

ENDOCRINOLOGÍA SE ADMINISTRAN CON LA METFORMINA U OTROS ANTIDIABÉTICOS ORALES

El control de glucemia y peso es único en los análogos GLP-1

→ Juris Meier, del Hospital St. Josef y la Universidad de Ruhr (Alemania), ha participado en el simposio *Liraglutida: desde la preservación de la*

célula beta hasta su uso clínico, organizado por Novo Nordisk en Barcelona. En esta entrevista aborda el estado de los nuevos antidiabéticos.

■ S. Moreno

En su opinión, ¿por qué es necesario añadir una nueva clase de antidiabéticos a las familias que ya existen?

-Aunque en los últimos años se han aprobado varios agentes antidiabéticos, la mayoría tienen importantes limitaciones. Muchos de los tratamientos antidiabéticos (insulina, sulfonilureas, glitazonas) se asocian con un aumento del peso. Otro factor limitante es la hipoglucemia. Además, el deterioro glucémico continuo requiere una escala de tratamiento. Por todo ello, las nuevas moléculas son bienvenidas.

¿Cuáles son las ventajas de los análogos humanos del receptor péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y qué diferencias se dan entre ellos?

-Existen dos análogos de GLP-1 comercializados: exenatida, que tiene una similitud estructural con el GLP-1 natural de un 50 por ciento y exhibe una vida media biológica de unas tres o cuatro horas, y se inyecta dos veces al día antes de las comidas, y liraglutida, que exhibe una similitud del 97 por ciento con el GLP-1 original y tiene una vida media de unas trece horas, por lo que sólo es necesaria una inyección

No se puede excluir totalmente el riesgo de pancreatitis aguda de los análogos de GLP-1, aunque no hay pruebas que demuestren esa asociación

subcutánea diaria para mantener concentraciones plasmáticas elevadas; puede administrarse además en cualquier momento del día. Ambos análogos se asocian con una reducción significativa de los niveles de la HbA1c, así como con un descenso en el peso. Su principal efecto adverso son las náuseas. La comparación directa de ambas moléculas indica que la reducción de la HbA1c es mayor con liraglutida, y que desaparecen más los efectos adversos con el tiempo. Existen otros análogos de GLP-1 en investigación que probablemente estén disponibles en los próximos años.

¿Qué ensayos han mostrado la eficacia y seguridad de esos fármacos?

-De acuerdo con las guías de las agencias FDA y la EMEA, exenatida y liraglutida se han probado en un gran número de estudios clí-



Juris Meier.

nicos. Estos han demostrado de forma uniforme la eficacia y seguridad de los fármacos en una población de entre 2.000 y 5.000 individuos. La duración de los ensayos varía de las 24 semanas al año, con extensión de dos a tres años.

En un reciente artículo en *The New England (N Engl Med 2010; 362 (9): 774-777)* se advertía de ciertos aspectos relacionados con la seguridad de liraglutida (cáncer medular tiroideo, pancreatitis y enfermedad cardiovascular), que aún se encuentran en investigación.

-Como ocurre con todo fármaco nuevo, hay que tratar cuestiones de seguridad y tolerancia. Los análogos de

GLP-1 han generado una discusión sobre la inducción a pancreatitis aguda, debido a que detectaron casos en pacientes tratados con exenatida en los estudios de vigilancia en la poscomercialización. No obstante, la incidencia de la pancreatitis aguda es entre tres y cuatro veces mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 obesos, por lo que es difícil atribuir esos casos a los análogos de GLP-1. Además, la incidencia de la pancreatitis no ha aumentado con exenatida ni con liraglutida en ningún ensayo clínico. Por eso, aunque no se puede excluir totalmente un riesgo de aumento con estos fármacos, tampoco hay pruebas que sostengan dicha asociación. Parece aconsejable retirar la administración de estos antidiabéticos en los pacientes con signos de pancreatitis aguda, pero eso no debe generalizarse como una razón para evitar el uso de esos fármacos. Además, en los estudios preclínicos con liraglutida se detectó un aumento de los casos de hiperplasia de células C y de carcinoma celular C en los animales tratados. Los roedores en los que se basan estos experimentos son una especie propensa a desarro-



Los obesos se pueden beneficiar de los análogos de GLP-1.

llar carcinoma medular tiroideo, lo que implica que estos resultados no pueden extrapolarse al hombre. Pero debido a ello, se controlaron los niveles de calcitonina en los estudios clínicos con liraglutida y no se observó ningún indicio de mayor riesgo del cáncer. En general, parece que este efecto es específico de los estudios con roedores, pero no hay ninguna prueba sólida que asocie el uso de análogos de GLP-1 con el riesgo de carcinoma de célula C en humanos.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, todavía no se ha completado ningún estudio con esos criterios de valoración con los análogos de GLP-1, pero los datos de que disponemos en ensayos a corto plazo sugieren un efecto beneficioso. No obstante, hay que espe-

rar a los resultados de los ensayos prospectivos.

¿Qué deberían tener en cuenta los facultativos para prescribir correctamente esta nueva clase de antidiabéticos?

-En mi opinión los análogos de GLP-1 son particularmente beneficiosos en los pacientes obesos con diabetes 2. De hecho, la combinación de reducción de la glucemia y del peso es un rasgo casi único en todo el arsenal antidiabético. Los análogos de GLP-1 están aprobados ahora para administrarse con metformina u otros antidiabéticos orales. Es muy probable que resulten útiles en adyuvancia para los diabéticos tipo 2 tratados con insulina, así como en monoterapia, aunque son indicaciones que aún no han sido aprobadas.