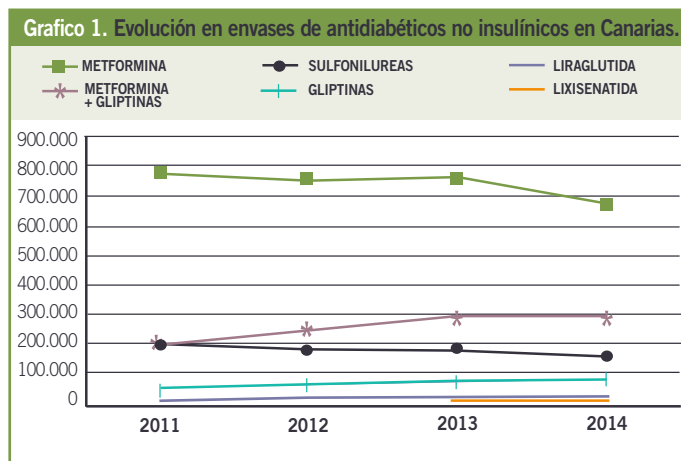


INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (IDPP-4) ¿aportan para desplazar a los clásicos?

INTRODUCCIÓN

En la última década, se han introducido nuevos grupos terapéuticos para el tratamiento de la DM con diferentes mecanismos de acción, entre ellos los inhibidores del enzima dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), gliptinas o incretín potenciadores: sitagliptina (SIT), vildagliptina (VIL), saxagliptina (SAX), linagliptina (LIN) y alogliptina (ALO, autorizada, pero todavía no comercializada). Estos principios activos han experimentado un incremento importante en los últimos años en comparación con los antidiabéticos clásicos, que reducen su consumo, como se observa en el gráfico 1.



EFICACIA

A nivel farmacológico, los datos disponibles indican que los IDPP-4 son similares en la disminución del nivel de glucemia, ya sea en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes, con un descenso de la HbA_{1c} entre el 0,5-1%, inferior al descenso observado con metformina o sulfonilureas (SU) que está entre el 1,5-2%¹, y con un efecto neutro sobre el peso corporal^{2,3}. Presentan bajo riesgo de hipoglucemia, que se incrementa al asociarlo con otros fármacos que puedan producirla⁴, precisando en ocasiones ajuste de dosis.

A diferencia de la metformina, que reduce las complicaciones metabólicas y la mortalidad o las SU y la insulina que reducen las microvasculares, no se ha demostrado que los IDPP-4 reduzcan ni las complicaciones de la DM ni la morbimortalidad^{5,6}. Se desconoce su efecto en la progresión de la enfermedad, ya que los ensayos clínicos realizados, en general, miden el grado de control glucémico basado en la reducción de la HbA_{1c}, variable intermedia que no permite evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo sobre las complicaciones de la DM-27.

Comparando las opciones terapéuticas disponibles en eficacia, calidad de vida y costes de los nuevos antidiabéticos frente a SU, se evidencia que el uso de SU produce un control glucémico y ganancia de años de vida ajustados según calidad (AVAC) a un coste menor y con el periodo más largo hasta la insulización⁸, considerando la baja probabilidad de hipoglucemias graves con SU y siendo éste un riesgo gestionable con un uso adecuado de estos fármacos. Por contra, se muestra que

el tratamiento con IDPP-4 resulta ser la opción más costosa, con un menor beneficio en AVAC y con un periodo más corto hasta la insulización⁹.

En esta línea, la prestigiosa revista *Prescribe Internacional* publicó su informe anual: "Hacia un mejor cuidado de pacientes: Fármacos a evitar en 2014", incluyendo en esta lista de medicamentos considerados nocivos o ineficaces, las gliptinas, argumentando que estos medicamentos están sujetos a una gran presión promocional y que dada las múltiples evaluaciones terapéuticas y alertas de farmacovigilancia, no suponen un avance terapéutico y no justifican su alto coste para la población y los sistemas de salud¹⁰.

SEGURIDAD

En general, los IDPP-4 son fármacos bien tolerados. Los efectos adversos están mayoritariamente relacionados con la posible interferencia en el sistema inmunitario, los efectos sobre el riesgo cardiovascular (CV) y el riesgo de desarrollar trastornos pancreáticos. Los más frecuentes son: cefaleas, nasofaringitis (mayor con SIT), trastornos gastrointestinales, infecciones del tracto respiratorio alto, infecciones urinarias, así como reacciones dermatológicas de hipersensibilidad graves como anafilaxia, angioedema y Síndrome de Steven Johnson (SIT), describiéndose casos también con la asociación de IECA con VIL¹¹, especialmente en los tres primeros meses³.

Actualmente hay datos insuficientes para establecer una relación causal entre pancreatitis e IDPP-4. Sin embargo, por su mecanismo de acción a nivel pancreático, no debe indicarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis, ni reanudarse en aquellos que la hayan presentado en el transcurso del tratamiento. En relación a las notificaciones de cáncer de páncreas y tumores neuroendocrinos, con los datos disponibles la FDA y la EMA, coinciden en que no hay evidencia suficiente para establecer esta relación causal, pero dado el mecanismo de acción de estos fármacos y la incertidumbre existente es necesario continuar las investigaciones en esta línea y mantener las advertencias sobre el riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas en las fichas técnicas¹².

A nivel cardiovascular, según la evidencia actual con el uso a corto plazo de los IDPP-4 (estudios a 18-24 meses) no parece que haya un aumento del riesgo de efectos adversos CV, tampoco beneficio, si bien se necesitan ensayos a largo plazo para claramente definir la seguridad de los IDPP-4 en este sentido⁴ tras los hallazgos observados en el SAVOR-TIMI 53 donde se observó un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en el grupo en tratamiento con SAX^{13,14}. En espera de los ensayos clínicos que evalúen los efectos adversos CV de los IDPP-4, SAX y VIL no se deben usar en pacientes con IC clase III-IV de la NYHA y deben indicarse con precaución en las clase funcional I-II.

VIL y ALO pueden producir elevación de las enzimas hepáticas por lo que se debe realizar una determinación de la función hepática antes de comenzar el tratamiento, trimestralmente durante el primer año y periódicamente después.

Todos los IDPP-4 deben administrarse con precaución en mayores de 75 años, los datos de seguridad son limitados siendo la VIL y la LIN las únicas con estudios en este rango de edad^{15,16}.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Los IDPP-4 no son considerados como tratamiento de primera línea en la DM-2. El tratamiento inicial debe comenzar con dieta, pérdida de peso, ejercicio y metformina. Los IDPP-4 pueden considerarse en pacientes que no toleren o tengan contraindicado metformina, SU o tiazolidindionas, como pacientes con enfermedad renal o aquellos con un riesgo significativo de hipoglucemia o sus consecuencias, personas que trabajen en alturas o con maquinaria pesada. Según su perfil de eficiencia, las gliptinas pueden considerarse en un tercer escalón terapéutico en pacientes inadecuadamente controlados con otros tratamientos hipoglucemiantes.

Distintas guías de referencia como la NICE o la ADA en su revisión de 2015 publicadas recientemente^{19,20}, posicionan las gliptinas como una opción más de tratamiento, especificando que su indicación va en relación a las características individuales del paciente, exponiendo la eficacia intermedia en la disminución de la HbA_{1c} de estos tratamientos así como su alto coste comparado con otras opciones terapéuticas.

Las gliptinas se han promocionado como fármacos que presentan ventajas en relación a la baja incidencia de hipoglucemias, lo que les convierte en una opción terapéutica muy atractiva para el tratamiento de la diabetes en el anciano, si bien existen otras alternativas recomendadas que permiten seguir las opciones de mayor efectividad según las guías y consensos. En el paciente anciano en caso de contraindicación a la metformina o ante la necesidad de añadir un segundo escalón terapéutico existen otras opciones, como las SU de vida media más corta como la gliclazida o gliquidona, evitando la glibenclamida,

o un secretagogo de acción rápida como la repaglidina (disminución de HbA_{1c} 1-1,5%). En aquellos con enfermedad renal crónica (ERC), se puede considerar la repaglidina, si bien ante un filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m² el tratamiento de elección debe ser la insulina¹⁷. Las indicaciones del tratamiento escalonado en los pacientes ancianos debe seguir las mismas consideraciones que en el resto de pacientes, basados en la efectividad e individualizando según las características clínicas y la morbilidad de cada paciente¹⁸.

Si a los 6 meses del inicio del tratamiento con IDPP-4 no se ha obtenido una respuesta metabólica adecuada con una reducción de la HbA_{1c} de al menos un 0,5% se debe suspender y valorar otra alternativa terapéutica incluyendo la insulina^{19,20,21}.

CONCLUSIÓN

• Los IDPP-4 no son medicamentos de primera elección en la DM-2. Se han comercializado con grandes expectativas, aunque de momento no han demostrado su superioridad con los antidiabéticos no insulínicos clásicos, ni en el control glucémico ni en la reducción de complicaciones de la diabetes o la mortalidad, por lo que no se justifica el abandono de otros tratamientos clásicos.

• Su perfil de seguridad a medio y largo plazo todavía no es bien conocido, por lo que su indicación debe individualizarse a las características de cada persona y no de forma generalizada.

TABLA 1. Inhibidores de la DPP-4.

	SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA	ALOGLIPTINA*
Posología	100 mg/24 h	50 mg/12 h	5 mg/24 h	5 mg/24 h	25 mg/24 h
Eficacia	Misma eficacia. Disminución de HbA _{1c} 0,5-1%				
ERC					
FG ≥50	√	√	√*	No requiere ajuste	√*
FG <50 - ≥30	50 mg/24 h	50 mg/24 h	2,5 mg/24 h		12,5 mg/24 h
FG < 30	25 mg/24 h	50 mg/24 h	2,5 mg/24 h		6,25 mg/24 h
Monoterapia	SI	SI	SI	SI	NO
Asociado a metformina	SI				
Asociado a sulfonilurea	SI	SI	SI	NO	SI
Asociado a gliptazona	SI	SI†	SI	NO	SI
Triple terapia con MET+SU	SI				
Triple terapia con MET+TZD	SI	NO	NO	NO	SI
Añadido a insulina	SI				
Observaciones	- Precaución en ICC III-IV de la NYHA.	- Precaución en ICC I-II de la NYHA; evitar en III-IV NYHA. - No utilizar en insuficiencia hepática o si niveles ALT o AST>3 veces el límite normal. Monitorizar enzimas hepáticas al inicio y periódicamente.	- Precaución en ICC III-IV de la NYHA.		- Precaución en ICC III-IV de la NYHA. - Notificaciones de insuficiencia hepática, por lo que debe vigilarse la aparición de síntomas que sugieran alteración hepática.

*Autorizada pero no comercializada. ERC= enfermedad renal crónica; MET=Metformina; SU=sulfonilureas; TZD=tiazolidindiona; FG=filtrado glomerular. √: Se recomienda evaluación de la función renal antes de iniciar tratamiento y de forma periódica. †: En combinación con sulfonilurea la dosis recomendada es de 50 mg. La dosis de 100 mg en combinación no es más eficaz. ‡: no se recomienda en enfermedad renal terminal que requiera diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía terapéutica en Atención Primaria basada en la selección razonada de medicamentos. 5ª edición. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Fundació Institut Català de Farmacologia. 2013
2. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60:470-512
3. Boletín Informativo Farmacoterapéutico Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla. Centro de Información del Medicamento. Vol.4 – nº 20. Incretin Potenciadores: Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los Inhibidores de la DPP-4. enero/junio 2012.
4. Dungan K, DeSantis A. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. oct. 2014
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65
6. Aguilera C, Agusti A, Bosch M, Danés I, Díop R. Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. *Bollettí Groc* Vol.23, nº9 julio-septiembre 2010.
7. Boussageon R, Quèffelec F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro and macrovascular complications of type 2 diabetes: What is the level of evidence? *Diabetes and Metabolism* 40 (2014) 169-175
8. Zhang and associates second line Agents for glycemic control for Type 2 diabetes: Are Newer Agents better? *Diabetes Care* DOI: 10.2337/dc13-1901
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Optimal Use Report: Second line pharmacotherapy for Type 2 Diabetes-Update. Vol. 3. Issue 1A. July 2013
10. Anónimo. Toward better patient care: drugs to avoid in 2014. *Prescrire International*. Junio 2014/volume 23. Nº 150.
11. Ficha técnica de vildagliptina. AEMPS.
12. Egan AG, blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer T, Bourcier T et al. Pancreatic safety of Incretin-based Drugs – FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014; 370:794-7
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Moserzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14):1317-26.
14. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24:689
15. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kthny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13:55-64
16. Barnett AH, Huisman H, Jones R, Von Eyndtten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetic treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Oct 26; 382 (9902):1413-23.
17. Ricardo Gómez-Huelgas et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la DM2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología* 2014; 34(1): 34-45
18. McCulloch D, Munchi M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. *UpToDate*. October 2014.
19. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015 ; 38, Supplement 1, January 2015
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Nice Clinical Guideline 87. The Management of Type 2 Diabetes*. December 2014.
21. McCulloch D. Initial Management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. October 2014.

AUTORES: Pérez Mendoza JM (Médico de Familia, DGPPAA); López Muñoz E (Farmacéutica, DGPPAA); Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA); Alberiche Ruano MP (Endocrino, CHUIMI); Bañón Morón N (Farmacéutica, DGPPAA); De la Nuez Viera F (Farmacéutica, DGPPAA).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008
Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a jperment@gobiernodecanarias.org. Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/>