



Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2

Sergio Zúñiga-Guajardo¹
René Rodríguez-Gutiérrez²
Jorge Yamamoto-Cuevas³
Sonia Citlali Juárez-Comboni⁴

¹ Médico internista y endocrinólogo. Profesor de Medicina adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Dr. José E González, UANL. Endocrinólogo adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Investigador del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

² Médico residente de segundo año de Endocrinología. Hospital Universitario y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

³ Médico endocrinólogo egresado del Hospital General de la Ciudad de México.

⁴ Médico internista y endocrinóloga egresada del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en cuya etiopatogenia intervienen múltiples defectos, hecho que ha dado lugar a que continúen investigándose sustancias que sean capaces de corregir estos defectos y mejorar el control de la glucemia. A medida que transcurre el tiempo, la cronicidad de la diabetes mellitus tipo 2 se acompaña de la declinación progresiva en la función de la célula β y de la alteración del control de las células α en los islotes pancreáticos; en consecuencia, los fármacos convencionalmente prescritos para el tratamiento de los pacientes diabéticos pierden eficacia y exhiben gradualmente un amplio número de limitaciones, incluidos el aumento en el riesgo de episodios de hipoglucemia, efectos cada vez más prominentes en la ganancia de peso corporal y la inducción de eventos adversos de tipo gastrointestinal, edema e incluso insuficiencia cardíaca. El desarrollo de nuevos fármacos, entre los que se encuentran los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), ha revolucionado durante la década actual el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a que estos agentes son eficaces para disminuir la glucosa, de manera que es improbable que produzcan hipoglucemia y, en modelos animales, se ha demostrado que pueden evitar la declinación progresiva en la función de la célula β y preservar la capacidad secretora de insulina. Además, no elevan el riesgo de hipoglucemia o de incremento del peso corporal. Estas características hacen de los inhibidores de la DPP-4 agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En este artículo se analiza la eficacia para el control de la glucemia de estos nuevos agentes, ya sea en monoterapia o en distintas combinaciones terapéuticas. Asimismo, se evalúan la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del inhibidor de la DPP-4 linagliptina, administrado en monoterapia o combinado con metformina, insulina, glitazonas o sulfonilureas.

Palabras clave: hemoglobina glucosilada, inhibidores de la DPP-4, linagliptina, metformina, tratamiento mediante incretinas.

Recibido: 19 de enero 2015

Aceptado: 14 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Sergio Zúñiga Guajardo
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Dr. José E González, UANL
Calz. Madero y Gonzalitos
64620 Monterrey, Nuevo León, México
sergiozungua@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Zúñiga-Guajardo S, Rodríguez-Gutiérrez R, Yamamoto-Cuevas J, Juárez-Comboni SC. Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2. Med Int Méx 2015;31:441-453.

Comparison of the efficacy of DPP-4 inhibitors currently available and antihyperglycemic advantages of linagliptin in patients with diabetes mellitus type 2

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a disease whose pathogenesis involves multiple defects, a fact that has led to continue investigating drugs that may be able to correct these defects and improve glycemic control. As time, chronicity of diabetes mellitus type 2 is accompanied by a progressive decline in β cell function and disturbance in control of the α cells in pancreatic islets; accordingly, the drugs conventionally used to treat diabetic patients become less effective and exhibit gradually a large number of limitations, including the increased risk for hypoglycemia, increasingly prominent effects on body weight gain and the induction of gastrointestinal adverse events, edema and even heart failure. The development of new drugs, among which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase type 4 (DPP-4) has revolutionized during the recent decade the treatment of type 2 diabetes, since these agents are effective in reducing glucose in a manner such that it is unlikely to produce hypoglycemia, and in animal models have been shown to prevent the progressive decline in β cell function and preserve insulin secretory capacity. Moreover, these drugs do not increase the risk for hypoglycemia nor body weight. These features make the DPP-4 suitable for long-term treatment of patients with diabetes mellitus type 2 agents. In this article efficacy for glycemic control of these new agents, either alone or in various therapeutic combinations, is analyzed. Furthermore, the efficacy, safety and tolerability of DPP-4 linagliptin, alone or in combination with metformin, insulin, sulfonylureas, glitazones are evaluated.

Key words: glycosylated hemoglobin, DPP-4, linagliptin, metformin, incretins treatment.

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4): mecanismo de acción general y principales efectos terapéuticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Como respuesta a la ingestión de alimentos, el intestino libera dos hormonas llamadas incretinas: el péptido semejante a glucagón tipo 1

(GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).¹

El GLP-1 y el GIP ejercen efectos importantes en la célula β para estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa; asimismo, regulan la proliferación y la citoprotección de las células β . El GLP-1 (pero no el GIP) inhibe el vaciamiento



gástrico, la secreción de glucagón y la ingestión de alimentos, y sus efectos hipoglucemiantes están preservados en pacientes con diabetes mellitus 2.²

No obstante sus destacados efectos en la glucemia, el GLP-1 nativo no es por sí mismo un agente idóneo para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, debido a que es rápidamente inactivado por la dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), enzima pleiotrópica que inactiva a una amplia variedad de péptidos que contienen prolina, alanina o serina, incluidos GLP-1 y GIP. Tal inactivación reduce la vida media ($t_{1/2}$) de GLP-1 a uno o dos minutos, y la de GIP a cinco a siete minutos.²⁻⁴

El mecanismo de acción de los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4 o gliptinas) consiste en evitar la inactivación de GLP-1 para, de ese modo, potenciar y prolongar los efectos de la liberación endógena de esta hormona, además de incrementar la exposición a ella y, por tanto, sus efectos en el islote pancreático. Como resultado del efecto inhibidor de tal enzima, los iDPP-4 han demostrado una notable eficacia antihiper glucemiante en modelos experimentales de diabetes y en pacientes con diabetes mellitus 2, en quienes mejoran sustancialmente el control glucémico en ayuno y posprandial.^{1-3,5}

La inhibición de la DPP-4 incrementa las concentraciones de GLP-1 a nivel fisiológico. Como se sabe, el GLP-1 es una hormona que estimula la liberación de insulina dependiente de la concentración de glucosa y, al haber mayor concentración de GLP-1 en el páncreas, se suprime la producción de glucagón, puede hacerse más lento el vaciamiento gástrico, disminuye la sensación de apetito y se favorece la preservación de la función de las células β pancreáticas en modelos animales, aunque ya hay en curso estudios que demuestran estos efectos en pacientes con

diabetes mellitus 2. Los efectos de la inhibición de la DPP-4 por parte de los iDPP-4 se resumen esquemáticamente en la Figura 1.^{2,3,6,7}

En cuanto a la seguridad, las principales ventajas de los iDPP-4 estriban en que su administración se relaciona con una incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia, son muy bien tolerados y su efecto en el peso corporal es neutro. Además, en general, tienen una vida media ($t_{1/2}$) prolongada, lo que permite la dosificación única diaria. La excreción de los iDPP-4 es por vía renal, con excepción de la de linagliptina, que es por vía enterohepática; al tener una excreción no renal, la administración de linagliptina no requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal disminuida.^{5,8-14}

iDPP-4

Con base en sus respectivas estructuras moleculares, los iDPP-4 pueden clasificarse en los que imitan a la molécula de DPP-4 (peptidomiméticos: vildagliptina y saxagliptina) y los que no la imitan (no peptidomiméticos: linagliptina, sitagliptina y alogliptina).¹⁵

Si bien todos son inhibidores reversibles y competitivos del sustrato de la DPP-4 y actúan extracelularmente, cada molécula tiene una afinidad distinta para ese sustrato. En general, los peptidomiméticos disponen de menor selectividad para la DPP-4, por lo que puede ser mayor la probabilidad de efectos alérgicos, por ejemplo reacciones dérmicas (Cuadro 1).^{15,16}

Otras características de los iDPP4 son:¹⁵

- La absorción por vía oral es excelente:
 - Vildagliptina 85%.
 - Sitagliptina 87%.
 - Saxagliptina 30%.
 - Alogliptina y linagliptina > 70%.

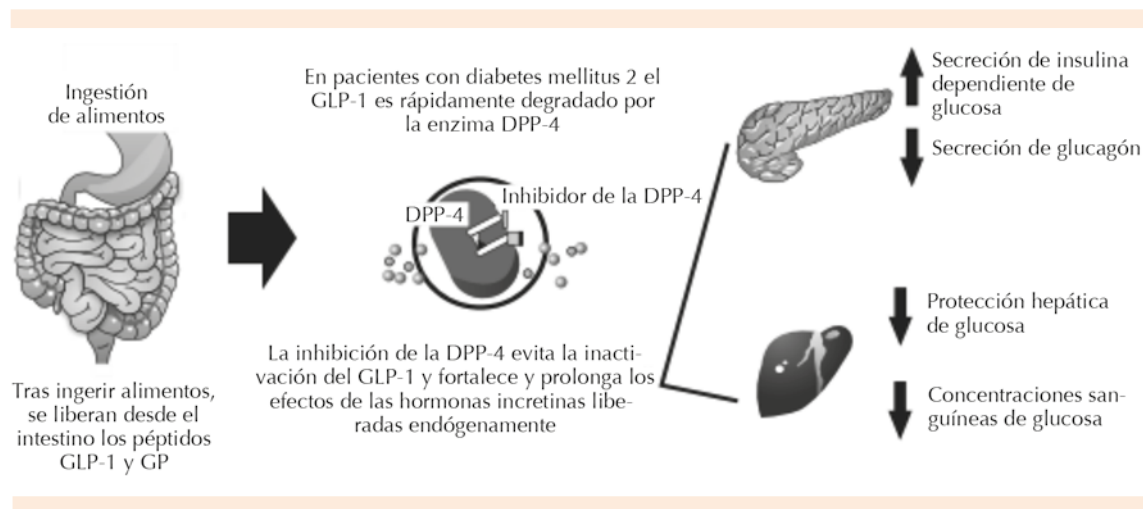


Figura 1. Efectos de la inhibición de la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) por parte de los iDPP-4.^{2,3,6,7}

Cuadro 1. Selectividad *in vitro* de los distintos iDPP-4 para las dipeptidilpeptidasas de los tipos 4, 8 y 9^{15,16}

iDPP-4	Selectividad para la DPP-4	Selectividad para la DPP-8 (número de veces respecto de la selectividad para la DPP-4)	Selectividad para la DPP-9 (número de veces respecto de la selectividad para la DPP-4)
Sitagliptina	Alta	>2,660	>5,550
Vildagliptina	Moderada	270	32
Saxagliptina	Moderada	390	77
Alogliptina	Alta	>14,000	>14,000
Linagliptina	Moderada	40,000	>10,000

- Distribución:
 - Se distribuyen ampliamente en el organismo.
 - No cruzan la barrera hematoencefálica en gran medida.
 - Son capaces de cruzar la placenta libremente.
 - Sólo la vildagliptina atraviesa la membrana celular en muy baja cantidad.
 - La unión a proteínas es muy baja; sólo linagliptina se encuentra unida.

y alogliptina) interactúan de manera no covalente y extracelular con residuos en el sitio catalítico del sustrato de la DPP-4, por lo que su efecto inhibidor es inmediato y particularmente potente, a diferencia de los peptidomiméticos, cuya acción requiere la formación de complejos inhibidores de la enzima covalentes y reversibles.¹⁵

Eficacia de linagliptina vs alogliptina vs saxagliptina vs sitagliptina vs vildagliptina, en monoterapia o en combinación con metformina, en pacientes con diabetes mellitus 2

Asimismo, el mecanismo de la inhibición de la DPP-4 es distinto entre uno y otro tipo de iDPP-4. Los no peptidomiméticos (linagliptina, sitagliptina

Los iDPP-4 están diseñados para potenciar los efectos de las incretinas y pueden administrarse por vía oral sin necesidad de ajustes en la dosis.



Se les ha prescrito como monoterapia, aunque lo usual es que se les administre en combinación con metformina. En metanálisis recientes, el tratamiento mediante iDPP-4 se relaciona con una gran proporción de pacientes con diabetes mellitus 2 que logran las cifras meta de hemoglobina glucosilada (HbA1c) <7%, sin efectos importantes en el peso corporal y con incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia.^{15,17}

En general, la administración en monoterapia de los distintos iDPP-4 induce reducciones promedio en la glucosa plasmática de ayuno de 18 mg/dL (10 a 35 mg/dL), en la glucosa posprandial de 25 mg/dL (20 a 60 mg/dL) y en la HbA1c de 0.7% (0.4 a 1%).¹⁵

En pacientes insuficientemente controlados con la monoterapia basada en metformina, añadir al tratamiento un iDPP-4 reduce sustancialmente los valores de HbA1c (-0.50 a -0.75%) y hace factible que el doble de pacientes logre la meta de HbA1c <7% respecto de los tratados sólo con metformina.¹⁵

En un metanálisis de estudios controlados, diseñado *ex profeso* para comparar la eficacia terapéutica de los iDPP-4 alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina o vildagliptina, administrados en monoterapia o en combinación con metformina en pacientes con diabetes mellitus 2, se fijó como criterio de equivalencia la capacidad de cada uno de estos agentes para producir cambios en la HbA1c de $\pm 0.25\%$ respecto de los valores basales, y se obtuvieron los siguientes resultados:¹⁸

En monoterapia, linagliptina, sitagliptina y vildagliptina tienen una eficacia terapéutica equiparable; la eficacia de alogliptina se sitúa en el límite del criterio comparador preestablecido, y saxagliptina no satisface tal criterio.

En combinación con metformina, la eficacia terapéutica de linagliptina, saxagliptina y sita-

gliptina es equivalente, y la de vildagliptina y alogliptina no satisface el criterio de equivalencia preestablecido.

Es decir, en monoterapia y en tratamiento combinado con metformina, linagliptina satisface los criterios de eficacia terapéutica planteados en el metanálisis de referencia.¹⁸

Declinación de la eficacia de los iDPP-4 en tratamientos de largo plazo^{3,5}

De manera tradicional, la diabetes mellitus 2 se ha tratado de manera escalonada, comenzando con cambios favorables en el estilo de vida y el ejercicio, para después prescribir tratamiento farmacológico oral. Aun con ello, con el paso del tiempo, muchos pacientes muestran falla terapéutica a las medidas anteriores y requieren tratamiento con insulina.

A medida que la diabetes mellitus 2 evoluciona, ocurre una progresiva pérdida en la función de la célula β y éste es el hecho clave que hace indispensable la intensificación del tratamiento. La diabetes mellitus 2 es una enfermedad crónica y, con el paso del tiempo, los fármacos convencionales acusan crecientes limitaciones, entre ellas incremento en el riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas, insulina), ganancia de peso corporal (sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina), efectos gastrointestinales (metformina) o edema e insuficiencia cardiaca, así como disminución de la densidad mineral ósea (tiazolidinedionas).

A diferencia del tratamiento con tales agentes convencionales, los iDPP-4 parecen ser eficaces para evitar la progresiva declinación en la función de la célula β , preservar la capacidad secretora de insulina y no afectar el peso corporal. Estas características los convierten en agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes mellitus 2.

Linagliptina

Farmacocinética y farmacodinamia de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2

Estos aspectos se han estudiado en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes mellitus 2, incluidos aquéllos con insuficiencia renal.

La administración de 10 mg de linagliptina por vía oral (VO), o de 5 mg por vía intravenosa (IV), se relaciona con un patrón de eliminación predominantemente fecal: 85% (VO) y 58% (IV), y una excreción renal baja: 5% (VO) y 31% (IV).^{15,19}

En el rubro de eliminación, linagliptina es única con respecto al resto de los iDPP-4, debido a que su principal vía de eliminación es no renal, por lo que puede administrarse a pacientes con insuficiencia renal sin ajuste en la dosis, además de que tiene un potencial muy bajo de interacciones alimentarias.²⁰

En voluntarios sanos, las dosis orales únicas de linagliptina de 2.5 a 600 mg producen t_{\max} de 0.7 a 3.0 horas, en tanto que las dosis de 5 a 50 mg están asociadas con vidas medias terminales ($t_{1/2}$) de 70 a 80 horas, y las dosis de 100 mg con $t_{1/2}$ de 128 a 184 horas. Estos efectos son muy semejantes en pacientes con diabetes mellitus 2 que reciben dosis de linagliptina de 2.5, 5 y 10 mg.²¹

Retraso del inicio de la diabetes y preservación de la función de la célula β ²²

En experimentos preclínicos con ratas hembra no obesas, se han investigado los efectos de linagliptina en la masa de las células β y la progresión de la diabetes. Los ejemplares fueron alimentados durante 60 días con una dieta normal o con una dieta enriquecida con linagliptina (0.083 g/kg).

Al término del estudio, la incidencia de diabetes se redujo en 50% entre los ejemplares tratados

con linagliptina ($p=0.021$) y la masa total de células de islotes y células β fue mucho mayor entre los ejemplares no diabéticos que recibieron linagliptina respecto de los no diabéticos que recibieron placebo ($p<0.01$), y en los ejemplares diabéticos la reducción en la masa de las células β fue prominente, independientemente del tratamiento, sin cambios significativos en otras poblaciones celulares (α , δ y γ).

De ahí que los autores concluyeran que el tratamiento con linagliptina tiene amplio potencial para retrasar el inicio de la diabetes y preservar la masa y la función de las células β en estos modelos animales. No podemos extrapolar estos resultados al humano, pero por los estudios clínicos en los que se demuestra un efecto duradero en la HbA1c al administrar linagliptina, se piensa que puede hacerlo también en diabéticos tipo 2.

*Efectos en la HbA1c*²³

La eficacia para el control glucémico con linagliptina es semejante en pacientes con diabetes mellitus 2 con o sin insuficiencia renal. Respecto al placebo, el tratamiento durante 12 semanas con linagliptina disminuye la HbA1c -0.60% en pacientes con cifras basales de $8.2\pm 1\%$ ($p<0.0001$; intervalo de confianza [IC₉₅]: -1.03 a -0.41). En este mismo tipo de pacientes, el tratamiento de 52 semanas induce una reducción en la HbA1c de -0.72% ($p<0.0001$; IC₉₅: -1.03 a -0.41).

Un hecho especialmente trascendente es que una mayor proporción de pacientes con HbA1c basal $\geq 7\%$ logra la meta de $<7\%$ al ser tratados con linagliptina que al recibir placebo (18 vs 10%).

*Efectos extragluicémicos*²⁴

En diferentes estudios, los iDPP-4 han demostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios que



atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes; linagliptina y alogliptina son los iDPP-4 que han demostrado mayor potencia vasodilatadora directa.

En particular, linagliptina ha demostrado potentes efectos antiinflamatorios y antioxidantes, adicionales a su eficacia antihiper glucemiante: los efectos de linagliptina son notables en la activación dependiente de endotoxinas de leucocitos aislados.

In vivo y en dosis terapéuticas, linagliptina normaliza la disfunción vascular y disminuye el estrés oxidativo, al mismo tiempo que la inflamación relacionada con choque séptico inducido por lipopolisacáridos.

Los efectos extragluicémicos descritos son casi exclusivos de linagliptina y en general no son compartidos por otros iDPP-4.

Efectos en pacientes con alteración renal o hepática

La farmacocinética única de linagliptina (con eliminación renal particularmente baja) permite su administración sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, además de que la eficacia antihiper glucemiante de linagliptina es equiparable en pacientes con insuficiencia renal o sin ella.^{9-12,16,20,23,25-36}

En pacientes con insuficiencia hepática leve, la exposición a las dosis de linagliptina es ligeramente menor que en voluntarios sanos, y menor aún en cuadros de insuficiencia hepática moderada. Después de la administración de una dosis única de linagliptina, la exposición al fármaco en el área bajo la curva de 24 horas en pacientes con insuficiencia hepática severa es semejante a la observada en voluntarios sanos.^{9-11,16,25-37}

Efectos en pacientes con riesgo cardiovascular

En un metanálisis de eventos cardiovasculares a partir de ocho estudios de fase III (n=5,239), se compararon los efectos de linagliptina (n=3,319) con los de distintos comparadores (placebo, glimepirida, voglibosa; n=1,920).³⁸⁻⁴¹

Los eventos cardiovasculares primarios –muerte por causa cardiovascular, evento vascular cerebral, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable– ocurrieron en 0.3% de los participantes tratados con linagliptina y en 1% de los tratados con los comparadores. La proporción de riesgo (HR: *hazard ratio*) para estos eventos fue significativamente menor con linagliptina que con los comparadores (HR: 0.34; IC₉₅: 0.16 a 0.70). Estos resultados sustentan los beneficios cardiovasculares de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2.³⁸⁻⁴¹

Debido a que aún no se han concluido los estudios diseñados para valorar la seguridad cardiovascular, habrá que esperar los resultados de los estudios CAROLINA y CARMELINA, que demostrarán si linagliptina es segura en pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular ya existente, o si les confieren beneficios al disminuir este riesgo.

Estudios de eficacia y seguridad de linagliptina

Tratamiento en monoterapia. En dos estudios multicéntricos y doble ciego, las dosis únicas diarias de 5 o 10 mg de linagliptina en monoterapia durante 12 o 24 semanas fueron significativamente más eficaces que el placebo para mejorar el control glucémico, con disminuciones en la HbA1c de -0.7 a -0.9%, además de mejorar diferentes parámetros de la función pancreática.⁴²

Ambas dosis de linagliptina exhibieron eficacia hipoglucemiante mucho mayor que voglibosa (0.2 mg, tres veces al día) en un estudio doble ciego y multicéntrico con duración de 26 semanas.⁴²

En otro estudio de fase III, multicéntrico y con asignación al azar, con duración de 24 semanas, fueron más significativas las disminuciones en la HbA1c entre los pacientes tratados con linagliptina en monoterapia (5 mg, una vez al día, n=336) que entre quienes recibieron placebo (n=167), con reducciones de -0.7% ($p<0.0001$). Entre los participantes que mostraban valores basales de HbA1c $\geq 9\%$, estas reducciones fueron más significativas (-1%; $p<0.0001$).⁴³

El tratamiento con linagliptina se relacionó con mayor probabilidad de lograr disminuciones en la HbA1c $\geq 0.5\%$ a las 24 semanas, respecto de los resultados con placebo (47 vs 19%; cociente de probabilidades [odds ratio: OR]: 4.2; $p<0.0001$).⁴³

En este estudio también se registraron mejoras relevantes asociadas con el tratamiento con linagliptina en el índice proinsulina/insulina ($p=0.025$), HOMA (*homeostasis model assessment*: índice de resistencia a insulina; $p=0.049$) y el índice de disposición utilizado para cuantificar la capacidad de la célula β para compensar la resistencia a la insulina ($p=0.0005$). Asimismo, fue muy baja la incidencia de episodios de hipoglucemia y ningún paciente requirió medidas de rescate. La insuficiencia renal leve a moderada no alteró las concentraciones plasmáticas de linagliptina.⁴³

Combinación con incretinas. El tratamiento de la diabetes mellitus 2 con incretinas incluye a los análogos de las incretinas (exenatida, lixisenatida y liraglutida) y los potenciadores de las mismas (iDPP-4).⁴⁴

En experimentos con animales se han investigado los efectos del tratamiento crónico con linagliptina en monoterapia, linagliptina combinada con exenatida, y la continuación con sólo linagliptina después de la suspensión de exenatida. Linagliptina potenció el efecto de exenatida para disminuir la grasa corporal, pero no afectó la respuesta en el peso corporal. Más aún, después de suspender exenatida, la monoterapia con linagliptina retrasó la ganancia de peso corporal.⁴⁵

También en experimentos subclínicos, linagliptina por vía oral, mezclada con los alimentos (1.5 mg/kg, dos veces al día), pero no por vía subcutánea (0.5 mg/kg, dos veces al día), indujo una modesta disminución del peso corporal (-2.2%) a los 28 días de tratamiento, respecto de la producida por la administración subcutánea de GLP-1 en monoterapia (-4%, con la dosis de 0.5 mg/kg). No obstante, la combinación de linagliptina (oral y subcutánea) y GLP-1 subcutáneo se relacionó con reducciones en el peso corporal de -7.5 a -8%; cifras que contrastan con la administración subcutánea de liraglutida en monoterapia (0.2 mg/kg, dos veces al día), que reduce en -10% el peso corporal. Estos resultados demuestran fehacientemente la eficacia sinérgica de la combinación de linagliptina y GLP-1 para disminuir el peso corporal en ejemplares obesos.⁴⁶

Combinación con insulina.⁴⁷ Añadir linagliptina al tratamiento de pacientes insuficientemente controlados con insulina basal disminuye en -0.6% los valores de HbA1c (vs +0.07% con placebo; IC_{95} : -0.74 a -0.55; $p<0.0001$) a las 24 semanas de tratamiento, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso corporal. A las 52 semanas de tratamiento, la combinación de linagliptina con insulina reduce en -0.5% la HbA1c (IC_{95} : -0.64 a -0.43) y las diferencias entre el tratamiento con linagliptina + insulina vs placebo se mantienen estables incluso hasta 76 semanas.



La proporción de pacientes que logra reducciones en la HbA1c $\geq 0.5\%$ es mayor entre los tratados con linagliptina + insulina vs placebo (37 vs 17%; $p < 0.0001$). Al mismo tiempo, añadir linagliptina al tratamiento con insulina basal disminuye las dosis de insulina a 24 semanas de tratamiento (0.1 vs 0.4 UI, respecto de placebo), y más allá de 24 semanas las disminuciones en las dosis de insulina son, por lo menos, de -10% en comparación con las dosis basales.

Combinación con sulfonilurea.⁴⁸ La combinación de linagliptina con gliburida, además de no afectar el perfil farmacocinético del iDPP-4 o de la sulfonilurea, y de inducir importantes reducciones en la HbA1c respecto de placebo en tratamientos de 24 semanas, eleva levemente el riesgo de episodios de hipoglucemia (6% con linagliptina + gliburida vs 5% con placebo); por ello, se ha postulado que esta combinación es eficaz y segura en pacientes con diabetes mellitus 2 insuficientemente controlados con sulfonilurea.

Combinación con metformina para tratamiento inicial en sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus 2⁴⁹

Un total de 791 pacientes adultos con diabetes mellitus 2 y distintos grados de hiperglucemia (HbA1c: 7.5 a 11%) se distribuyeron de manera aleatoria en los seis grupos de tratamiento descritos en la Figura 2; 47% de ellos tenía diagnóstico reciente de diabetes mellitus 2 y aún no había recibido tratamiento farmacológico, y el resto había sido tratado con sólo un antidiabético oral.

Respecto del placebo, en los dos grupos tratados con monoterapia se registraron disminuciones importantes en la HbA1c; sin embargo, las reducciones fueron más significativas en los grupos tratados con la combinación durante 24 semanas ($p < 0.0001$). En el análisis de subgrupos fue mayor la respuesta al tratamiento combinado entre

los pacientes que en la situación basal exhibían una hiperglucemia más severa.

Interacciones medicamentosas potenciales.⁵⁰

En general, los iDPP-4, el grupo farmacológico en el que se ubica linagliptina, tienen pocas o nulas interacciones medicamentosas; no alteran significativamente la farmacocinética de los agentes con los que actúan, y viceversa. La única excepción es la relativa a saxagliptina, que es modificada a su metabolito activo por el sistema CYP3A4/5, por lo que la exposición a saxagliptina es significativamente modificada al coadministrarla con inhibidores potentes (ketconazol, diltiazem) o inductores (rifampicina) de las isoformas de CYP3A4/5. Los iDPP-4 tampoco tienden, en general, a unirse a proteínas plasmáticas.

Perfil de seguridad y tolerabilidad. Con la mencionada excepción de saxagliptina, estos agentes no requieren ajustes en la dosis debido a su excelente perfil farmacocinético. No obstante, es recomendable el ajuste en la dosis de las sulfonilureas cuando se le combina con un iDPP-4, con el propósito de disminuir el riesgo de hipoglucemia.⁵⁰

En las secciones precedentes se citaron diferentes características de linagliptina que apoyan un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado por parte de este iDPP-4: su eliminación primordialmente no renal, que no conlleva ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal, y su bajo potencial de interacciones alimentarias;²⁰ su potencial para preservar la masa y la función de las células β ;²² sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios que atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes;²⁴ su seguridad en pacientes con insuficiencia hepática leve a severa;³⁷ su efecto al parecer adecuado para disminuir la incidencia o cuando menos no aumentar los eventos cardiovasculares, como muerte por causa cardiovascular, evento vascular

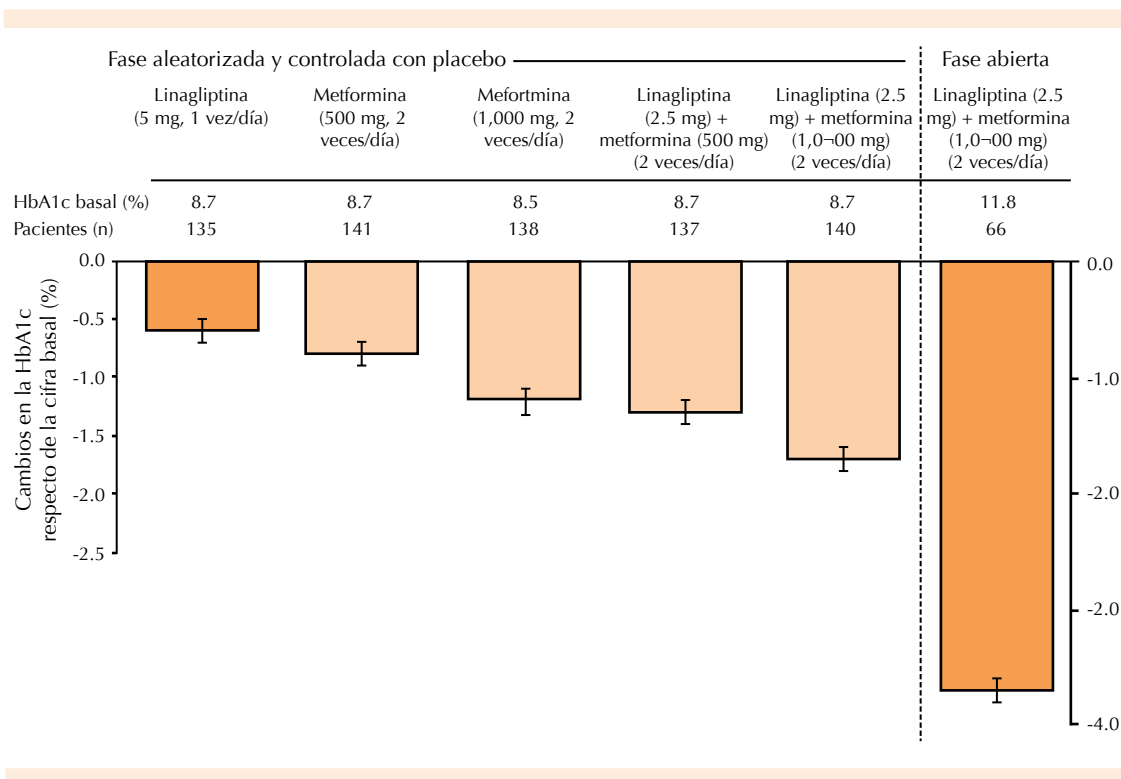


Figura 2. Efectos de la monoterapia con linagliptina o con metformina, o con la combinación de estos agentes en pacientes con diabetes mellitus 2 sin tratamiento farmacológico previo, o tratados con sólo un fármaco antiadiabético.⁴⁹

cerebral e infarto de miocardio;³⁸ su bajo potencial para generar episodios de hipoglucemia,^{43,48} y sus modestos efectos en el peso corporal.⁴⁶

A todo lo anterior debe agregarse que linagliptina no prolonga el intervalo QT al administrarla en dosis terapéuticas o supraterapéuticas.⁵¹

CONCLUSIONES

Los iDPP-4 evitan la inactivación del GLP-1, con lo que potencian y prolongan los efectos de la liberación endógena de esta hormona e incrementan la exposición a ella.

En modelos experimentales de diabetes y en pacientes con diabetes mellitus 2, los iDPP-4

mejoran sustancialmente el control glucémico en ayuno y posprandial.

El perfil de seguridad de los iDPP-4 incluye una incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia y efectos neutros en el peso corporal.

En vista de su vida media prolongada, los iDPP-4 pueden administrarse en dosis únicas diarias, sin tener relación con las comidas, la necesidad de ajustes en pacientes con insuficiencia renal es importante y sólo linagliptina no lo requiere y tampoco necesita ajustes en insuficiencia hepática.

En general, los iDPP-4 muestran pocas o nulas interacciones medicamentosas, además de que



no alteran significativamente la farmacocinética de los agentes con los que actúan, y viceversa, y tampoco tienden a unirse a proteínas plasmáticas.

El iDPP-4 no peptidomimético linagliptina dispone de un efecto inhibitor de la DPP-4 inmediato particularmente potente.

Linagliptina puede administrarse en monoterapia o en tratamientos combinados con otros antihiper glucemiantes de prescripción frecuente.

Según algunos resultados en animales inferiores, el tratamiento con linagliptina tiene potencial para retrasar el inicio de la diabetes y preservar la masa y la función de las células β .

Linagliptina es eficaz para reducir las cifras de HbA1c; una mayor proporción de pacientes con HbA1c basal $\geq 7\%$ logra la meta de $< 7\%$ al ser tratados con linagliptina.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de linagliptina incluye la eliminación primordialmente no renal, seguridad en pacientes con insuficiencia hepática leve a severa, un bajo potencial para generar episodios de hipoglucemia y modestos efectos en el peso corporal.

Linagliptina no prolonga el intervalo QT al administrarla en dosis terapéuticas y supratrapéuticas.

En los estudios de fase III se ha demostrado que linagliptina no incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Habrá que esperar los resultados de los estudios CAROLINA Y CAR-MELINA para asegurarlo.

REFERENCIAS

- Greischel A, Binder R, Baierl J. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin exhibits time- and dose-dependent

localization in kidney, liver, and intestine after intravenous dosing: results from high resolution autoradiography in rats. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1443-1448.

- Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:753-768.
- Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:159-165.
- Prieto MÁ, Comas-Samper JM, Escobar-Cervantes C, Gasull-Molinera V. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínicos; posicionamiento científico SEMERGEN. *Semerger* 2014;40:261-273.
- Archavaleta-Granell R. El efecto fisiológico de las hormonas incretinas. *Adv Stud Med* 2006;6:581-585.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q, Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2008;31:2315-2317.
- Horie Y, Hayashi N, Dugi K, Takeuchi M. Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase IIb/III study of linagliptin versus voglibose and placebo. *Trials* 2009;10:82. doi:10.1186/1745-6215-10-82.
- Tradjenta™. US Prescribing Information. May 2011. Disponible en: <http://bidocs.boehringerelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/Pls/Tradjenta/Tradjenta.pdf>.
- Saxagliptin: summary of product characteristics. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22315/SPC/Onglyza+2.5mg+%26+5mg+filmcoated+tablets/>, <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22315/SPC/Onglyza+2.5mg+%26+5mg+filmcoated+tablets>.
- Vildagliptin: summary of product characteristics. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20734/SPC/Galvus+50+mg+Tablets/>.
- Alogliptin: summary of product characteristics (Japanese PI).
- Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans. *Drug Metabol Dispos* 2007;35:533-538.
- Christopher R, Covington P, Davenport M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 2008;30:513-527.
- Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:298-308.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.

17. Jermendy G. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors (glip-tins): a new class of oral antidiabetic drugs. *Orv Hetil* 2011;152:1471-1476.
18. Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. Testing the thera-peutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014;5:341-344.
19. Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Ulrike-Gräfe-Mody E, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos* 2010;38:667-678.
20. Scheen AJ. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes (pharmacokinetic evaluation). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1561-1576.
21. Sortino MA, Sinagra T, Canonico PL. Linagliptin: a thorough characterization beyond its clinical efficacy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:16; doi: 10.3389/fendo.2013.00016.
22. Jelsing J, Vrang N, Van Witteloostuijn SB, et al. The DPP4 inhibitor linagliptin delays the onset of diabetes and pre-serves β -cell mass in non-obese diabetic mice. *J Endocrinol* 2012;214:381-387.
23. Scott D. Treatment of type 2 diabetes in chronic kidney disease: a case for linagliptin in the treatment of diabetes in severe renal impairment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:359-363.
24. Kröller-Schön S, Knorr M, Hausding M, et al. Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res* 2012;96:140-149.
25. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inade-quately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011;28:1352-1361.
26. Gomis R, Owens DR, Taskinen MR, Del Prato S, et al. Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trials followed by a 78-week open-label extension. *Int J Clin Pract* 2012;66:731-740.
27. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:470-478.
28. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Linagliptin, a novel DPP-4 inhibitor: no need for dose adjustment in patients with renal impairment (Abstract 822). *Diabetologia* 2010;53:326.
29. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipepti-dyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diab Obes Metab* 2011;13:939-946.
30. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, et al. Pharmacoki-netics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibi-tor in male type 2 diabetes patients. *Diab Obes Metab* 2009;11:786-794.
31. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-136.
32. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-2157.
33. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med* 2009;122:3-10.
34. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-165.
35. Sitagliptin: summary of product characteristics. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19609>.
36. Scheen AJ. Medication of the month. Sitagliptin-metformin fixed combination (Janumet). *Rev Med Liege* 2010;65:648-654.
37. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:75-85. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04173.
38. Johansen OE, Neubacher D, Von Eynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:3. doi: 10.1186/1475-2840-11-3.
39. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10:7.
40. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:485-494.
41. Frederich R. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:16-27.
42. Scott LJ. Linagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2011;71:611-624.
43. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of lina-gliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258-267.
44. Svacina S. Incretin therapy and the metabolic syndrome. *Vnitr Lek* 2011;57:417-421.
45. Vickers SP, Cheetham SC, Birmingham GD, et al. Effects of the DPP-4 inhibitor, linagliptin, in diet-induced obese rats: a comparison in naive and exenatide-treated animals. *Clin Lab* 2012;58:787-799.



46. Hansen HH, Hansen G, Paulsen S, et al. The DPP-IV inhibitor linagliptin and GLP-1 induce synergistic effects on body weight loss and appetite suppression in the diet-induced obese rat. *Eur J Pharmacol* 2014;741:254-263. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.010.
47. Von Websky K, Reichetzedder C, Hoher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:681-694.
48. Graefe-Mody U, Rose P, Ring A, et al. Assessment of the pharmacokinetic interaction between the novel DPP-4 inhibitor linagliptin and a sulfonylurea, glyburide, in healthy subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011;26:123-129.
49. Freeman JS. Initial combination therapy for patients with type 2 diabetes mellitus: considerations for metformin plus linagliptin. *Drugs Context* 2013; doi: 10.7573/dic.212256.
50. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:573-588.
51. Ring A, Port A, Graefe-Mody EU, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin does not prolong the QT interval at therapeutic and supratherapeutic doses. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:39-50.