este grupo también hemos de destacar la probable aparición de indicaciones nuevas para no tan viejos co-

nocidos, como la asociación de sitagliptina con insulina, que actualmente no está indicada.

Por último, se encuentran en estudio asociaciones de estos fármacos con otros que, aunque no tengan efecto hipoglucemiante, sí que son frecuentemente utilizados en la clínica diaria, como es la asociación con hipolipemiantes. Entre éstos se encuentra la asociación MK-0431D de sitagliptina y simvastatina, actualmente en fase III.

INCRETINMIMÉTICOS

Aunque probablemente cuando aparezca esta publicación ya esté comercializado en nuestro país, no podemos dejar de hablar de liraglutide, un incretinmimético de dosis única diaria, que bajo el nombre comercial de Victoza® aparecerá con una única presentación de plumas precargadas con dosis de 0,6 mg, que posteriormente deberá subirse a 1,2 mg/día y en ocasiones puede aumentarse hasta los 1,8 mg/día.

Otra forma conocida, pero con forma de aplicación nueva, es Bydureon®, la marca comercial aprobada para el exenatide de liberación de acción prolongada (LAR) para utilizar en combinación con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas en la dosis de 2 mg una vez por semana. Los principales efectos secundarios detectados son náuseas, vómitos y diarrea, y reacciones locales como tumores que desaparecen solas tras 4-8 semanas de tratamiento. Se debe tener especial cuidado utilizando exenatide LAR con sulfonilureas por el aumento del riesgo de hipoglucemias.

NUEVAS INSULINAS

Otro campo que sufrirá cambios importantes en poco tiempo es el de las insulinas, de las que se esperan al menos dos tipos nuevos. Por un lado, la insulina Degludec, análogo de acción ultralarga que podría utilizarse tres veces por semana con

Tabla 1: Principales moléculas de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en estudio

Molécula	Fase de ensayo	Laboratorio
Alogliptin (SYR 322)	Solicitud a la FDA de droga nueva tras ensayos en fase III	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.
AMG 222 (ALS2-0426)	II	Alantos Pharmaceuticals - ACQUIRED by Amgen, Amgen, Inc., Servier (Les Laboratoires)
ARI-2243	I	Arisaph Pharmaceuticals
Denagliptin (GW823093)	Interrumpido en fase II	GlaxoSmithKline Plc.
DPP-4 (LC15-0133)	Interrumpido en fase I	LG LifeSciences Ltd.
DPP-4 various	Retirado	BioVitrum AB, Santhera Pharmaceuticals AG
KRP-104	II	ActivX Biosciences, Inc. - ACQUIRED by Kyorin, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
LC15-04444	II	LG LifeSciences Ltd.
Melogliptin (GRC 8200)	IIb	Glenmark Pharmaceuticals Limited, Merck KGaA
MP-513	II	Mitsubishi-Tanabe Pharma
PF-734200	II	Pfizer Inc.
Dutogliptin (PHX1149)	III	Forest Laboratories, Phenomix Corporation
PSN9301	Interrumpido en fase II	OSI Pharmaceuticals, Inc., Probiodrug AG
R1579 carmegliptin	II	Roche
SYR-472	II	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.
TA-6666	II	Mitsubishi-Tanabe Pharma
TAK-100	I	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.
DSP-7238	I	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.
SK-0403	II	Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.

resultados similares a los obtenidos con la inyección diaria de otras insulinas basales, pero con menor ganancia de peso.

En el lado opuesto, también se comercializarán insulinas aún más rápidas que las actuales ultrarrápidas. Entre éstas nos encontramos con Linjeta, una insulina de inicio de acción más rápido que las actuales, que en principio también aporta la ventaja de producir una menor ganancia de peso.

Por otro lado, se continúa investigando en el campo de nuevas vías de administración de insulina, como la inhalada con tecnosferas capaces de transportar la insulina desde los alveolos hasta el torrente sanguíneo.

NUEVOS GRUPOS TERAPÉUTICOS

Otras novedades que vamos a incorporar a nuestro vademécum de antidiabéticos en los próximos años son otros nuevos grupos de fármacos con diferente mecanismo de acción que los actualmente comercializados.

Antagonistas cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2)

Los primeros que se comercializarán son dapagliflozina y canagliflozina, que se encuentran en fase III, aunque la familia aumentará rápidamente con nuevos fármacos: por un lado, ipragliflozina (ASP-1941); por otro, habría sido la remogliflozina, especialmente selectivo sobre los receptores SGLT-1 (cotransportador sodio glucosa tipo 1) presentes mayoritariamente en el intestino delgado, aunque no de forma exclusiva, pues se encuentran también en el túbulo contorneado distal, pero que finalmente ha sido retirada por razones comerciales.

Estos fármacos actúan a nivel renal inhibiendo la reabsorción tubular de glucosa y produciendo una glucosuria forzada, que da lugar a una disminución de la glucemia tanto basal como posprandial de forma dependiente de la glucosa, por lo que no producen hipoglucemias. Además, tienen un efecto saciante por enlentecer el vaciado gástrico y retardan la absorción intestinal de la glucosa. Todo ello lleva a un efecto de pérdida de peso cuya importancia está aún por demostrar.

En contra, parece que aumentan el número de infecciones del tracto urinario, aunque la importancia de este hecho no se conoce, dado que depende mucho del sistema utilizado para diagnosticar la infección.

Estas moléculas estarían indicadas en terapias combinadas asociadas a otros antidiabéticos orales cuando no exista un control adecuado.

Las principales moléculas de este grupo se resumen en la tabla 2.

Agonistas de los receptores de la proteína G

Este grupo de fármacos actúa estimulando los receptores de la proteína G de los islotes pancreáticos y produciendo una disminución de la resistencia a la insulina y un aumento de su secreción de forma dependiente de la glucosa, por lo que no producen hipoglucemias y tampoco ganancia de peso. Hasta ahora tenemos constancia de dos moléculas diferentes en fase I: la GPR 40 y la GPR 119, que son, respectivamente, la TAK 875 y la AS 1907417.

Antagonistas de los receptores del glucagón

Otro campo de investigación de moléculas nuevas dentro del tratamiento de la diabetes son los antagonistas de los receptores del glucagón, de los cuales contamos con dos: LY 2409021 y MK 0893. Su mecanismo de acción es inhibir el paso de glucagón a glucosa y consiguen disminuciones de la hemoglobina glucosilada de hasta 1,5%, aunque su principal problema es que tienen un perfil lipídico malo, ya que aumentan las concentraciones de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en sangre y las de alanina transferasa (ALT). Ambas moléculas se encuentran en fase I.

Tabla 2: Inhibidores SGLT-2 en estudio

Inhibidores SGLT-2	Fase de ensayo	Combinaciones estudiadas en ensayos clínicos
Dapagliflozina	III	Metformina, insulina, SU, TZD, inhibidores de la DPP-4
Canagliflozina	III	Metformina, metformina + SU, metformina + pioglitazona, inhibidores de la DPP-4
Ipragliflozina (ASP 1941)	II/III	
Remogliflozina		Retirada por cuestiones comerciales
Sergiflozina etabonato	II	
TS 071	II	
AVE 2268	II	
EGT 1442	II	
BI 10773	II	
BI 44847	II	
EGT 1442	II	
T 1095	II	
LX 4211	II	Inhibe tanto SGLT-1 como SGLT-2

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; SGLT-1: cotransportador sodio-glucosa tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedionas.

Activadores del receptor serotoninérgico-1 (SYRT-1)

Se ha demostrado que el aumento de la expresión de los receptores SYRT-1 confiere cierta protección frente al desarrollo de obesidad en ratas tratadas con dietas de contenido graso alto, y produce además un aumento de la sensibilidad a la insulina y reduce la esteatosis hepática. La información disponible sobre estas moléculas es aún muy escasa para poder adelantar nada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Porojan M, Poanta L, Fodor D. Health-related quality of life of diabetic patients. *Rom J Intern Med* 2009;47(4):409-13.
- Kalra S, Unnikrishnan AG, Baruah M, Kalra B. Degludec insulin: A novel basal insulin. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Suppl 1):S12-6.
- Tsujihata Y, Ito R, Suzuki M, Harada A, Negoro N, Yasuma T, et al. TAK-875, an orally available GPR40/FFA1 agonist enhances glucose-dependent insulin secretion and improves both postprandial and fasting hyperglycemia in type 2 diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 Jul 13. Disponible en: Ther.

- <http://jpet.aspetjournals.org/content/early/2011/07/13/jpet.111.183772.long>.
- Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant* [Editorial Comment]. 2010. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2010/05/02/ndt.gfq249.full.pdf>
- Tajima A, Hirata T, Taniguchi K, Kondo Y, Kato S, Saito-Hori M, et al. Combination of TS-021 with metformin improves hyperglycemia and synergistically increases pancreatic beta-cell mass in a mouse model of type 2 diabetes. *Life Sci* 2011 Aug 18.

Se puede encontrar la mayor parte de la información sobre fármacos nuevos en la página web de los resúmenes enviados al 71.º Congreso de la American Diabetes Association, celebrado en San Diego, California, en junio de este mismo año. Están disponibles en: <http://ww2.aievolution.com/ada1101/index.cfm?do=abs.pubSearchAbstracts>.