

Bibliografía

1. Fichas técnicas de JANUVIA® y EUCREAS®
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-PI-es.pdf>
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-PI-es.pdf>
2. Monografía del producto Januvia. MSD 2007
3. Monografía del producto Galvus. Novartis 2008
4. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Willians-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49:2564-71
5. Rosenstock J; Brazg R; Andryuk PJ; Lu K; Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28(10): 1556-68
6. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes care* 2006; 29:2638-43
7. Barry J. Goldstein, MD; Mark N. Feinglos, MD; Jared K. Luncford, PHD; Jeremy Johnson, MD, BS; Debora E. Williams-Herman, MD; Effect of Initial Combination Therapy With Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1979-87
8. Hermansen K; Kipnes M; Luo E; Fanurik D; Khatami H; Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:733-45
9. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205
10. NPC-Wessex Drug UKMI. Sitagliptin in type 2 Diabetes. On the Horizon Post Launch Update 2007 nº 1
11. Butlletí d'informació terapèutica vol. 20 núm.4- 2008. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
12. Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Notas Farmacoterapéuticas vol. 15 núm. 4-2008.
13. Ficha "nuevo medicamento a examen" CEVIME-Osakidetza, núm. 141-2008
14. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.



Comité Editorial:
- Antonio Pérez Fernández
- Maite Ruiz-Clavijo Díez
- José I. Torroba Terroba

Edita:
Consejería de Salud
Subdirección General de Farmacia
y Uso Racional de Medicamento

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org

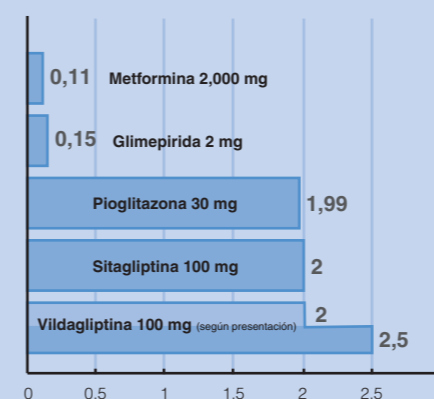


CERISME
Centro Alta Resolución San Millán
Obispo Lepe, 2
26071 Logroño • La Rioja
Tel.: 34 941 29 80 00 (ext.: 84629)
Fax: 34 941 29 61 34
e-mail: cerisme@riojasalud.es



Volumen 3 • nº1
Diciembre 2008

COSTE COMPARATIVO DE TRATAMIENTO, €/DDD:



ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:

Vildagliptina+Metformina

Eucreas 50/850mg 60 comps. rec. película 65,57€

Eucreas 50/1000mg 60 comps. rec. película 65,57€

Vildagliptina

Galvus 50mg 28 comprimidos 34,97€

Galvus 50mg 56 comprimidos 55,95€

Sitagliptina

Januvia 100mg 28 comps. rec. película 55,95€

Januvia 100mg 56 comps. rec. película 111,90€

Xelevia 100mg 28 comps. rec. película 55,95€

Xelevia 100mg 56 comps. rec. película 111,90€

Tesavel 100mg 28 comps. rec. película 55,95€

Tesavel 100mg 56 comps. rec. película 111,90€

GRUPO TERAPÉUTICO:

A10BH Hipoglucemiantes orales:
Inhibidores de la Dipeptidil-Peptidasa-4

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y FINANCIACIÓN:

Receta Médica. Aportación reducida

FECHA DE REVISIÓN:

Noviembre 2008

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



ficha de novedad terapéutica:

Nuevos antidiabéticos orales: potenciadores del efecto Incretina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Con los datos disponibles hasta el momento, estos nuevos fármacos combinados con metformina, representan una nueva alternativa razonable a la combinación de metformina con una sulfonilurea, que sigue siendo la combinación de elección, en aquellos pacientes que, precisando tratamiento combinado, presenten hipoglucemias al iniciar el tratamiento combinado de elección o cuando los riesgos de la hipoglucemia superen el beneficio del tratamiento. Habrá de tenerse en cuenta, no obstante, el aumento del coste del tratamiento y la completa ausencia de estudios de seguridad a largo plazo de estos potenciadores del efecto incretina.

Sitagliptina y Vildagliptina son los dos fármacos ya disponibles en nuestro país pertenecientes a una nueva familia de hipoglucemiantes denominados inhibidores de la Dipeptidil-Peptidasa tipo 4 (DPP-4), el enzima que degrada las hormonas incretinas. Pueden complementar los tratamientos de otros antidiabéticos orales ya conocidos al presentar un mecanismo de acción distinto y han demostrado, aunque sólo en estudios preclínicos con animales, su contribución a la conservación y regeneración de la célula β del páncreas.

el efecto incretina

Es el nombre que se ha dado al fenómeno comprobado de los mayores niveles de insulina plasmática que se alcanzan, para el mismo nivel de glucosa plasmática, después de una ingesta oral en comparación con la administración de la misma dosis por vía intravenosa y a pesar alcanzarse una glucemia mayor por esta última vía. El hecho de que el efecto incretina esté ligado directamente a la ingestión de alimentos reduce el riesgo de episodios de hipoglucemia que podrían originar los efectos de estos fármacos.

Las incretinas más importantes son la GLP-1 y la GIP, por sus siglas en inglés de péptido similar al glucagón-1 y polipéptido insulínico dependiente de glucosa, ambas se sintetizan en el tracto intestinal (células L del íleon y K del yeyuno, respectivamente) a partir de proglucagón y se liberan después de la ingestión de alimentos, presentando un efecto estimulador de la secreción y liberación de insulina e inhibitorio de la secreción de glucagón. Se cree que hasta dos tercios de la insulina liberada después de comer se debe a sus efectos. Otros efectos demostrados de la GLP-1 son la reducción de la producción hepática de glucosa y la disminución de la secreción ácida, el vaciamiento gástrico y el apetito. Este efecto incretina se encuentra parcialmente atenuado en la diabetes mellitus tipo 2, tanto por una disminución de la secreción de GLP-1 como por una disminución de la respuesta de las células beta a las incretinas.

En modelos animales e *in vitro* la GLP-1 ha mejorado el incremento de la masa betacelular, principalmente por inhibición de alguna de las vías desencadenantes de la apoptosis y un incremento de la diferenciación y neogénesis a partir de células de los conductos pancreáticos. Debido a esta propiedad se ha especulado sobre si la utilización terapéutica de estos fármacos puede retrasar el deterioro de la función de la célula β que se produce a lo largo del tiempo, ralentizando por tanto el avance de la enfermedad y permitiendo el retraso de la insulinización.

No obstante, los resultados de las incretinas en condiciones normales sobre la homeostasis de la glucosa se ven contrarrestados por la rápida degradación de la que son objeto por parte de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), siendo su vida media plasmática de muy pocos minutos, en consecuencia, una inhibición selectiva de este enzima refuerza la potencia y duración del efecto de las incretinas. La DPP-4 es una enzima muy ubicua, existiendo dos formas, una soluble presente en la circulación y otra ligada en las membranas celulares en intestino, endotelio capilar, riñón, hígado, pulmón y también en los linfocitos. La DPP-4 contribuye a la activación de los linfocitos T, lo que ha llevado a pensar que sus inhibidores podrían rebajar algo la eficacia de la función inmunitaria.

indicaciones

Indicados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados con dieta, ejercicio y los antihipertensivos orales de elección. **No está autorizado su uso en monoterapia.** Las combinaciones autorizadas en España son las que se indican:

1. Con metformina: Cuando el tratamiento con metformina no logre un control adecuado.
2. Con una sulfonilurea: Cuando la dosis máxima de sulfonilurea no logre un control adecuado.
3. Con una sulfonilurea y metformina: Cuando el tratamiento dual con estos dos agentes no logre un control adecuado.
4. Con un agonista PPAR γ : Cuando el tratamiento con un agonista PPAR γ sólo, no logre un control adecuado

farmacodinamia

La DPP-4 pertenece a una amplia familia de enzimas con múltiples funciones biológicas, la inhibición farmacológica de algunas de estas enzimas, sobre manera la DPP-8 y DPP-9, ha causado toxicidades muy altas en los estudios experimentales, que no se producen al inhibir selectivamente la DPP-4, resulta por tanto de interés la selectividad de estos fármacos por la DPP-4.

La duración de los efectos viene condicionada por la vida media y por la naturaleza de su interacción con la DPP-4. La vida media es mayor en el caso de la sitagliptina, la cual se compensa en parte por la más lenta disociación de la ligadura de la enzima con la vildagliptina. No obstante, a las 24 horas de su administración, la sitagliptina en una sola dosis de 100 mg alcanza una tasa de inhibición de la enzima de un 80% frente a un 35% de la vildagliptina, lo cual puede explicar la mayor efectividad de la sitagliptina en el control de la glucemia plasmática en ayunas.

efectos adversos

	Metformina con		Sulfonilurea con		Sulfonilurea+metformina con		PPAR γ con	
	sitagliptina	vildagliptina	sitagliptina	vildagliptina	sitagliptina	vildagliptina	sitagliptina	vildagliptina
Hipoglucemia		++(2)	+++	++	+++	(1)	++	+(3)
Somnolencia	+							
Temblores		++		++				
Cefalea		++		++				+
Mareos		++		++				
Fatiga		+						
Astenia				++				+
Diarrea	+							
Náuseas	++	++						
Dolor abdominal								
Flatulencia							++	
Estreñimiento				+	++			
Aumento de peso								++
Edema periférico							++	++
Nasofaringitis				+				

(Tabla resumen de las fichas técnicas de Januvia y Galvus)

+++ : Muy frecuentes ++ : Frecuentes + : Poco frecuentes

- (1) No se ha establecido el perfil de seguridad para la vildagliptina en triple terapia.
- (2) Un 1,2% con 50 mg de vildagliptina y un 3,6% con 100 mg.
- (3) Inferior al grupo que recibió solamente pioglitazona

farmacocinética y dosificación

La biodisponibilidad de ambos fármacos es de alrededor de un 85%, siendo de absorción más rápida la vildagliptina. En ambos casos la absorción no se ve comprometida por las comidas en cuanto a sus efectos.

El 80% de la sitagliptina se elimina sin alterar por la orina, lo que conlleva en este caso la exigencia de ajustar dosis en los pacientes con insuficiencia renal; en los pacientes con una filtración de creatinina entre 30 y 50 mL/min la dosis ha de ser de 50mg al día, con valores de aclaramiento inferiores a 30 mL/min la dosis será de 25mg, arrojando estas dosis niveles plasmáticos del fármaco semejantes a los alcanzados con 100 mg en personas normales. Por el contrario en los países donde se comercializa la vildagliptina no se están exigiendo ajustes de dosis de vildagliptina en casos de insuficiencias renales moderadas o leves, aunque no se recomienda en pacientes con insuficiencia aguda o con hemodiálisis.

Las modificaciones metabólicas de ambos fármacos en los casos de insuficiencia hepática moderada no han presentado en los estudios importancia clínica. No existe experiencia de la sitagliptina en casos de insuficiencia aguda y no se recomienda el uso de la vildagliptina en esta situación.

Salvo en las situaciones de insuficiencia renal ya comentados, la dosis recomendada de sitagliptina es de 100 mg en una sola toma, de combinarse con una sulfonilurea debe considerarse reducir las dosis de ésta última para reducir el riesgo de hipoglucemias. La vildagliptina en combinación con metformina o una glitazona se dosifica en 100 mg por día, en una sola toma o en dos de 50mg. En combinación con una sulfonilurea la dosis será de 50 mg una vez al día por la mañana, también para reducir los riesgos de hipoglucemia.

No se detectado interacciones medicamentosas de importancia clínica en ninguno de los dos fármacos.

La mayor parte de las reacciones señaladas fueron, en los ensayos consultados, leves y transitorias y pocas veces originaron la suspensión del tratamiento. La administración de 100mg de vildagliptina se ha relacionado con casos aislados de elevación de las transaminasas, por lo que se recomienda monitorizar los enzimas hepáticos en pacientes en tratamiento con vildagliptina. No se ha detectado una asociación de estos fármacos con el incremento de hipoglucemias con respecto a los placebos, excepto en su combinación con las sulfonilureas. Presentan una buena tolerancia digestiva, aunque en combinación con metformina se incrementan estos problemas.

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina, aumentando la proporción en aquellos pacientes que simultáneamente recibían IECAs.

No se han detectado variaciones significativas en las constantes vitales, ni del ECG, no obstante se ha de tener en cuenta que la mayor parte de estos estudios han sido realizados a corto plazo por lo que la inocuidad a largo plazo de estos fármacos ha de ser objeto de un especial seguimiento. Esta falta de conocimiento sobre sus efectos cardiovasculares a largo plazo ha de tenerse en cuenta en especial cuando se combinen con rosiglitazona. Dado su mecanismo de acción es muy necesario también conocer sus posibles efectos a largo plazo sobre el sistema inmunitario.

contraindicaciones y precauciones

No deben utilizarse en la diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

No existen datos de uso en menores de 18 años ni en casos de embarazo y lactancia, por lo que su uso está desaconsejado. No existen tampoco estudios en pacientes con insuficiencias renal o hepática graves por lo que su uso está así mismo desaconsejado.

eficacia clínica

Los estudios disponibles han usado como criterio principal de eficacia la disminución de la HbA_{1c}, no habiéndose evaluado la mejora de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes y mucho menos aun sobre índices de mortalidad. Los resultados que se ofrecen a continuación, son sólo los de las combinaciones autorizadas en nuestro país.

La adición de 100 mg de sitagliptina durante 6 meses a pacientes tratados con 1.5000 mg de metformina y una HbA_{1c} basal de 8%, produjo una disminución añadida de un 0,65% con reducciones significativas tanto de la glucemia basal como la posprandial. Se detectaron además mejoras en los índices de secreción de insulina y de sensibilidad a la misma. Usando dosis máximas de sitagliptina y metformina, 50 mg y 1.000 mg dos veces al día en ambos casos, arrojó disminuciones de HbA_{1c} de un 2,1% y una proporción de pacientes del 66% con HbA_{1c} inferior al 7%.

La adición de sitagliptina a pacientes tratados con dosis de 30mg de pioglitazona en pacientes con HbA_{1c} basal de 8%, se detectaron disminuciones medias del 0,70%. Igualmente se reveló una mejora con sitagliptina del procesamiento y secreción de la insulina.

En combinación con metformina, la glipizida y la sitagliptina redujeron la HbA_{1c} de forma similar un 0,67%, aunque los pacientes que recibieron sitagliptina incluso redujeron su peso y tuvieron menos episodios de hipoglucemia, sin embargo hubo mayor tasa de abandonos en el grupo sitagliptina y las dosis de glipizida usada fue de 20 mg cuando se podían haber alcanzado los 40.

La adición de 100 mg de sitagliptina a pacientes en tratamiento con glimepirida (\geq 4 mg al día) y una HbA_{1c} basal de 8,3% produjo una disminución adicional de un 0,74%. En pacientes en tratamiento previo con metformina (\geq 1.500 mg al día) y glimepirida la adición de la misma cantidad de sitagliptina redujo la HbA_{1c} en un 0,89% frente a placebo, aunque con un aumento notable de los episodios de hipoglucemia en el grupo con sitagliptina (el 12% frente al 2% del grupo con placebo)

Los estudios realizados con la vildagliptina en combinación con metformina y pioglitazona arrojan unos resultados muy similares a los citados con la sitagliptina, aunque no se han localizado comparaciones directas entre sitagliptina y vildagliptina.

conclusiones

- La comparación del tratamiento con sitagliptina y vildagliptina con el placebo produjo una reducción de la hemoglobina glucosilada de aproximadamente el 0,7% y el 0,6% respectivamente. La comparación con otros fármacos ya establecidos que disminuyen la glucemia no reveló ventajas del tratamiento con inhibidores DPP-4.
- El tratamiento con sitagliptina y vildagliptina no produjo un aumento de peso.
- Los inhibidores de DPP-4 poseen algunas ventajas teóricas sobre los tratamientos existentes, pero actualmente deben restringirse a pacientes individuales.
- La sitagliptina y la vildagliptina han sido en general bien toleradas; no se informó hipoglucemia grave en los pacientes que tomaban sitagliptina o vildagliptina.
- Se necesitan datos a largo plazo sobre la inocuidad de estos fármacos, esencialmente sobre seguridad cardiovascular y su influencia en la función inmunitaria.
- La combinación metformina-sulfonilurea sigue siendo de primera elección, cuando se precise recurrir al tratamiento combinado.

