

Uso de inhibidores de la DPP4 en pacientes geriátricos

Romina Adriana De Luca¹

Version web: <http://www.geriatriaclinica.com.ar>

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una patología frecuente en la población general y en particular en la población geriátrica, además en crecimiento constante en los últimos años.

Se sabe que el 10% de la población general es diabética, siendo el 90% tipo 2, en la población mayor a 60 años la prevalencia de diabetes alcanza el 25%.

Asimismo en este grupo etario la diabetes mellitus tiene una fisiopatología más compleja con declinación de la función de la célula beta, con disminución de la secreción de insulina, aumento de la insulinoresistencia acompañada o no de obesidad, sarcopenia, cambios en la farmacodinamia de los medicamentos, en pacientes que generalmente tienen otras comorbilidades como insuficiencia renal, hepática, enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo, alteraciones en la movilidad, polifarmacia, agregando, además, la heterogeneidad característica de los pacientes geriátricos.

Debido a esto los objetivos terapéuticos difieren también de la población general y se basan en el grado de función del individuo, a saber: (1)

DEFINICIÓN DE SISTEMA INCRETINAS

Para adentrarnos en el grupo farmacológico de los inhibidores de la DPP4 es necesario hacer un paréntesis y recordar el sistema incretina, para entender el mecanismo de acción de estas drogas.

Este mecanismo ha sido estudiado desde principios del siglo XX, sobre la base de que las hormonas gastrointestinales estimulan el desarrollo pancreático.

El tracto gastrointestinal (GI) contiene péptidos regu-

FIGURA 1 (1)

OBJETIVO GLUCEMICO

CATEGORIA 1 FUNCIONALMENTE INDEPENDIENTE

Hba1c 7-7.5%

CATEGORIA 2 FUNCIONALMENTE DEPENDIENTES

HbA1C 7-8%

FRAGIL

Hba1c 8,5%

DEMENCIA

Hasta Hba1c 8.5%

CATEGORIA 3 CUIDADOS DE FIN DE VIDA

Evitar hipo o hiperglicemia independiente del valor de Hba1c

ladores que transmiten información, no solo al intestino y órganos asociados, sino a otros sitios como el sistema nervioso central.

En primer lugar, se observó que la administración oral de glucosa producía un mayor aumento en la secreción de insulina que la misma cantidad de glucosa administrada por vía endovenosa. La glucosa vía oral aumenta la secreción de insulina confirmando la existencia de un vínculo entre el intestino y el páncreas endócrino, llevando a la suposición que las hormonas gastrointestinales podrían tener una acción sobre la secreción de insulina.

Para que una hormona sea incluida en el grupo incretinas debe cumplir con dos criterios:

1-liberarse en respuesta a la ingesta oral de glucosa

2-ser capaz de alcanzar concentraciones fisiológicas de liberación de insulina.

Posteriormente, se estudió el efecto incretina luego de la administración oral y endovenosa de diferentes concentraciones de glucosa, midiendo la cantidad de péptido c estimulado, siendo marcador de la secreción de insulina endógena.

En esta oportunidad se concluyó que el nivel de incretina depende de la cantidad de glucosa ingerido y que era la responsable del 75% de la respuesta insulínica.

Más tarde estudiando extractos intestinales de cerdos se identificaron las primeras incretinas que cumplían con los criterios antes mencionados, se denominaron: péptido inhibidor gástrico (GIP) y glucagon-like-peptido-1 (GLP-1).

Ambas se secretan en la mucosa gastrointestinal, el GIP en las células K enterocromafines de estómago y yeyuno proximal y el GLP-1 en las células L de íleon y colon.

En minutos posteriores a la ingesta de alimentos estas incretinas se liberan al torrente sanguíneo estimulando la secreción de insulina.

Tanto el GIP como GLP-1 ejercen sus efectos al unirse a receptores específicos: GIPR y GLP-1R, estimulando una cascada de eventos que culminan en la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células beta pancreática.

GIP y GLP-1 son rápidamente metabolizadas en aproximadamente 2 minutos por la enzima dipeptidil peptidasa (DPP-4) a metabolitos inactivos que se eliminan por orina.

Los efectos de GLP-1 sobre las células pancreáticas incluyen aumento de la secreción de insulina, aumento de la secreción de somatostatina y disminución de la secreción de glucagón, ocasionando una disminución de la salida de glucosa de la célula pancreática.

Además, GLP-1 y GIP tiene funciones en diferentes órganos y tejidos que expresan GIPR y GLP-1R en tejido adiposo, musculo, hígado, etc. (FIG 2)

La DPP-4 regula la cantidad de las hormonas secretoras de GLP-1 para mantener la homeostasis de la glucosa, la secreción de insulina y la supresión de glucagón; mejorando la hiperglucemia postprandial y de ayuno.

Como ya se mencionó GLP-1 se degrada, incluso, antes de salir a la luz intestinal siendo la vida media de 2 minutos debido a la inactivación por la DPP-4, de manera que la GLP-1 biológicamente activa representa el 10-20% de los niveles plasmáticos totales. Por lo tanto, las estrategias para aumentar el nivel de GLP-1 se basan en el uso de agonistas del receptor de GLP-1 o análogos de GLP-1 resistentes a la inhibición enzimática el uso de **inhibidores de DPP-4, conocidos como gliptinas**, tema que ocupa esta revisión. (2)

MATERIALES Y MÉTODOS

- Búsqueda bibliográfica on line a través del buscador MEDLINE PUBMED
- Consulta página anmat.gov.ar
- Libros de texto de geriatría
- Revistas de sociedades argentinas

DESARROLLO

La DPP-4 es una peptidasa asociada a la membrana ampliamente distribuida en muchos tejidos. A nivel molecular escinde dos aminoácidos del extremo N de las formas intactas tanto de GLP1 como de GIP, lo que da a lugar a metabolitos inactivos.

Los inhibidores de la DPP-4 se han diseñado como agentes de bajo peso molecular, activos por vía oral, con una gran afinidad y especificidad por la enzima. Para aumentar entre 2 y 3 veces los niveles de la forma biológicamente activa de GLP-1 se requiere una inhibición de la enzima de DPP4 de aproximadamente el 80%. La mayoría de los inhibidores de la DPP4 se mantienen en rango farmacológicamente activo hasta 24 horas después de la administración de una sola dosis.

Como se mencionó anteriormente que la acción incretínica de la GLP-1 como secretagogo de insulina depende de la glucosa, y dado que su efecto cesa cuando el nivel plasmático de glucosa se encuentra dentro de rango normal, cabe esperar que controlen los niveles de glucemia tanto en ayunas como en el periodo postprandial sin causar hipoglucemia. Además, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón de forma dependiente de glucosa, por lo tanto, también controla-

Tabla I					
	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA	ALOGLIPTINA
DOSIS	100 MG	50 MG DD2	5MG	5MG	2.5 MG
ADMINISTRACION	VO	VO	VO	VO	VO
METABOLISMO	MIN. HEPATICO	Hidrolizado a metabolito inactivo	Hepático a metabolito activo	MIN. HEPATICO	MIN. HEPATICO
ELIMINACION	70-80%RENAL	RENAL	RENAL/HEPATICA	BILIAR	RENAL
INHIBICION DE LA DPP4	>80% 24 Hs pos dosis	>80% 12 Hs pos dosis	70% 24 Hs pos dosis	70% 24 Hs pos dosis	75% 24 Hs pos dosis
INTERACCIONES			LIMITAR A 2.5 mg/día CON INHIBIDORES DE CYP3A4	EFICACIA DISMINUYE CON INDUCTOR DE P-gp O CYP3A4	
AJUSTE DE DOSIS	Cl Cr: 30-50 ml/min 50 mg/d <30 ml/min 25 mg/d	Cl Cr < 50 ml/min 25mg/día No recomendada en insuficiencia hepática.	Cl Cr < 50 ml/min 2.5 mg/día	NO REQUIERE AJUSTE	Cl Cr: 30-60 ml/min 12.5 mg/d <30 ml/min 6.25 mg/d
EFFECTOS PESO	NEUTRO	NEUTRO	NEUTRO	NEUTRO	NEUTRO
EFFECTOS LIPIDOS	DISMINUYE				NEUTRO
EFFECTOS ADVERSOS	RIESGO MUY BAJO DE HIPOGLUCEMIA. TRASTORNO GASTROINTESTINALES: DOLOR, NAUSEAS, VOMITOS, DIARREA, INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS, CEFALEA.				

rían la hiperglucagonemia observados en los pacientes con diabéticos.

El efecto hipoglucemiante es un efecto de clase que comparten todos los inhibidores de la DPP-4, con algunas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas. (Ver cuadro)

El primer inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 lanzado al comercio fue la sitagliptina seguido por la vildagliptina y posteriormente se sumaron saxagliptina, alogliptina y linagliptina aunque se siguen desarrollando otros -DPP-4 en fase de desarrollo aun.

Farmacológicamente se dividen en:

- Peptidomiméticos:
 - vildagliptina
 - Saxgliptina
- No peptidomiméticos:
 - Beta aminoácidos: sitagliptina
 - Pirimidindionas modificadas: alogliptina
 - Xantinas: lingliptina

Los fármacos no peptidomiméticos muestran selectividad fuerte por la DPP-4, frente a otras proteasas, evitando interferencias medicamentosas, así como efectos adversos indeseables.

El tratamiento de la diabetes y de cualquier otra enfermedad es un desafío en los pacientes añosos debido a las características heterogéneas de este grupo etario; diferente grado de comorbilidades, complicaciones cardiovasculares, renales, diferentes grados de deterioro funcional, cognitivo, expectativa de vida, evolución de la diabetes, polifarmacia.

Dado a las características de estas drogas, por ser de vía oral, bajo riesgo de hipoglucemia y uso en insuficiencia renal han despertado interés en el uso en gerontes.

La American Diabetes Association reconoce pocos efectos adversos asociados al uso de inhibidores de la DPP4 sin diferencias en seguridad y efectividad en pacientes mayores de 65 años que en menores.

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, Vildagliptina usada durante 24 semanas en pacientes mayores de 65 años, que incluía pacientes con insuficiencia renal moderada y función renal normal. Vildagliptina demostró ser efectiva y bien tolerada, siendo su efecto no inferior a metformina en control glucémico pero no superior en tolerancia gastrointestinal.

Otro estudio doble ciego controlado con placebo, en donde se usó sitagliptina durante 24 semanas en pacientes mayores a 65 años demostró que fue bien tolerada y tuvo un rápido control glucémico

En otro estudio doble ciego controlado con placebo, se usó linagliptina en 241 pacientes mayores a 70 años con un control glucémico insuficiente pese al uso de metformina y/o sulfonilurea y/o insulina, demostró ser efectiva. (3)

ASOCIACIONES:

Las Incretinas asociadas con insulina o sulfonilurea, presentan riesgo de hipoglucemias frente a control con placebo.

La Linagliptina con insulina no mostró aumento del riesgo de hipoglucemia. (3)

SITUACIONES ESPECIALES:

Uso de inhibidores en pacientes con insuficiencia renal crónica:

Al ser muchas de las drogas hipoglucemiantes excretadas por riñón, en pacientes con IRC, como consecuen-

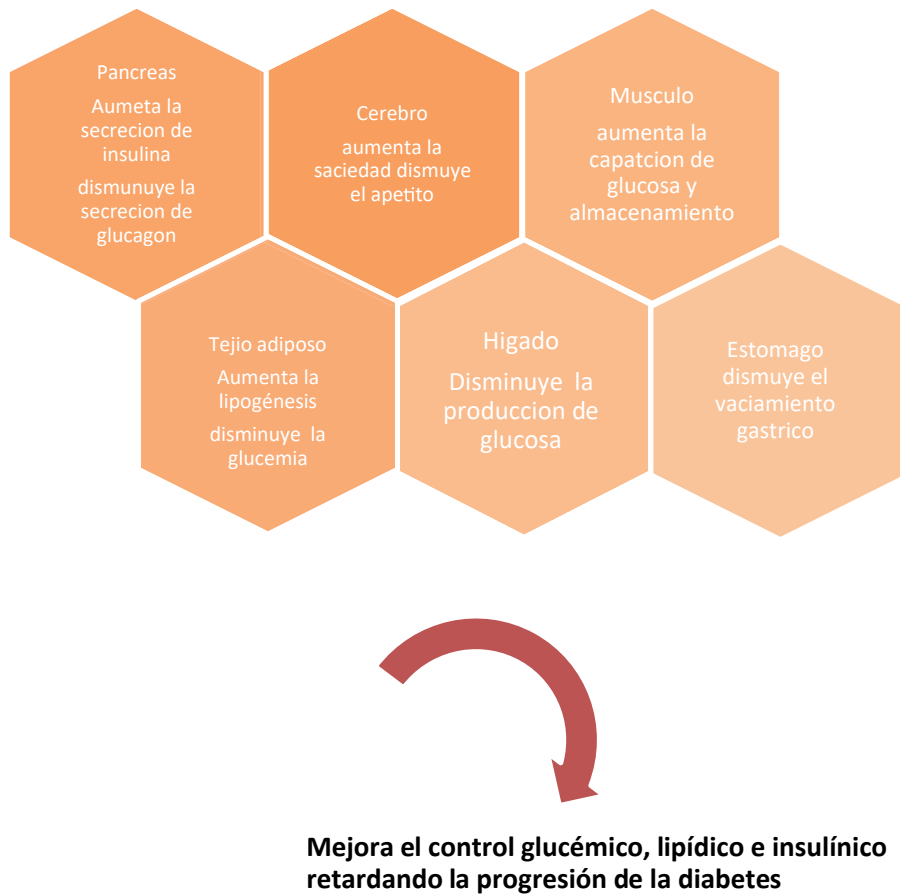


Figura 2 Efecto antidiabético de GLP-1 en diferentes tejidos

cia la vida media se prolonga, aumentando la acción de las mismas como sus efectos adversos por ejemplo: la hipoglucemia. Estas drogas por su mecanismo de acción tienen un bajo índice de hipoglucemia.

Con precaución todos los inhibidores de la DPP4 pueden ser utilizados en pacientes con todos los grados de insuficiencia renal. Solo linagliptina no requiere ajuste de dosis.

IECA y Vildagliptina:

En asociación ambas drogas producen un aumento del riesgo de angioedema.

Interacciones medicamentosas:

Se debe disminuir la dosis de saxagliptina ante un inhibidor fuerte de CYP3A4/5 por ejemplo el ketoconazol.

Incretinas y páncreas:

Hay una controversia con el uso de estas drogas y la asociación con pancreatitis y cáncer de páncreas. En los últimos estudios no se vio diferencia significativa, pero se desaconseja el uso de estas drogas en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Efecto pleiotrópico

Se ha asociado a los inhibidores de la DPP-4 y a la disminución del riesgo de fractura ósea comparada con placebo u otros tratamientos. Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un riesgo aumentado de padecer un accidente isquémico cerebral, se ha asociado a estas drogas con un bajo riesgo de estos eventos, por lo que esto debe ser considerado al prescribirlas en pacientes ancianos, más allá que debe seguir estudiándose estos efectos. (3)

CONCLUSIONES

La Metformina sigue siendo la primera en la línea de tratamiento a elegir, pero ante la imposibilidad de usarla por contraindicaciones o la necesidad de adosar una segunda droga de tratamiento o por no alcanzar el objetivo terapéutico, hay un abanico de opciones, es en este punto donde se cuestiona qué usar en una población tan heterogénea como la nuestra.

Además con la salida al mercado de drogas nuevas, la primera pregunta que nos deberíamos formular es: si fueron probadas en nuestra población. La respuesta es casi siempre negativa.

Los inhibidores de la DPP4 se pueden usar en los pacientes gerontes debido a su administración por vía oral, el bajo riesgo de hipoglucemia, el efecto neutro sobre el peso, el ajuste en insuficiencia renal que requieren, excepto la linagliptina.

Tienen bajo índice de interacción con otras drogas teniendo en cuenta que esta población, en general, presenta polifarmacia, es algo positivo a valorar. El costo podría ser un punto negativo en ciertas situaciones socioeconómicas.

Anexo 1

- Inhibidores de la DPP4 aprobados por la ANMAT (agosto de 2017)
- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Saxagliptina
- Alogliptina
- Linagliptina
- Gemigliptina

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Review Argentina Nro. 8 noviembre 2015 Adrián González. ¿Por qué la diabetes es diferente en el adulto mayor? Página 94-99
2. Ricardo Godinho, Cristina Mega, Edite Teixeira-de-Lemos, et al., "The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class?" Journal of Diabetes Research, vol. 2015, Article ID 806979, 28 pages, 2015. doi:10.1155/2015/806979
3. Kountz, David, The dipeptidyl Peptidase inhibitors for type 2 Diabetes Mellitus in challenging Patients groups, Adv. Ther (2013) 30:1067-1085

BIBLIOGRAFÍA

- Ferreras-Rozman Medicina Interna 17ma. Edición.
- Dardano, Angela y col. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. AGING, Marzo 2014, Vol 6, Nro. 3. Página 195-196
- www.Anmat.gov.ar
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION-MANAGING OLDER PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES GLOBAL GUIDELINE 2013
- Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes
- Shinichi Unezawa y col. Two years assessment of the efficacy and safety of sitagliptina in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of the ASSET-K study. BMC Endocrine Disorders 2015.