



BOLETÍN INFORMATIVO FARMACOTERAPÉUTICO
GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA DE MELILLA
Centro de Información del Medicamento

INCRETIN POTENCIADORES: EFICACIA EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP-4 (Parte I)

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los mecanismos que intervienen en la homeostasis de la glucosa, ha permitido el desarrollo de nuevas vías para abordar la hiperglucemia en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. Entre estas vías de tratamiento figuran las que representan la clase de antidiabéticos orales (ADO) conocidos como Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa IV (IDPP-4) o Gliptinas.

Los IDPP-4 actúan aumentando las concentraciones sanguíneas de las hormonas incretinas endógenas, el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido 1 análogo de glucagón (GLP-1), al inhibir de forma competitiva la enzima responsable de su degradación: DPP-4. Este mecanismo de acción, que implica la detención de la hidrólisis e inactivación de las incretinas, lleva a la mejora de la liberación de insulina y a la reducción de la de glucagón, todo ello de forma glucosa dependiente.

En el número anterior de nuestro Boletín revisamos brevemente la fisiología de las incretinas y describimos las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas fundamentales de los IDPP-4. En esta ocasión vamos a presentar los datos más relevantes sobre la eficacia de las gliptinas comercializadas en nuestro país Sitagliptina (SITA), Vildagliptina (VILDA), Saxagliptina (SAXA) y Linagliptina (LINA), para lo que nos serviremos, fundamentalmente, de los resultados de los ensayos clínicos que resolvieron la aprobación de sus indicaciones autorizadas.

Tabla 1. Indicaciones autorizadas

TRATAMIENTO		SITAGLIPTINA	VILDAGLIPTINA	SAXAGLIPTINA	LINAGLIPTINA
MONOTERAPIA		X	X*		X
TERAPIA DOBLE	+ MET	X	X	X	X
	+ SU	X	X	X	
	+ TZD	X	X	X	
	+ INSULINA	X	X*	X*	X*
TERAPIA TRIPLE	+ MET + SU	X	X*		X
	+ MET + TZD	X			
	+ MET + INSULINA	X	X*	X*	X*

*Indicaciones autorizadas con posterioridad a la publicación de nuestro Boletín nº 20 de enero-junio 2012.

¹ Nuestro Boletín nº 20 de enero-junio de 2012 recogía sobre el uso de los IDPP4 en poblaciones especiales y, en concreto, en pacientes con insuficiencia renal que la eliminación renal de todos los IDPP-4, salvo LINA, condicionaba que no estuviera recomendado usar SITA y VILDA en los pacientes con insuficiencia renal de moderada ($30 \leq [CrCl]_{ml/min} < 50$) a grave ($[CrCl] < 30 ml/min$) y que para usar SAXA en esos pacientes se tuviera que ajustar la dosis y reducirla a la mitad (2,5 mg al día), y añadía que LINA, a diferencia del resto del grupo, se podía utilizar manteniendo sus dosis habituales, incluso en Enfermedad Renal Terminal (ERT)¹. Desde esa fecha se han producido una serie de cambios en las condiciones de uso de SITA y VILDA que han venido a eliminar esas restricciones de uso en poblaciones con insuficiencia renal, aunque condicionándolas a cambios o modificaciones de dosis:

	Insuficiencia renal			
	Leve	Moderada	Grave	ERT/Hemodiálisis
Sitagliptina [#]	√	↓ (50mg)	↓ (25mg)	↓ (25mg)
Vildagliptina [#]	√	↓ (50mg)	↓ (50 mg)	↓ (50mg) P
Saxagliptina [#]	√	↓ (2,5mg)	↓ (2,5mg) P	NR
Linagliptina	√	√	√	√

√: No requiere ajuste de dosis; ↓: Reducir la dosis. ||: Reducción de la pauta de VILDA: 1/d; P: Utilizar con precaución por información limitada o ausente. NR: No se recomienda su uso. #: Evaluar función renal antes y durante el tratamiento.

EFICACIA TERAPÉUTICA: CONTROL GLUCÉMICO

Los Inhibidores DPP-4 se han evaluado en multitud de ensayos clínicos en los que se han enfrentado a placebo (PLA) fundamentalmente, pero también a distintos controles activos, y en los que se han empleado tanto en monoterapia como en combinaciones dobles o triples de tratamiento oral, complementando la acción de otros ADO como metformina (MET) y distintas sulfonilureas (SU) o tiazolidindionas (TZD), o añadidos a insulina con o sin otros ADO.

La variable principal de eficacia investigada en todos los estudios fue el cambio medio desde el inicio hasta el final del ensayo, en la hemoglobina glicosilada (%HbA1c). También se evaluaron, como variables secundarias, el cambio en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y, según el estudio, el cambio en la glucosa posprandial a las 2 horas (GPP2h, glucosa en plasma dos horas después de comer) o el % de pacientes con un control glucémico final adecuado o "respondedores", definido en la mayoría de los casos por unos niveles de HbA1c inferiores al 7% al final del ensayo.

A) IDPP-4 EN MONOTERAPIA

SITA, LINA y VILDA son los IDPP-4 autorizados en monoterapia, cuando se trate de pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por si solos, en los que MET no sea adecuada por intolerancia o contraindicación. En el caso de LINA, esta indicación en monoterapia se especifica para casos de contraindicación debido a insuficiencia renal.

A.1) IDPP-4 frente a PLA en monoterapia

Los IDPP-4 empleados en monoterapia han mostrado respecto a PLA una eficacia modesta, aunque estadística y clínicamente relevante, sobre los parámetros bioquímicos de control glucémico HbA_{1c}, GPA o GPP2h. En este sentido, han logrado descensos del valor inicial de la HbA_{1c} que oscilaron entre el 0,48% y 0,79% (dependiendo del valor basal), con un porcentaje de pacientes con niveles de HbA_{1c} < 7% que, en general, doblaron a los que fueron tratados con PLA. Las diferencias IDPP-4 y PLA en la GPA y en la GPP2h también fueron significativas y se situaron entorno a 20 mg/dL y 46 mg/dL, respectivamente.

La capacidad de SITA 100 mg/24 h para actuar eficazmente en monoterapia sobre la HbA_{1c} se evaluó frente a PLA en dos^{1,2}. SITA logró unas mermas de la HbA_{1c} respecto al valor inicial de 0,48% a las 18 semanas¹ y de 0,61% a las 24². En ambos casos, las diferencias fueron significativamente mayores que las alcanzadas por los grupos con PLA. La diferencia en el cambio de la HbA_{1c} entre tratamientos (SITA-PLA) fue -0,60%¹ y -0,79%².

VILDA (50 mg/24 h y su dosis más común 50 mg/12 h), por su parte, se comparó con PLA en dos ensayos de búsqueda de dosis^{3,4}. Al cabo de 24 semanas VILDA procuró reducciones significativas de la HbA_{1c} desde el nivel basal de 0,78%³ y 0,5%⁴, para la dosis 50 mg/24 h, y de 0,79%³ y 0,7%⁴ para la de 50 mg/12 h, que también fueron significativamente mayores que las alcanzadas con PLA. La diferencia VILDA-PLA fue de -0,48%³ y -0,5%⁴, para la dosis 50 mg/24 h, y de -0,49%³ y -0,7%⁴, para la de 50 mg/12 h.

Por último, la eficacia de LINA 5 mg/ 24h en monoterapia frente a PLA se determinó en dos ensayos^{5,6}. En el ensayo principal LINA obtuvo una reducción modesta de la HbA_{1c} de 0,44% a las 24 semanas, aunque dicho cambio comparado con el del grupo PLA fue estadística y clínicamente significativo, con una diferencia LINA-PLA en el cambio medio de la HbA_{1c} desde el inicio de -0,69%⁵. El segundo ensayo incluyó pacientes que no toleraban MET (fundamentalmente intolerancia digestiva), y el cambio en la HbA_{1c} respecto al valor inicial que se observó con LINA a las 18 semanas fue -0,39%, mientras que con PLA fue +0,21%, con lo que se demostró la superioridad de LINA con una diferencia entre tratamientos significativa (LINA-PLA) de -0,60%⁶.

El cambio (descenso) en la GPA alcanzado por SITA fue significativamente mayor que PLA en los dos ensayos en los que se compararon. Así, las diferencias SITA-PLA fueron de -20,0¹ y de -17,9 mg/dL². LINA también salió favorecida en su comparación con PLA, puesto que alcanzó pequeñas bajadas de la GPA frente a los ligerísimos aumentos que se observaron en los grupos PLA, de forma que las diferencias entre tratamientos (LINA-PLA) fueron de -23,3⁵ y -20,5 mg/dL⁶. VILDA, sin embargo, a pesar de superar numéricamente los descensos en la GPA que alcanzó PLA, sólo logró que las diferencias entre tratamientos (VILDA-PLA) alcanzaran la significación estadística en uno de los ensayos, y para una de las dosis (50 mg/12 h)⁴.

La variación desde el inicio de la GPP2h se determinó en un único ensayo de SITA frente PLA, en el que se demostró una diferencia significativa en los cambios desde el inicio de -46,7 mg/dL, que favoreció a SITA². LINA también demostró esa superioridad frente a PLA en este parámetro, pero sólo se analizó en un pequeño subgrupo de pacientes del ensayo de 24 semanas⁵.

Tabla 2. Ensayos en Monoterapia: IDPP-4 frente PLACEBO

Estudio (sem.) HbA _{1c} selcc	Intervención	%HbA _{1c}				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				% HbA _{1c} <7%	Peso Kg	
		n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif		Δ	dif
Raz I. 2006 (18) ¹ HbA _{1c} 7.0-10.0%	SITA 100 mg qd	193	8.04	-0.48	-0.60*	201	180	-12.7	-20.0*	62 [±]	263	-41.4	-46.8*	35.8*		
	Placebo	103	8.05	+0.12		107	183	+7.3		27	265	+5.4		15.5		
Ascher P 2006 (24) ² HbA _{1c} 7.0-9.0%	SITA 100 mg qd	229	8.01	-0.61	-0.79*	234	170.8	-12.6	-17.9*	201	257.5	-48.9	-46.7*	40.6*	-0.2	NC
	Placebo	244	8.03	+0.18		247	176.2	+5.4		204	271.2	-2.2		16.8	-1.1*	
Dejager S 2007 (24) ³ HbA _{1c} 7.0-10.0%	VILDA 50 mg qd	104	8.23	-0.78*	-0.48*	103	176.2	-17.3	-14.8					42.7	-1.8	-0.4
	VILDA 50 mg bid	90	8.56	-0.79*	-0.49*	90	181.4	-13.5	-11.2					39.3	-0.3	+1.1*
	Placebo	94	8.40	-0.30		94	177.5	-2.5						25.5	-1.4	
Pi-Sunyer FX 2007 (24) ⁴ HbA _{1c} 7.5-10.0%	VILDA 50 mg qd	84	8.3	-0.5*	-0.5*	84	187.3	-9.0	-10.8						-0.4	+1.1*
	VILDA 50 mg bid	79	8.4	-0.7*	-0.7*	79	196.2	-21.6	-23.4*					30.4*	-0.0*	+1.4*
	Placebo	88	8.5	+0.0		88	192.6	+1.8						13.6	-1.4	
Del Prato S. 2011 (24) ⁵ HbA _{1c}	LINA 5 mg qd	333	8.0	-0.44	-0.69*	318	163.9	-8.5	-23.3*	67 [±]	258.0	-33.5	-58.4*	25.2*	0.0	
	Placebo	163	8.0	+0.25		149	165.7	14.9		24	243.7	+24.9		11.6	-0.3	
Barnett AH 2012 (18) ⁶ HbA _{1c} 7.0-10.0%	LINA 5 mg qd	147	8.11	-0.39	-0.60*	138	178.4	-13.3	-20.5*					23.5	-0.3	
	Placebo	73	8.06	+0.21		66	175.6	7.2						11.8	-1.4	

- Tratamiento: qd ("quaque die") una vez al día; bid ("bis in die") dos veces al día.
- n: Población de análisis: Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al

menos una medida durante el estudio; ±: Subgrupo seleccionado de pacientes.
- Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
- dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control).
- *: Significación estadística. ns: no significativo.

A.2) IDPP-4 frente a otros ADO en monoterapia

Las pruebas de la eficacia comparada entre los IDPP-4 y otros ADO en monoterapia son muy escasas. Sólo SITA y VILDA se ha enfrentado directamente a otros ADO.

SITA y VILDA han puesto de manifiesto una eficacia sobre el control de la HbA_{1c} ligeramente inferior a

MET, con diferencias entre tratamientos que incluso alcanzan la significación estadística y que en el caso de VILDA la definen como inferior a MET. En cuanto a los otros ADO, VILDA es el único que se ha enfrentado a ellos, comprobándose que su eficacia sobre el control de la HbA_{1c} no es inferior a la de un inhibidor de la alfa glucosidasa como Acarbosa (ACA); que es

similar a la de las TZD a corto y medio plazo, pero inferior en tratamientos de larga duración, y que cuando se compara con las SU éstas resultan más eficaces.

La GPA también se controló mejor con los ADO que se enfrentaron a SITA y VILDA, con diferencias favorables al comparador activo de hasta 27 mg/dL en tratamientos de larga duración. En esa misma línea, el porcentaje de pacientes con una HbA_{1c}<7% fue siempre muy similar, sin alcanzar diferencias significativas, pero más elevado en los grupos tratados con los comparadores activos. La GPP2h sólo se determinó en un ensayo y para un subgrupo seleccionado de pacientes¹⁰.

SITA 100 mg/24 h se enfrentó a una dosis de MET inferior a la máxima autorizada 1000 mg/12 h en un único ensayo en el que mostró un cambio en la HbA_{1c} desde el valor basal de -0,43% a las 24 semanas, que fue algo menor que el que se evidenció con MET que logró -0,57%, pero suficiente para demostrar que SITA no era inferior a MET⁷.

VILDA 50/12h completó su evaluación en monoterapia con cuatro ensayos de no-inferioridad frente a otros tantos ADO: MET 1000 mg/12 h^{8,9}, Glicacida (GLICA)< 320 mg/24 h¹⁰, Rosiglitazona (ROSI) 8 mg/24 h^{11,12} y ACA<200 mg/24 h¹³. La cuestión de la no-inferioridad de VILDA en la reducción de la HbA_{1c} desde los valores basales se resolvió favorablemente en el caso de ROSI, por muy poco, y ACA, pero no en el de MET y GLICA.

En el ensayo frente MET, VILDA alcanzó un cambio en los niveles de HbA_{1c} desde el inicio de -0,96% a las 52 semanas⁹, y conservó su eficacia en la extensión del tratamiento hasta las 104 semanas al mantener el cambio en -0,98%⁹, pero MET mejoró esos resultados con cambios de -1,44%⁶ y -1,49%⁷. En el ensayo frente a GLICA, la reducción de la HbA_{1c} fue 0,47% para VILDA por una superior de 0,61% para GLICA a las 104 semanas¹⁰. Y en el que se comparaba con ROSI, el descenso en la HbA_{1c} fue de 1,1% para VILDA y 1,3% para ROSI a las 52 semanas¹¹, y de 0,82% para VILDA y de 1,44% para ROSI en una extensión a 104 semanas del estudio¹². Por último, cuando se enfrentó a ACA (con población mayoritariamente asiática), la reducción media del valor basal de HbA_{1c} fue de 1,4% para VILDA y de 1,3% para ACA¹³.

En cuanto al resto de variables de eficacia sólo el cambio en la GPA y el % de "respondedores" se analizaron en todos los ensayos. El descenso de GPA logrado por SITA que menor que el de MET (11,5mg/dL para SITA por 19,4mg/dL para MET), pero la diferencia no alcanzó la significación estadística⁷. No sucedió lo mismo con VILDA, pues aunque consiguió reducciones significativas del valor de la GPA respecto al inicio, las alcanzadas por MET, GLICA y ROSI fueron significativamente mayores (diferencias VILDA-comparador de 17,1⁸, 20,2⁹, 9,5¹⁰, 18,0¹¹, 27,012 mg/dL), mientras que no pudo establecerse la no-inferioridad respecto a ACA¹³.

Tabla 3. Ensayos en Monoterapia: IDPP-4 frente COMPARADOR ACTIVO

Estudio (sem.) HbA _{1c} selcc	Intervención	%HbA _{1c}				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				% HbA _{1c} <7%	Peso Kg	
		n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif		Δ	dif
Ascher P. 2010 (24) ⁷ HbA _{1c} 6,5-9.0%	SITA 100 mg qd MET 1000 mg bid	455 [Ⓛ]	7.22	-0.43	+0.14 NI	446 [Ⓛ]	142.5	-11.5	+8.0					69	-0.6	NC
		439	7.25	-0.57		435	142.1	-19.4						76	-1.9*	
Schweizer A 2007 (52) ⁸ HbA _{1c} 7,5-11.0%	VILDA 50 mg bid MET 1000 mg bid	511	8.71	-0.96*	+0.48 nNI	511	189.0	-16.6	+17.1					35	+0.3	
		249	8.75	-1.44*		249	189.0	-33.5						45	-1.9*	
Göke B 2008 (104) ⁹ Ext Schweizer 2007	VILDA 50 mg bid MET 1000 mg bid	243	8.43	-0.98*	+0.51 nNI	251	173.6	-5.0	+20.2					-	+0.5	
		136	8.78	-1.49*		140	183.0	-25.2						-	-2.5	
Foley JE 2009 (104) ¹⁰ HbA _{1c} 7,5-11.0%	VILDA 50 mg bid GLICA hasta 320/d	409 [Ⓛ]	8.53	-0.47	+0.13 nNI	409 [Ⓛ]	190.9	-3.4	+9.5	24 [Ⓛ]	15.26	-1.29	+0.8		+0.8	+0.85*
		409	8.70	-0.61		409	193.4	-13.0		20	16.99	-2.09			+1.6	
Rosenstock J 2007 (24) ¹¹ HbA _{1c} 7,5-11.0%	VILDA 50 mg bid ROSI 8 mg qd	459	8.7	-1.1*	+0.2 NI	459	185.4	-23.4	+18.0					-	-0.3	
		238	8.7	-1.3*		238	185.4	-41.4						-	+1.6	
Rosenstock J 2009 (104) ¹² Ext Rosenstock 2007	VILDA 50 mg bid ROSI 8 mg qd	295	8.60	-0.82	+0.62*	295	177.3	-2.9	+27.0*						-0.0	-4.7*
		161	8.69	-1.44		161	177.7	-29.9							+4.7	
Pan C. 2008 (24) ¹³ HbA _{1c} 7,5-11.0%	VILDA 50 mg bid ACAR hasta 300mg tid	431	8.6	-1.4	+0.1 NI		181.9	-21.6	+5.4 nNI					46.4	-0.4	+1.3*
		216	8.6	-1.3			181.9	-27.0						47.0	-1.7	

- Tratamiento: d: al día; qd ("cuando die") una vez al día; bid ("bis in die") dos veces al día; tid ("ter in die") tres veces al día.
- n: Población de análisis: Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al menos una medida durante el estudio. Ⓛ: Análisis por protocolo. Ⓛ: Subgrupo seleccionado de pacientes.

- Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
- Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)
- *: Significación estadística. ns: no significativo.
- NI: no inferior; nNI; no, no inferior

B) IDPP-4 EN DOBLE TERAPIA COMBINADA ORAL

Cuando la dieta y el ejercicio junto a un tratamiento con MET, con una SU o con una TZD no proporcionan un control glucémico adecuado, SITA, VILDA y SAXA están autorizados para su empleo junto a cada uno de dichos ADO. LINA, por su parte, sólo está indicada en terapia doble combinada oral con MET.

B.1) IDPP-4 añadidos a MET

MET actúa mejorando la sensibilidad de los tejidos a la insulina y disminuyendo la secreción hepática de glucosa. Constituye la primera opción terapéutica en la mayoría de los pacientes con DM2 candidatos a un tratamiento farmacológico. Pero con el tiempo, el aumento de la resistencia a la insulina y el deterioro de la función de las células B pancreáticas, lleva a la

necesidad de complementar su acción asociando otros tratamientos antidiabéticos.

En este punto, los IDPP-4, con un mecanismo de acción complementario y dependiente de glucosa, pueden contribuir a mantener o mejorar el control glucémico de MET o pueden constituir una alternativa a las opciones terapéuticas existentes y consolidadas (SU y TZD). Y con este objetivo, la combinación de un IDPP-4 y MET se han enfrentado tanto a PLA como a comparadores activos como SU y TZD.

B.1.1) IDPP-4 frente a PLA añadidos a MET

Frente a PLA, los IDPP-4 han demostrado unos beneficios sobre el control glucémico clínicamente significativos. Los descensos en las distintas variables de eficacia alcanzados por los IDPP-4 fueron significativamente mayores que los logrados por PLA (de 0,65 a 1,10% en la HbA_{1c}, de 23 a 30mg/dL en la GPA y de

41 a 50 mg/dL en la GPP2h), mientras que el porcentaje de pacientes "respondedores" con el tratamiento IDPP-4 duplicó fácilmente a de PLA.

El potencial de SITA 100 mg/24 para complementar un tratamiento previo e ineficaz de MET se evaluó frente PLA en tres ensayos¹⁴⁻¹⁶. En dos de ellos, la incorporación de SITA a una dosis estable de MET ≥ 1500 mg/24 h (SITA+MET) logró cambios significativos en la HbA1c desde su valor inicial de -0,67% a las 24 semanas¹⁴ y de -1,00% a las 30 semanas [el valor basal medio de HbA1c en este último ensayo fue muy elevado (9,2%)]¹⁵, que fueron significativamente mayores que los alcanzados por la combinación de PLA+MET. En el tercer ensayo, junto a PLA+MET, se incluyó un segundo brazo de control con ROSI 8 mg/24 h+MET. En este ensayo de 18 semanas la combinación SITA+MET alcanzó un descenso de la HbA1c respecto al nivel basal de -0,73%, que fue significativamente mayor que el mostrado por PLA+MET [la diferencia (SITA-PLA) en el cambio de HbA1c fue -0,51%], y no se alejó mucho del logrado por ROSI+MET, que fue -0,76%¹⁶.

La incorporación de VILDA (50 mg/24 h y 50 mg/12 h) o de PLA a un tratamiento previo con una dosis estable de MET ≥ 1500 mg/24 h, se estudió en un único ensayo de 24 semanas¹⁷. La asociación de VILDA a MET redujo significativamente los niveles de HbA1c respecto al valor de inicio. El cambio fue -0,51% y -0,88%, según la dosis administrada, con una eficacia sobre dicho parámetro significativamente mayor que PLA+MET. La diferencia entre tratamientos (VILDA-PLA) en el cambio medio de HbA1c para cada dosis fue -0,73% y -1,01%¹⁷.

SAXA (2,5 mg/24 h y 5 mg/24 h) y PLA suplementaron un tratamiento con MET 1500-2550 mg/24 h en un ensayo de 24 semanas¹⁸. La combinación SAXA+MET demostró ser significativamente más efectiva que PLA+MET, con unas reducciones de la HbA1c respecto al valor basal de 0,59% y 0,69% -según la dosis de VILDA- y unas diferencias entre tratamientos en el cambio desde el inicio (SAXA-PLA) de -0,73% y -0,83%¹⁸.

Finalmente, en pacientes con un control glucémico deficiente con MET ≥ 1500 mg/24 h, LINA 5 mg/24 h se examinó frente a PLA un ensayo de 24 semanas de duración¹⁹. LINA+MET consiguió un cambio desde el inicio en la HbA1c muy escaso de -0,49%, aunque suficiente para mostrar una mejora significativamente

mayor que PLA+MET, con una diferencia en el cambio medio de la HbA1c entre los grupos de estudio (LINA-PLA) de -0,64%¹⁹.

Los cambios en la GPA favorecieron estadísticamente a los IDPP-4 frente PLA en todos los ensayos en combinación con MET.

Así, SITA+MET alcanzaron unas diferencias con PLA clínicamente relevantes en el cambio de la GPA desde el inicio, que fueron algo mayores en dos de los ensayos [diferencias entre tratamientos (SITA-PLA) de -25,4¹⁴ y -25,2 mg/dL¹⁵], en comparación con el tercero (diferencia -17,8 mg/dL)¹⁶.

Los resultados sobre la GPA de VILDA 50 mg/24 h fueron modestísimos, mientras que los de VILDA 50 mg/12 h se situaron en el mismo orden de cantidad que el resto de IDPP-4¹⁷. No obstante, las diferencias con PLA (VILDA-PLA) alcanzaron la significación estadística en ambos casos y además alcanzaron un valor numérico elevado (-14,4 y -30,6 mg/dL, para la dosis de 50 mg/24 h y 50 mg/12 h respectivamente), aunque con la particularidad de que en el grupo PLA se observó un ascenso del valor de la GPA más elevado que en otros ensayos (12,6 mg/dL)¹⁷.

SAXA 2,5 y 5 mg/24 h combinadas con MET lograron reducir la GPA en 14,3 y 22,0 mg/dL, mientras que con PLA+MET se produjo un crecimiento de 1,2 mg/dL, de forma que las mejoras desde la condición basal en la GPA fueron significativas mayores con SAXA+MET con una diferencia entre tratamientos favorables a SAXA (SAXA-PLA) de -15,6 y -23,3mg/dL¹⁸.

Y LINA también consiguió una reducción significativamente mayor que PLA de la GPA con una diferencia entre tratamientos (LINA-PLA) de -21,6 mg/dL, tras conseguir reducir la GPA desde el inicio 10,8 mg/dL¹⁹.

La eficacia de la combinación de un IDPP-4+MET sobre la GPP2h se sustenta en los tres ensayos de SITA¹⁴⁻¹⁶ y en el de SAXA¹⁸. SITA y SAXA consiguieron descensos desde el inicio en dicho parámetro entre 58-67 mg/dL y diferencias significativas con PLA entre 54-40 mg/dL^{14,15,18}. La magnitud de dichos cambios y diferencias fue sensiblemente menor en el ensayo de SITA en el que se incluyó un brazo de ROSI (-35,4 para el descenso y -30,5 mg/dL para la diferencia con PLA)¹⁶. Tanto en el caso de VILDA como en el de LINA, el análisis de los resultados de eficacia sobre la GPP2h se realizó sobre un subgrupo escogido de pacientes^{17,19}.

Tabla 4. Ensayos en Doble Terapia Combinada Oral: IDPP-4 añadidos a METFORMINA frente PLACEBO

Estudio (sem.)	Tratamiento		%HbA1c			GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				% HbA1c<7%		Peso Kg	
	Base	Intervención	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	Δ	dif	
Charbonnel B. 2006 (24) ¹⁴ HbA1c 7-10%		SITA 100 mg qd	453	7.96	-0.67	-0.65*	454	169.2	-16.4	-25.4*	387	273.8	-61.2	-50.5*	47.0*	-0.6	ns
		Placebo	224	8.03	-0.02		226	172.8	+9.1		182	272.0	-10.8		18.3	-0.7	
Raz I 2008 (18) ¹⁵ HbA1c 8-11%		SITA 100 mg qd	95	9.2	-1.00	-1.02*	95	198	-32.4	-25.2*	79		-67.6	-54.1*	14*		
		Placebo	92	9.1	+0.02		92	202	-7.2		74		-13.5		3		
Scott R. 2008 (18) ¹⁶ HbA1c 7.0-11.0%	MET ≥ 1500 mg/d	SITA 100 mg qd	92	7.8	-0.73	-0.51*	-	157	-11.7	-17.8*		222	-35.4	-30.5*	55*	-0.4	
		ROSI 8mg/d	87	7.7	-0.79		-	157	-24.5	-30.6		224	-51.3	-46.4	63	+1.5	
		Placebo	89	7.7	-0.22		-	160	+6.1			220	-4.9		38	-0.8	
Bosi E 2007 (24) ¹⁷ HbA1c: 7,5-11%		VILDA 50 mg qd	143	8.38	-0.51	-0.73*	143	174.7	NC	-14.4*	↓	248.6		-34.2	nc	-0.4	
		VILDA 50 mg bid	143	8.38	-0.88	-1.10*	143	178.2	NC	-30.6*		243.2		-41.4	nc	+0.2	+1.2*
		Placebo	130	8.30	+0.23		130	181.8	+12.6			235.9				-1.0	
DeFronzo RT 2009 (24) ¹⁸ HbA1c 7.0-10.0%	MET 1500-2550 mg/d	SAX 2,5 mg qd	186	8.08	-0.59	-0.73*	188	173.6	-14.3	-15.6*	155	294	-61.5	-43.5*	37.1*	-1.4	
		SAX 5 mg qd	186	8.07	-0.69	-0.83*	187	179.0	-22.0	-23.3*	155	296	-58.2	-40.3*	43.5*	-0.9	
		Placebo	175	8.06	+0.13		176	175.0	1.2		135	295	-18.0		16.6	-0.9	
Taskinen MR 2011 (24) ¹⁹ HbA1c 7.0-10.0%	MET ≥ 1500 mg/d	LIN 5 mg qd	513	8.1	-0.49	-0.64*	495	169.3	-10.8	-21.6*	78↓	270.2	-48.6	-66.6*	26*	-0.4	+0.04
		Placebo	175	8.0	+0.15		159	163.9	10.8		21	272.0	+18.0		9	-0.5	

- Tratamiento: d: al día; qd ("cuaque die"): una vez al día; bid ("bis in die"): dos veces al día.
- n: Población de análisis: Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al menos una medida durante el estudio; ↓: Subgrupo seleccionado de pacientes.

- Δ : Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
- Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)

*: Significación estadística. ns: no significativo.

B.1.2) IDPP-4 frente a otros ADO añadidos a MET

El paso siguiente en el tratamiento oral de los pacientes incapaces de lograr un control glucémico adecuado con MET, es la incorporación de otros ADO. La opción más extendida hasta la fecha con resultados positivos en cuanto a la eficacia de la intervención ha sido la de añadir una SU, o también TZD, cuyos beneficios son aún mejores en este aspecto. Sin embargo, ambas opciones comportan una serie de problemas de seguridad (incremento del peso, del riesgo de hipoglucemias y de problemas cardiovasculares o edemas).

Los IDPP-4 suponen una nueva opción de tratamiento combinado con MET para tratar de lograr el control glucémico de los pacientes y una oportunidad con la que intentar evitar los problemas de seguridad de las alternativas orales tradicionales.

La comparación directa de los IDPP-4 con distintas SU ha procurado unos resultados muy similares en la eficacia sobre el control glucémico entre ambos grupos de medicamentos. Las diferencias en las distintas variables analizadas han favorecido a las SU en la mayoría de los ensayos, pero a pesar de eso, se ha podido demostrar que los IDPP-4 no son inferiores a las SU en el control de la HbA1c, y que las diferencias en los cambios en la GPA o el % de "respondedores", no alcanzan la significación estadística (en este punto se debe hacer notar que las SU se emplearon en dosis inferiores a la máxima autorizada en la mayoría de los ensayos).

No disponemos de tantas pruebas comparativas entre los IDPP-4 y las TZD, y las que hay (sólo frente a VILDA) nos muestran que los IDPP-4 no son inferiores a las TZD en el control de la variable principal HbA1c, pero que en otras variables de control la cosa cambia, puesto que las diferencias observadas entre tratamientos son favorables a la TZD de forma significativa en el % de pacientes "respondedores" y alcanzan a describir a los IDPP-4 como inferiores a las SU en el control de la GPA.

SITA 100 mg/24 h se comparó en dos ensayos con otras tantas SU -Glipizida (GLIP 5-20 mg/24 h) y Glimpirida (GLIM \leq 6 mg/24 h)-, suplementando una dosis estable de MET \geq 1500 mg/24 h^{20,22}. En ambos estudios se confirmó la no-inferioridad de SITA+MET frente a GLIP+MET^{20,21} y GLIM+MET²² en el cambio los valores de HbA1c respecto a inicio. Así, en el primer ensayo, las dos combinaciones alcanzaron un cambio significativo en la HbA1c de -0,67% en una evaluación intermedia a las 52 semanas [la diferencia entre tratamientos (SITA-GLIP) fue -0,01%]²⁰. Esa eficacia se mantuvo en ambos grupos en el análisis final de los resultados a las 104 semanas, aunque se puso de manifiesto una ligera pérdida de la misma que, en cualquier caso, fue inferior en el grupo de SITA (cambio a las 104 semanas de -0,54% para SITA+MET por -0,51 para GLIP+MET)²¹. En el segundo ensayo, la reducción de la HbA1c conseguida por SITA+MET a las 30 semanas fue 0,47%, algo más baja que GLIM+MET, que fue 0,54% (la diferencia entre tratamientos fue sólo de 0,07%)²².

La facultad de **VILDA** 50 mg/12 h para completar eficazmente un tratamiento previo MET \geq 1500 mg/24 h se evaluó en tres estudios en los que se buscó la no inferioridad de VILDA frente a tres ADO: Pioglitazona (PIO) 30 mg/24 h^{23,24}, GLIM \leq 6 mg/24 h^{25,26} y GLICA 80-320mg/24h²⁷. El primero contó con un análisis intermedio a las 24 semanas que puso de manifiesto que VILDA+MET, con un descenso de la HbA1c respecto al valor inicial de 0,88%, no era inferior a PIO+MET, que consiguió una disminución de 0,98%²³. La evaluación final de sus resultados a las 52 semanas evidenció el mantenimiento de la eficacia a largo plazo de ambas

combinaciones, pero también un empeoramiento de su capacidad para controlar la HbA1c, que de nuevo fue numéricamente inferior para el caso de la asociación con el IDPP-4 (el descenso de la HbA1c desde el inicio fue de 0,58% para VILDA+MET por -0,64% para PIO+MET²⁴). En el segundo estudio se confirmó la no inferioridad de VILDA+MET respecto a dosis medias de GLIM y MET a las 52 semanas²⁵. Ambos grupos de tratamiento lograron descensos modestos de la HbA1c de 0,44% y 0,53%, respectivamente (los pacientes contaban con un valor basal medio inicial de HbA1c sensiblemente más bajo que el de los ensayos anteriores)²⁵. Este estudio también contó con una fase de extensión hasta las 104 semanas, que volvió a demostrar el declive de la eficacia de los tratamientos hasta situar los cambios en -0,06% para la combinación de VILDA por -0,14% para la de GLIM²⁶. En el tercer ensayo, VILDA+MET, con un descenso de la HbA1c de 0,81%, demostró que no era inferior a GLICA+MET cuya reducción fue 0,85% a las 52 semanas²⁷.

SAXA 5 mg/24 h también confirmó su no inferioridad frente a una SU, GLIP, en dosis ajustada hasta 20 mg/24 h, añadidas ambas una dosis estable de MET \geq 1500 mg/24 h durante 52 semanas²⁸. SAXA+MET logró un descenso de la HbA1c inicial de 0,74%, por otro de 0,70% del grupo tratado con GLIP+MET²⁸.

Por último, un ensayo de no inferioridad para valorar la eficacia a largo plazo (104 semanas) de **LINA**, examinó la incorporación de LINA 5 mg/24 h o GLIM (dosis bajas-medias <4 mg/24 h) a un tratamiento estable de MET \geq 1500 mg/24 h²⁹. Ambos grupos de tratamiento mostraron una eficacia muy limitada sobre el control de la HbA1c a largo plazo, al alcanzar diferencias sobre su valor inicial de sólo -0,16% para el grupo de LINA y -0,36% para el de GLIM. La diferencia entre tratamientos favoreció al comparador activo como en los ensayos anteriores, pero en este caso en mayor medida. A pesar de ello se cumplió el criterio de no-inferioridad, que se había establecido en una diferencia <0,35% (la diferencia entre los grupos (LINA-GLIM) fue 0,20% favorable a GLIM)²⁹.

SITA y GLIP procuraron un descenso de la GPA a las 52 semanas de 10,1 y 7,6 mg/dL, respectivamente, cuando se combinaron con MET. La pequeña diferencia entre tratamientos favorables al IDPP-4 se demostró además estadísticamente significativa²⁰. La eficacia de ambas combinaciones aumentó a las 104 semanas, y aunque siguió siendo mayor la de SITA+MET, en esta ocasión las diferencias ya no fueron significativas²¹. Estos resultados no se repitieron en el enfrentamiento entre SITA y GLIM, puesto que la diferencia favoreció numéricamente en este caso a la combinación de la SU+MET (descensos de 14,4 por 18,0 mg/dL para SITA y GLIM, respectivamente)²².

VILDA+MET procuró un descenso de la GPA numéricamente menor que la de las distintas combinaciones de SU+MET a las que se enfrentó (GLIP y GLIM), aunque las diferencias entre tratamientos no fueron significativas^{25,26}, e incluso alcanzaron para demostrar la no inferioridad respecto a la combinación GLICA+MET²⁷. No ocurrió lo mismo respecto a la combinación PIO+MET, pues las diferencias favorecieron notablemente a la combinación del comparador activo hasta el punto de justificar la inferioridad de la combinación VILDA+MET en el control de la GPA a las 24 semanas²³.

SAXA y GLIP lograron unos beneficios muy escasos sobre el control de la GPA complementando un tratamiento con MET y en la línea de la mayoría de ensayos frente a control activo, el descenso del IDPP-4+MET

(9 mg/dL) fue numéricamente menor que el alcanzado por el control (16 mg/dL), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística²⁶. LINA+MET y GLIM+MET alcanzaron una eficacia muy

modesta sobre el control de la GPA a largo plazo (descenso de 2,3 mg/dL y 8,7 mg/dL, respectivamente), con diferencias entre tratamientos que no alcanzaron la significación estadística, aunque la SU procurara un mayor descenso²⁹.

Tabla 5. Ensayos en Doble Terapia Combinada Oral: IDPP-4 añadidos a METFORMINA frente COMPARADOR ACTIVO

Estudio (sem.)	Tratamiento		%HbA1c				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				% HbA1c<7%	Peso Kg	
	Base	Intervención	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif		Δ	dif
HbA1c selcc																	
Nauck MA 2007 (52) ²⁰		SITA 100 mg qd	382	7.48	-0.67	-0.01 NI	382	157.5	-10.1	-2.5*					63	-1.5	-2.5
HbA1c 6,5-10.0%		GLIP 5-20 mg/d(10,3)	411	7.52	-0.67		411	159.1	-7.6						59	+1.1	
Seck T. 2010 (104) ²¹		SITA 100 mg qd	248	7.30	-0.54	-0.03	249	151.2	-19.8	-1.8					63	-1.6	
Ext. Nauck 2007		GLIP 5-20 mg/d(9,2)	256	7.31	-0.51		251	153.0	-18.0						59	+0.7	
Arechavaleta R 2011 (30) ²²		SITA 100 mg qd	443	7.48	-0.47	+0.07 NI	446	142.2	-14.4	+3.6					52	-0.8	-2.0
HbA1c 6,5-9.0%		GLIM ≤6mg/d	436	7.49	-0.54		444	144.0	-18.0						60	+1.2	
Bolli G 2008 (24) ²³		VILDA 50 mg bid	264	8.41	-0.88	+0.10 NI	264	197.2	-24.3	+13.0 nNI					27*	+0.3	-1.6*
HbA1c 7,5-11.0%		PIO 30 mg/d	246	8.40	-0.98		246	197.7	-36.2						36	+1.9	
Bolli G 2009 (52) ²⁴		VILDA 50 mg bid	293	8.44	-0.58	-	293	196.1	-17.7	-						+0.2	-
Ext Bolli 2008		PIO 30 mg/d	277	8.43	-0.64		276	198.8	-29.5							+2.6	
Ferrannini E 2009 (52) ²⁵	MET ≥1500 mg/d	VILDA 50 mg bid	1118	7.32	-0.44	+0.09 NI	NC	NC	-18.9	ns					54.1	-0.2	-1.8*
HbA1c 6,5-8.5%		GLIM ≤6 mg/d(4,5)	1072	7.32	-0.53		NC	NC	-20.5						55.5	+1.6	
Matthews DR 2010 (104) ²⁶		VILDA 50 mg bid	1080	7.32	-0.06	+0.08 NI	1048	164.3	-9.0	ns					36.9	-0.3	-1.5*
Ext Ferrannini 2009		GLIM ≤6 mg/d(4,6)	1008	7.32	-0.14		1009	165.0	-12.6						38.3	+1.2	
Filozof C 2010 (52) ²⁷		VILDA 50 mg bid	513	8.5	-0.81	NI		194.6	-23.6	NI						+0.1	-1.3*
HbA1c 7,5-11.0%		GLICA 80-320 mg/d	494	8.5	-0.85			191.0	-27.4							+1.4	
Göke B 2010 (52) ²⁸		SAXA 5 mg qd	428	7.46	-0.74	+0.06 NI	420	162	-9	+6 ns	18 ⁻	285	-49	-21	35.9	-1.1	-2.2*
HbA1c 6,5-10.0%		GLIP 5-20 mg/d	430	7.53	-0.80		420	161	-16		17	280	-28		34.3	+1.1	
Gallwitz B 2012 (104) ²⁹		LINA 5 mg qd	764	7.69	-0.16	+0.20 NI	740	164.5	-2.3	+6.4	212 ⁻		-28.5	-9.7	30	-1.39	-2.68
HbA1c 6,5-10.0%		GLIM ≤4mg/d	755	7.69	-0.36		735	166.1	-8.7		222		-18.7		35	+1.29	

- Tratamiento: d: al día; qd ("cuando que"): una vez al día; bid ("bis in die"): dos veces al día.
 - n: Población de análisis. Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al menos una medida durante el estudio; ^l: Análisis por protocolo; ⁻: Subgrupo seleccionado de pacientes.

- Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
 - Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)
 - *: Significación estadística. ns: no significativo
 NI: no inferior; nNI: no, no inferior

B.2) IDPP-4 añadidos a SU

Las SU, con una larga experiencia de uso y un coste muy reducido, han sido la primera opción para el tratamiento en monoterapia de pacientes que no pueden tomar MET, e incluso se propusieron durante mucho tiempo como tratamiento de primera elección en el caso de pacientes no obesos.

El declive en el tiempo de su acción hipoglucemiante ha justificado el uso combinado de las SU con otros ADO. En esas circunstancias SITA, VILDA y SAXA son los IDPP-4 autorizados para dicha estrategia de tratamiento oral.

SITA y VILDA cuentan con la indicación de uso junto a una monoterapia inicial de SU, a partir de una serie limitada de ensayos frente PLA en los que se han añadido a GLIM. SAXA, por su parte, también se puede emplear junto a una SU, a partir de los resultados de un ensayo con un diseño peculiar, en el que el IDPP-4 se unió a una dosis inferior a la máxima autorizada de Glibenclamida (GLIB) y se comparó con esa SU pero ajustada a su dosis máxima autorizada.

Los IDPP-4 asociados a un tratamiento con SU han conseguido un control glucémico discreto. La reducción de la HbA1c alcanzada por los IDPP-4 fue significativamente mayor que PLA en todos los enfrentamientos, con una diferencia en el cambio de la HbA1c entre tratamientos que osciló de 0,57% y 0,75%. También se alcanzaron diferencias significativas entre los IDPP-4 y PLA en los cambios de la GPP2h, cuando éste parámetro se analizó. Sin embargo, las combinaciones de IDPP-4+SU sólo alcanzaron a reducir el valor inicial de la GPA un máximo de 9,7mg/dL, aunque con diferencias significativas con PLA en el caso de SITA y SAXA. Por último, el porcentaje de pacien-

tes "respondedores" en los grupos tratados con los IDPP-4 fue el doble que el de los grupos tratados con PLA, pero se quedó en un máximo del 23%.

SITA 100 mg/24 h procuró una reducción escasa de la HbA1c de 0,30%, cuando se asoció a un tratamiento previo con GLIM 4 mg-8 mg/24 h durante 24 semanas (también completó un tratamiento con GLIM+MET, cuyos resultados veremos más adelante)³⁰. Ese descenso fue significativamente mayor que el del grupo control PLA+GLIM [la diferencia entre tratamientos (SITA-PLA) fue -0,57%]³⁰.

VILDA también mejoró significativamente el control de la HbA1c, con un cambio en la misma desde la condición basal de -0,58%, en un enfrentamiento con PLA durante 24 semanas, en el que ambos se añadieron a una dosis estable de GLIM de 4 mg/24 h. La diferencia entre tratamientos puso de manifiesto un beneficio adicional sobre la HbA1c del IDPP-4 respecto a PLA de -0,64%³¹.

SAXA 2,5 mg/24 h y 5 mg/24 h se añadieron a una dosis fija de GLIB de 7,5 mg/24 h (dosis intermedia) y su eficacia se controló con PLA y una dosis inicial GLIB de 10mg/24h (2,5 mg de forma ciega y 7,5 mg en abierto) que se fue ajustando hasta un máximo de 15 mg/24 h (7,5 mg de forma ciega y 7,5 mg en abierto)^{32,33}. La combinación SAXA+GLIB procuró un descenso de la HbA1c significativamente mayor que el grupo control (PLA+GLIB titulada hasta 15 mg/24 h) a las 24 semanas, con una diferencia entre tratamientos en el cambio desde el inicio de la HbA1c (SAXA-PLA) de -0,62% y -0,72% para cada dosis de SAXA³². Esta eficacia se perdió con el tiempo, puesto que los niveles de HbA1c retornaron a su nivel inicial (o incluso empeoraron) a las 76 semanas, aunque las diferencias con el grupo control se mantuvieron³³.

La mejora en el control de la GPA con la incorporación de SITA al tratamiento con GLIM fue muy limitada. Sólo descendió 0,88 mg/dL, aunque fue significativamente mayor que con PLA+GLIM. La diferencia entre tratamientos en el cambio medio de la GPA desde el inicio (SITA-PLA) fue -19,3mg/d³⁰.

SAXA+GLIB logró un descenso de los niveles de GPA a las 24 semanas de 7,1 y 9,7 mg/dL, según la dosis de SAXA, que fue significativamente mayor que PLA+GLIB titulada hasta 15 mg/24 h³². Como ocurriría con la HbA1c, la eficacia sobre el control de la GPA se perdió a las 76 semanas, aunque en esta ocasión dicha pérdida fue aún mayor que la experimentada por el grupo control, particularmente en el grupo que recibió SAXA 5 mg/24 h³³.

VILDA+GLIM también consiguieron un descenso de la GPA muy escaso (-5,5 mg/dL), que aunque fue numéricamente mayor que el de PLA+GLIM, la diferencia entre tratamientos no alcanzó la significación estadística³¹.

SITA redujo significativamente la GPP2h desde el inicio en 24,4 mg/dL, con una diferencia entre los grupos (SITA-PLA) de -35,1 mg/dL³⁰. SAXA se comportó de una manera muy similar, llegando a reducir la GPP2h en 31 y 34 mg/dL, según la dosis de SAXA a las 24 semanas³² y, además, como pasó con la HbA1c manteniendo las diferencias con el grupo PLA a las 76 semanas, aunque con una eficacia inferior (cambios de -19 y -10 mg/dL)³³.

Tabla 6. Ensayos en Doble Terapia Combinada Oral: IDPP-4 añadidos a SULFONILUREAS

Estudio (sem.)	Tratamiento		%HbA1c				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				%	Peso Kg	
	Base	Intervención	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif		HbA1c<7%	Δ
Hermansen K 2007 (24) ³⁰ HbA1c 7,5-10,5%	GLIM 4-8mg/d	SITA 100 mg qd	102	8.41	-0.30	-0.57*	104	183	-0.88	-19.3*	38	280	-24.4	-35.1*	10.8	+1.1	+1.1*
		Placebo	103	8.46	+0.27		104	185	+18.4		28	289	+10.7		8.7	+0.0	
Garber AJ 2008 (24) ³¹ HbA1c 7,5-11,0%	GLIM 4mg/d	VILDA 50 mg qd	132	8.53	-0.58	-0.64*	132	189.1	-5.4	-9.0ns					21.2	-0.1	ns
		Placebo	144	8.53	+0.07		144	185.5	+3.6						12.0	-0.4	
Chacra AR 2009 (24) ³² HbA1c 7,5-10.0%	GLIB 7,5mg/d	SAXA 2,5 mg qd	246	8.36	-0.54	-0.63*	247	170.1	-7.1	*	195	≈310	-31	*	22.4*	+0.7	*
		SAXA 5 mg qd	250	7.49	-0.64	-0.75*	252	175.0	-9.7	*	202	≈310	-34	*	22.8*	+0.8	*
		Placebo+GLIB 2,5-7,5	264	8.44	+0.08		264	174.4	+0.7		206	≈	+8		9.1	+0.3	
Chacra AR 2011 (76) ³³ Ext. Chacra 2009	GLIB 7,5mg/d	SAXA 2,5 mg qd	246	8.36	+0.11	-0.59	247	170.1	+1.2	-3.0	179	303.0	-19	-38	11.0	+0.8	
		SAXA 5 mg qd	250	7.49	+0.02	-0.67	252	175.0	+7.9	+3.7	182	307.5	-20	-39	9.6	+1.0	
		Placebo+GLIB 2,5-7,5	264	8.44	+0.69		264	174.4	+4.2		165	315.3	+19		5.3	+0.3	

- Tratamiento: d: al día; qd ("cuaque die") una vez al día.
- n: Población de análisis. Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al menos una medida durante el estudio. -: Subgrupo seleccionado de pacientes.

- Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
- Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)
- *: Significación estadística. ns: no significativo.

B.3) IDPP-4 añadidos a TZD

Los IDPP-4 se han estudiado junto a un tratamiento previo con TZD en una serie de ensayos que pretendía buscar soluciones a la pérdida de eficacia de los tratamientos con el paso del tiempo, aprovechando los beneficios que cabría esperar de la complementariedad de sus mecanismos de acción: secretagogos de insulina, los primeros, y sensibilizadores de la acción de la insulina, los segundos.

SITA, VILDA y SAXA pueden emplearse junto a una TZD. Cuando eso sucede, han conseguido reducir la HbA1c hasta en un 1%, con diferencias significativas siempre respecto a PLA que llegaron hasta el 0,89%. En consonancia con estas mejoras, la GPA se redujo significativamente frente PLA entre 12-18mg/dL con los IDPP-4 autorizados, salvo en el caso de VILDA que como ya ocurría cuando se añadió a MET y a SU logró un descenso de la GPA numéricamente superior a PLA, pero con diferencias que no alcanzaron la significación estadística. La GPP2h también decreció significativamente frente a PLA en todos los ensayos, mientras que el % de "respondedores" fue significativamente mayor al registrado en los grupos PLA.

La evaluación de la eficacia de la incorporación de SITA a un tratamiento con TZD se efectuó en dos ensayos^{34,35}. En el ensayo principal, SITA 100 mg/24 h o PLA se añadieron a un tratamiento previo con PIO 30 o 45 mg/24 h durante 24 semanas³⁴. La HbA1c en el grupo SITA+PIO descendió 0,85%, mientras que en el grupo PLA+PIO creció 0,15%, lo que generó un margen entre tratamientos -0,70%³⁴. El segundo ensayo enfrentó a la combinación SITA+PIO con MET+PIO en un ensayo de no inferioridad. Sin embargo, no recogemos sus resultados puesto que su diseño limita mucho su aplicabili-

dad práctica, al emplear dosis de PIO diferentes en cada grupo (30 mg/24 en el grupo con SITA por 45 mg/24 h en el de MET), y además, utilizar una la dosis de MET muy inferior a la máxima tolerada (850 mg/12 h)³⁵.

VILDA, en dosis de 50 mg/24 h y 50 mg/12 h, complementó un tratamiento previo con PIO 45 mg/24 h enfrentándose a PLA en un ensayo de 24 semanas³⁶, y logrando unos descensos de la HbA1c para cada dosis de 0,76% y 0,97%, que fueron significativamente mayores que el alcanzado por PLA+PIO, que se quedó en -0,30%.

SAXA se valoró frente a PLA tras incorporarlos a un tratamiento ineficaz con distintas TZD (PIO de 30 a 45 mg/24 h y ROSI de 4 a 8 mg/24 h). El ensayo fue de 24 semanas y tuvo un fase de extensión de 52 más, hasta completar 76 semanas de tratamiento^{37,38}. A las 24 semanas, SAXA 2,5 y 5 mg/24 h combinada con TZD alcanzó un cambio significativo de la HbA1c desde inicio de -0,66% y -0,94%, respectivamente, que fue significativamente mayor que el alcanzado con PLA+TZD (diferencia entre tratamientos (SAXA-PLA) de -0,36%, para SAXA 2,5 y de -0,66% para SAXA 5)³⁷. A las 76 semanas, los beneficios de SAXA+TZD a largo plazo se mantuvieron puesto que los cambios en la HbA1c fueron -0,59%, -1,09% y -0,20% para SAXA 2,5, 5 y PLA, respectivamente, siendo ambas dosis de SAXA significativamente más eficaces que PLA (diferencia entre tratamientos respectiva de -0,39% y -0,89%)³⁸.

SITA y SAXA lograron descensos significativos de la GPA a las 24 semanas de tratamiento cuando completaron un tratamiento con TZD, alcanzando diferencias entre tratamientos (IDPP-4-PLA) de -17,7 mg/dL para SITA³⁴ y de -11,6 y -14,5 mg/dL para SAXA 2,5 y 5 mg/24 h³⁷. En el caso de SAXA esa eficacia se mantuvo hasta las 76 semanas aunque atenuada, pues la diferencia entre tratamientos sólo fue significativa para

SAXA 5 mg/24 h y alcanzó -17,0 mg/dL³⁸. En el caso del tratamiento combinado de VILDA+PIO, su eficacia sobre el control de la GPA se mostró de nuevo modesta, con unas diferencias con el grupo PLA+PIO que no alcanzaron la significación estadística³⁶. Los resultados de VILDA y SAXA sobre la GPP2h demostraron la superioridad de los IDPP-4 sobre PLA. VILDA logró descender la GPP2h desde el valor de inicio 34,2 y 46,8 mg/dL (para cada una de las dosis

que se ensayaron)³⁶. Mientras SAXA alcanzó una rebaja de -54,1 y -72,1 mg/dL a las 24 semanas (para 2,5 mg/24 h y 5 mg/24 h, respectivamente)³⁷ y de 53,0 y 75,0 mg/dL en el ensayo de 76 semanas³⁸. Las diferencias entre tratamientos (IDPP-4-PLA) favorecieron de forma significativa a VILDA³⁶ y SAXA, aunque en el caso de SAXA sólo en el ensayo de 24 semanas³⁷ y no así en el de 76³⁸.

Tabla 7. Ensayos en Doble Terapia Combinada Oral: IDPP-4 añadidos a TIAZOLIDINDIONAS

Estudio (sem.)	Tratamiento		%HbA1c				GPA mg/dL				GPP2h mg/dL				%		Peso Kg	
	Base	Intervención	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	n	Inicio	Δ	dif	HbA1c<7%	Δ	dif	
Rosenstock J. 2006 (24) ³⁴ HbA _{1c} 7,0-10,0%	PIO 30-45mg/d	SITA 100 mg qd	163	8.05	-0.85	-0.70*	163	168.	-16.8	-17.7*					45.4*	+0.1		
		Placebo	174	8.00	-0.15		174	166.	+1.1						23.0	+1.3		
Garber AJ. 2007 (24) ³⁶ HbA _{1c} 7,5-11%	PIO 45mg/d	VILDA 50 mg qd	124	8.62	-0.76	-0.46*	124	185.5	-14.4	ns	48	259.4	-34.2	-21.6*	28.7*	+1.4		
		VILD 50 mg bid	136	8.69	-0.97	-0.67*	136	180.1	-19.8	ns	49	257.6	-46.8	-34.2*	36.4*	+1.3		
Hollander P. 2009 (24) ³⁷ HbA _{1c} 7,0-10,5%	PIO 30-45mg/d ROSI 4-8mg/d	SAXA 2,5 mg qd	192	8.26	-0.66	-0.36*	193	163.0	-14.3	-11.6*	156	296	-54.1	-40.1*	42.2*	+0.9		
		SAXA 5 mg qd	183	8.35	-0.94	-0.63*	185	159.5	-18.0	-14.5*	134	303	-72.1	-50.1*	41.8*	+2.0		
		Placebo	184	8.19	-0.30		181	162.4	-3.6		127	291	-18.0		25.6	+2.2		
Hollander P 2011 (76) ³⁸ Ext. Hollander 2009	PIO 30-45mg/24h ROSI 4-8mg/24h	SAXA 2,5 mg qd	191	8.26	-0.59	-0.39*	193	163.1	-13.0	-8	148	289	-53	-33.0	34.9	+1.6		
		SAXA 5 mg qd	181	8.35	-1.09	-0.89*	185	159.5	-21.1	-17*	130	298	-75	-55.0	41.3	+0.1		
		Placebo	180	8.19	-0.20		181	162.4	-5.0		121	285	-21		24.4	+1.3		

- Tratamiento: d: al día; qd ("cuando día"): una vez al día; bid ("bis in die"): dos veces al día.
- n: Población de análisis. Análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento en estudio y de los que se dispone de una medida basal y al

menos una medida durante el estudio; ±: Subgrupo seleccionado de pacientes.
-Δ: Cambio medio desde el valor de inicio al valor final.
-Dif: Diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el valor de inicio al valor final: (IDPP-4-control)
-*: Significación estadística. ns: no significativo.

Nota del editor: la bibliografía citada en este número está publicada en el volumen 5, n. 22 y 23, enero-diciembre, 2013

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria
Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., De la Vega Díaz, J.F., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels.: 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA

Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28071 Madrid

Depósito Legal: M-2386-2008 • ISSN: 1888-4601 • NIPO: 687-12-002-1

Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado: <http://publicacionesoficiales.boe.es/>