



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

**INCRETIN POTENCIADORES: PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP-4**

La base para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es el cambio en el estilo de vida, con un incremento de la actividad física y unas modificaciones dietéticas. Pero es conocido que esto no es suficiente en la mayoría de los casos y que se hace necesario añadir medicamentos, para lo que la Metformina (MET, única biguanida en nuestro mercado) es la primera opción recomendada.

A pesar de lo anterior, el control glucémico declina con el tiempo, dada la naturaleza progresiva de esta enfermedad, y termina siendo preciso el empleo adicional de otras opciones farmacoterapéuticas. En este sentido, hasta hace poco tiempo contábamos con cuatro clases fundamentales de fármacos hipoglucemiantes orales (antidiabéticos orales, ADO), además de MET: las sulfonilureas (SU), los secretagogos de acción rápida (glinidas), la Pioglitazona (PIO) (única tiazolidindiona actualmente en el mercado, tras la suspensión de la comercialización de Rosiglitazona en 2010 por los problemas de seguridad cardiovascular que generaba<sup>1</sup>) y los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, cuyas principales características recogemos en la Tabla 1.

Estos medicamentos actúan en su mayoría incrementando la secreción de insulina o aumentando la sensibilidad de los tejidos periféricos a la misma, pero aunque contribuyen a mejorar el control glucémico de los pacientes con DM2 su deterioro continúa igualmente.

Por otra parte, todos estos medicamentos están asociados a determinados efectos adversos como: el aumento del riesgo de hipoglucemias (glinidas o SU) y de ganancia de peso (SU, glinidas y PIO), los problemas gastrointestinales (inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa y MET) o el incremento de edemas y complicaciones cardiovasculares (tiazolidindionas).

En 2007 se incorporó al arsenal farmacoterapéutico para el tratamiento de la DM2 el primer representante de una nueva clase de ADO: los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o incretín potenciadores, que constituyen una nueva forma de abordar la DM2, al aprovechar las propiedades antidiabéticas de las denominadas hormonas incretinas, produciendo su efecto hipoglucemiante dependiendo de los niveles de glucosa circulantes.

En este Boletín vamos a introducirnos en la fisiología de las hormonas incretinas para describir seguidamente las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del grupo de inhibidores de la enzima DPP-4 o gliptinas.

Tabla. 1. Características principales de los grupos fundamentales de ADO.

Clase	Lugar de acción / Mecanismo	Efectos adversos más comunes
Biguanidas (Metformina)	Acciones extrapancreáticas: ↓ gluconeogénesis y glucogenólisis hepática. ↓ absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal. ↑ sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Otros: anorexígeno; ↓ absorción intestinal glucosa.	Gastrointestinales: Diarrea, náuseas. Sabor metálico.
Sulfonilureas	Células $\beta$ pancreáticas: Secretagogo (↑ secreción de insulina).	Hipoglucemias ↑ de peso
Tiazolidindionas (Pioglitazona)	Acciones extrapancreáticas: Agonistas PPAR- $\gamma$ ↑ sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (muscular y graso). ↓ gluconeogénesis hepática.	↑ de peso Retención de líquidos Anemia
Glinidas	Células $\beta$ pancreáticas: Secretagogo acción rápida (↑ de la secreción de insulina).	Hipoglucemias ↑ de peso Gastrointestinales
Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa	En el intestino: Impiden el desdoblamiento de oligosacáridos (sacarosa, maltosa...) en monosacáridos.	Gastrointestinales: flatulencia, diarrea.

## INTRODUCCIÓN

El término **incretina** (acrónimo del inglés: **IN**testinal **seCRET**ion of **IN**sulin) se empleó por primera vez en 1932, para identificar unos factores derivados de los intestinos que tenía un efecto hipoglucemiante, y que venían estudiándose desde que en 1902 se descubrió que las células epiteliales del intestino delgado liberaban una sustancia química, que se denominó “secretina”, que una vez en la sangre actuaba sobre el páncreas estimulando la secreción del jugo digestivo pancreático en el intestino<sup>2</sup>.

El **efecto incretina**, por su parte, se postuló en diferentes estudios de la década de los 60 del siglo pasado, para describir el fenómeno por el cual la ingesta de glucosa por vía oral producía un incremento en la secreción de la insulina superior a la administración de cantidades similares de glucosa por vía intravenosa. Este fenómeno, puede llegar a explicar hasta 70% de la secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos en sujetos sanos<sup>2</sup>.

Las **incretinas** son unas hormonas que se liberan por células especializadas del tracto gastrointestinal en respuesta a la ingestión de alimentos, y que una vez ingresan en la circulación sanguínea ejercen múltiples acciones, entre las que destacan las glucorreguladoras y, fundamentalmente, el incremento de la secreción de insulina de forma glucosa dependiente, de tal manera que no se produce cuando las concentraciones de glucosa se encuentran en niveles normales o bajos<sup>2-3</sup>.

Las dos hormonas más importantes con capacidad para aumentar la secreción postprandial de insulina son: el **polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)** y el **péptido 1 análogo de glucagón (GLP-1)**<sup>3-4</sup>.

- El GIP es un péptido de 42 aminoácidos. Se sintetiza en las células K del intestino delgado (principalmente en el duodeno, y también en el yeyuno e íleon), que la liberan tras ingerir hidratos de carbono o lípidos fundamentalmente, aunque también por medio de estímulos neuronales y hormonales. Sus niveles plasmáticos en ayunas son bajos, pero con la llegada de alimentos al intestino alcanzan valores máximos rápidamente (15-30 minutos).

- El GLP-1 es un péptido de 30/31 aminoácidos, derivado del proglucagón, que se libera en las células enteroendocrinas L, situadas básicamente en el intestino delgado distal (íleon) y en el colon. GLP-1 también alcanza concentraciones plasmáticas máximas a los pocos minutos de la ingesta de alimentos, a pesar de la localización de las células L, lo que parece informar de una secreción mediada además, por señales endocrinas y neuronales generadas con la llegada de los alimentos a tracto gastrointestinal.

Ambas incretinas interactúan con receptores específicos cuya localización y acciones principales recogemos en la Tabla 2.

**Tabla. 2. Localización de receptores específicos y Acciones glucorreguladoras de las incretinas<sup>2-4</sup>.**

Incretina	Localización		Acciones glucorreguladoras	
	Páncreas	Tejidos periféricos	Pancreáticas	Extrapancreáticas
<b>GIP</b>	Células $\beta$	Tejido adiposo. Sistema nervioso central.	- <b>Células <math>\beta</math>:</b> ↑ Secreción de insulina (glucosa dependiente). ↑ Efectos tróficos y antiapoptótico ( <i>in vitro</i> (cultivos celulares)).	- <b>Tejido graso (adipocitos):</b> ↑ Actividad lipoproteinlipasa. ↑ Síntesis e incorporación de ácidos grasos.
<b>GLP-1</b>	Células $\alpha$ y $\beta$	Sistema nervioso central y periférico. Corazón. Riñón. Pulmones. Tracto gastrointestinal.	- <b>Células <math>\beta</math>:</b> ↑ Secreción de insulina (glucosa dependiente). ↑ Secreción de proinsulina. ↑ Efecto trófico y antiapoptótico ( <i>in vitro</i> y en animales). - <b>Células <math>\alpha</math>:</b> ↓ Secreción de glucagón (glucosa dependiente).	- <b>Sistema nervioso:</b> ↓ Apetito. ↓ Ingesta de alimentos y agua. ↑ Saciedad. - <b>Estómago:</b> Enlentecido vaciamiento ↓ Ácido. ↑ Distensión gástrica (saciedad)

Aunque los niveles basales de ambas incretinas tras la ingestión de una comida se recuperan finalmente en 180 minutos, puesto que la presencia continuada de alimentos en el tracto gastrointestinal estimula su secreción constante, las acciones de las incretinas son efímeras. Diversos ensayos han demostrado que sus niveles plasmáticos disminuyen en unos pocos minutos: la vida media plasmática de GLP-1 se estima en 1-2 minutos, mientras que la de GIP llega a los 5-7 minutos. Tanto la inactivación enzimática, mediada fundamentalmente por la DPP-4, como el aclaramiento renal, explican tal circunstancia<sup>3</sup>.

La enzima DPP-4 es una proteína de membrana perteneciente a la familia de las serina proteasas que se encuentra fundamentalmente unida a la

superficie de las células endoteliales y epiteliales de numerosos tejidos, incluyendo las células endoteliales de los vasos sanguíneos, aunque también existe una forma soluble en plasma. La parte extracelular de la DPP-4, además de servir para generar señales intracelulares, ejerce una actividad enzimática, que conserva su forma soluble, y que implica la degradación de péptidos, con preferencia por sustratos como son GIP y GLP-1 (con alanina o prolina en posición 2 del extremo aminoterminal)<sup>4</sup>.

### Efecto incretina y DM2

El efecto incretina está atenuado seriamente en pacientes con DM2, como resultado de una serie de alteraciones que se dan fundamentalmente en la

acción de las incretinas, y en menor medida en la secreción de las mismas<sup>5,6</sup>.

Así, la secreción de GIP en individuos con DM2, alcanza los mismos niveles o superiores a los habituales en personas sanas. Y lo mismo ocurre con las cantidades liberadas de GLP-1, pero sólo cuando se trata de pacientes con un diagnóstico reciente de DM2 y un buen control glucémico, pues en el caso de pacientes con DM2 de larga duración y un pobre control glucémico la liberación de GLP-1 está ligeramente reducida<sup>2,5</sup>.

Por lo que respecta a las acciones de ambas incretinas en los pacientes con DM2, se ha observado que la capacidad de GIP para provocar la liberación de insulina está severamente reducida o ausente, incluso cuando se administran cantidades supra-fisiológicas de la hormona. Mientras que GLP-1 conserva el efecto insulínico, aunque atenuado, de tal manera que al administrar niveles elevados de GLP-1 se puede llegar a normalizar el efecto incretina<sup>4,6</sup>.

Estos defectos no preceden al desarrollo de la DM2, y se ha sugerido que parecen más una consecuencia que una causa de dicha enfermedad. Pero también es conveniente reconocer que una vez que se deteriora el control glucémico, esas deficiencias probablemente contribuyan a la secreción insuficiente de insulina propia de la DM2<sup>5</sup>.

La capacidad de GLP-1 de continuar estimulando la liberación de insulina postprandial de forma glucosa

dependiente en los pacientes con DM2, abrió la puerta para la investigación de sustancias capaces de tratar la DM2, aunque para aprovechar estas características se debía superar la limitación de su rápida inactivación. Y surgieron de ese modo dos grupos de medicamentos, los denominados **incretinmiméticos** (moléculas que simulan la acción de la GLP-1 pero que resisten por más tiempo la degradación enzimática) y los **incretinpotenciadores** (sustancias que aumentan la concentración de las incretinas endógenas al impedir su degradación).

#### INHIBIDORES DE LA DPP-4. INCRETIN POTENCIADORES

Los inhibidores de la DPP-4 o *gliptinas* constituyen un grupo de medicamentos disponibles por vía oral e integrado en nuestro país por tres principios activos comercializados: Sitagliptina (2007) (SIT), Vildagliptina (2008) (VIL) y Saxagliptina (2010) (SAX), y al que se unirá en breve Linagliptina (LIN), que acaba de recibir la autorización de comercialización por un procedimiento centralizado. SIT y VIL disponen, además, de asociaciones a dosis fijas (ADF) con MET en nuestro mercado (2008).

Estos cuatro inhibidores de la DPP-4 presentan diferencias entre ellos en cuanto a su estructura química y a determinadas propiedades farmacodinámicas como su selectividad, potencia y duración de la acción y, también, en su absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Pero son, sin embargo, similares en su eficacia hipoglucemiante y seguridad<sup>7-11</sup>.

Tabla 3. Inhibidores de la DPP-4<sup>7-8</sup>

<sup>8</sup> Principio activo	Medicamento (PVP €)	Posología
Sitagliptina	TESAVEL®; XELEVIA®; JANUVIA®; RISTABEN® 100 mg 28 y 56 comp rec (53,80) y (107,59)	100 mg 1/d.
Vildagliptina	GALVUS®; XILIARX® 50 mg 28 y 56 comp rec (33,62) y (53,80)	50 mg 2/d. 50 mg 1/d por la mañana (si SU).
Saxagliptina	ONGLYZA® 2,5 mg y 5 mg comp rec (53,80) y (53,80)	5 mg 1/d.
Sitagliptina/Metformina	RISTFOR®; JANUMET®; VELMETIA®; EFFICIB® 50 mg/1.000 mg 56 comp rec (58,84)	50/1000 2/d.
Vildagliptina/Metformina	EUCREAS® ; ICANDRA®; ZOMARIST® 50 mg/1000 mg y 50 mg/850 mg comp rec (63,04) y (63,04)	50/1000 o 50/850 2/d.
Linagliptina	TRAJENTA® 5 mg comp rec (57,64)	5 mg 1/d

#### INDICACIONES<sup>7</sup>

Los inhibidores de la DPP-4 están indicados para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 como terapia añadida a otro ADO o combinación de los mismos, cuando con ambas soluciones no se logra un control glucémico adecuado, junto a la dieta y el ejercicio. Sólo SIT, y la recientemente autorizada LIN, tienen aprobado su uso en monoterapia. SIT, además, es la única que puede emplearse junto a insulina.

SIT, en concreto, se emplea en **monoterapia**, cuando MET no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia; en **terapia oral doble** combinada con MET, con SU o con PIO; en **terapia oral triple** junto a MET y combinada con SU o con PIO; y como **terapia adicional a insulina**, con o sin MET.

VIL Y SAX se emplean sólo en **terapia oral doble**, combinadas con MET, con SU o con PIO. Y LIN se empleará en **monoterapia**, cuando MET no sea adecuada debido a intolerancia o contraindicación por insuficiencia renal; en **terapia oral doble** con MET; o en **terapia oral triple** junto a MET y con SU.

Tabla 4. Inhibidores de la DPP-4<sup>7</sup>

	Monoterapia	Terapia doble				Terapia Triple		
		Metformina	Sulfonilurea	Pioglitazona	Insulina	Metformina + Sulfonilurea	Metformina + Pioglitazona	Metformina + Insulina
Sitagliptina (1/d)	X <sup>#</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Vildagliptina (2/d)		X	X	X				
Saxagliptina (1/d)		X	X	X				
Linagliptina (1/d)	X <sup>†</sup>	X				X		

<sup>#</sup> Si contraindicación o intolerancia a MET. <sup>†</sup> Si contraindicación o intolerancia a MET por insuficiencia renal. \* Reducción de la dosis y pauta de VIL: 1/d 50 mg por la mañana.

## POSOLOGÍA<sup>7</sup>

SIT, SAX y LIN se administran en dosis únicas diarias (1/d) de 100mg, 5mg y 5mg, respectivamente, que se mantienen incluso cuando se utilizan junto a SU, o insulina en el caso de SIT. No obstante, la utilización de la ADF de SIT con MET, condiciona que la dosis de la primera tenga que ser dividida en dos, para hacer frente a las tomas diarias fraccionadas que necesariamente precisa MET.

VIL se aparta en esto del grupo, pues se administra 2 veces al día (50 mg 2/d). Y, además, cuando se emplea junto a SU debe reducirse su dosis a la mitad, administrándose una toma única por la mañana (50 mg 1/d).

Todas ellas pueden administrarse con o sin alimentos.

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES<sup>7</sup>

Ninguno de los inhibidores de la DPP-4 requiere realizar un ajuste de dosis *en función de la edad de los pacientes*, aunque la experiencia de uso en mayores de 75 años es escasa en todos ellos, por lo que todos deben emplearse con precaución.

Por otra parte, todo el grupo puede emplearse sin restricción alguna de su dosis en pacientes con *insuficiencia renal* leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥50ml/min). Sin embargo, la eliminación renal de todas ellas, salvo LIN, condiciona que no esté recomendado usar SIT y VIL en los pacientes con insuficiencia renal de moderada (30 ≤[CrCl]ml/min<50) a grave ([CrCl]<30ml/min) y que para usar SAX en esos pacientes tenga que ajustarse la dosis y reducirla a la mitad (2,5 mg al día). LIN, a diferencia del resto del grupo, se puede utilizar manteniendo sus dosis habituales, incluso en Enfermedad Renal Terminal (ERT).

Finalmente, en pacientes con *insuficiencia hepática* tampoco es necesario ajustar la dosis de LIN en los distintos grados de la enfermedad (según la clasificación Child-Pugh). Entretanto, el empleo de SIT y SAX en estos pacientes, aunque está desaconsejado en casos graves, se pueden emplear en sus dosis habituales en insuficiencia de leve a moderada, teniendo en cuenta, no obstante, que el metabolismo hepático de SAX aconseja actuar con precaución en insuficiencia hepática moderada. Finalmente, VIL no se recomienda en cualquier paciente de este tipo, al estar asociada a una elevación de las transaminasas.

Tabla 5. Uso en poblaciones especiales<sup>7</sup>.

	Edad avanzada*	Insuficiencia renal				Insuficiencia Hepática Escala Child-Pugh		
		Leve	Moderada	Grave	ERT/Hemodiálisis	Leve	Moderada	Grave
Sitagliptina	√	√	NR	NR	NR	√	√	?
Vildagliptina <sup>‡</sup>	√	√	NR	NR	NR		X	
Saxagliptina <sup>#</sup>	√	√	↓(2,5mg)	↓(2,5mg) P	NR	√	P	NR
Linagliptina	√	√	√	√	√	√	√	√

√: No requiere ajuste de dosis. ↓: Reducir la dosis en este grupo de pacientes. X: No utilizar en este grupo de pacientes. P: Utilizar con precaución en este grupo de pacientes por información limitada o ausente. NR: No se recomienda su uso. ?: No estudiada en este grupo de pacientes. \*: En pacientes ≥75 años la experiencia es limitada y se debe actuar con precaución. ‡: Evaluar función hepática antes y durante el tratamiento. #: Evaluar función renal antes y durante el tratamiento. ERT: Enfermedad Renal Terminal.

## MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACODINAMIA<sup>7</sup>

Todos los elementos del grupo son inhibidores competitivos de la DPP-4 que detienen la hidrólisis e inactivación de las hormonas GLP-1 y GIP. Como consecuencia de ello aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de ambas incretinas, lo que provoca la liberación de insulina y la reducción de los niveles de glucagón de una

forma glucosa dependiente. En pacientes con DM2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón reducen la HbA1c, la glucosa en ayunas y postprandial.

Atendiendo a su estructura química se distinguen dos grupos, los que imitan la molécula de DPP-4 (peptidomiméticos), como VIL y SAX, y los que no lo hacen (no peptidomiméticos) como SIT y LIN<sup>11</sup>.

Esta heterogeneidad estructural se pone de manifiesto en unas propiedades farmacodinámicas diferenciadas.

Así, las cuatro gliptinas autorizadas en nuestro país son **inhibidores competitivos reversibles** de la DPP-4. Pero mientras SIT y LIN forman uniones no-covalentes extracelulares con el sitio de acción que llevan a una inhibición rápida y potente de la DPP-4, los petidomiméticos VIL y SAX tienen una interacción más complicada, forman un complejo enzima-inhibidor unido covalentemente pero de forma reversible, que resulta en un ritmo de liberación del sitio de unión más lento y se traduce en una inhibición , y que ayuda a explicar por qué VIL y SAX inhiben la actividad de la DPP-4 más tiempo del que se podría esperar de su vida media<sup>9,11</sup>.

La **selectividad** de las gliptinas por la DPP-4 es un aspecto farmacodinámico de enorme importancia, si tenemos en cuenta que la inhibición de otros miembros de la familia de proteasas a la que pertenece la DPP-4 ha ocasionado una elevada toxicidad (tal es el caso de la inhibición de la DPP-8 y DPP-9). En este sentido, SIT es la más selectiva de todas ellas, seguida de LIN, y aunque VIL y SAX muestran una selectividad menor respecto a otras proteasas de la familia, la significación clínica *in vivo* de dicha característica se muestra cuestionable o desconocida, en la medida que la localización de unas y otras enzimas es diferente (DPP- 4 se localiza extracelular, mientras las otras dos se encuentran en el citoplasma celular)<sup>9</sup>.

Los cuatro inhibidores de la DPP-4 presentan una eficacia similar *in vitro* –máximo efecto-, pero su **potencia** es diferente. En este sentido, LIN es la más potente, seguida de SAX, VIL, y, finalmente, SIT, lo que unido a su vida media, tiene un claro reflejo en las dosis autorizadas. A pesar de estas diferencias de potencia, la inhibición de la DPP-4 *in vivo* es muy similar en todas ellas al emplearlas en dosis terapéuticas. Así, ronda el 90% tras su administración y se mantiene en el 70-90% a las

24 horas, aunque para ello VIL debe administrarse 2/d<sup>9</sup>.

## FARMACOCINÉTICA<sup>7,10</sup>

La **absorción** de los componentes del grupo es rápida por vía oral, alcanzando una biodisponibilidad elevada, salvo en el caso de LIN. La administración concomitante de comidas ricas en grasas altera en todos ellos el Tmax y, en algunos casos la C<sub>máx</sub>, pero esto no parece tener un efecto clínicamente relevante.

El volumen de **distribución** de los inhibidores de la DPP- 4 es muy elevado y, en general, se unen escasamente a las proteínas plasmáticas, por lo que no son de esperar interacciones a este nivel. Esta homogeneidad la rompe LIN cuya unión a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a una fracción libre de la DPP-4, oscila entre el 75-99%, dependiendo de sus concentraciones plasmáticas, de forma que a mayor concentración de LIN mayor cantidad de fármaco libre.

SIT y LIN se **metabolizan escasamente en el hígado** (ambas en el CYP34A y la primera además en el CYP2C8) **generando metabolitos inactivos en su mayoría**. Sin embargo tanto VIL como SAX son ampliamente metabolizadas. VIL se hidroliza en el hígado para dar un metabolito inactivo principal, mientras que SAX se metaboliza por medio de CYP3A4/5 dando un metabolito activo, responsable también de la acción del fármaco.

Los inhibidores de la DPP-4 son **eliminados** principalmente por vía renal, salvo LIN, y con una tasa de aclaramiento renal superior a la filtración glomerular, lo que sugiere un transporte activo en su eliminación. SIT se elimina inalterada en un 70% por esta vía y otro tanto ocurre con el 24 % de SAX y 36 % su metabolito principal o con el 22 % de VIL y el 50 % de su metabolito principal. LIN, por su parte, se elimina cerca del 80 % inalterada por las heces y menos del 6% por vía renal.

Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas<sup>7,10</sup>

		Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina	
Absorción	Biodisponibilidad	87 %	85 %	75 %	30 %	
	Tiempo C <sub>max</sub> (T <sub>max</sub> )	1-4 h	1,7 h	2-4 h	1,5-2,5 h	
Distribución	V <sub>d</sub>	198 l	71 l	151 l	1110 l	
	% Unión a proteínas plasmáticas	38	9,3	Despreciable	75-99 <sup>2</sup>	
Metabolismo	Hepático	Muy escaso (16%)	Hidrólisis (69%)	Hepático	Muy escaso (10%)	
	Substrato citocromo P450	CYP3A4/CYP2C8	No	CYP3A4/5	CYP3A4	
	Metabolitos	Inactivos <sup>3</sup>	Inactivos	Activo <sup>4</sup>	Inactivos	
Eliminación	Vía	Renal	87%	22% <sup>5</sup> 55% <sup>6</sup>	12-29% <sup>5</sup> 21-52% <sup>6</sup>	5 %
		Fecal	13%		22 %	80 %
	T <sub>1/2</sub>	8-24 h	1,5-4,5 h	2,5 h <sup>5</sup> 3,1 h <sup>4</sup>	10-40 h	

V<sub>d</sub>: Volumen de distribución. 2. Dependiente de la concentración. 3. Se generan hasta 3 metabolitos activos en pequeña cantidad, con poca afinidad y escasa potencia. 4. Metabolito activo principal que contribuye a la acción del fármaco. 5. Fármaco original. 6. Metabolito/los.

## CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>7</sup>

En general, los inhibidores de la DPP-4 están **contraindicados** en caso de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes. Y **no deben utilizarse** durante el embarazo, ni en la lactancia, ni en pacientes menores de 18 años, y tampoco en pacientes con diabetes tipo 1, ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Por otra parte, todos ellos **deben administrarse con precaución** en pacientes mayores de 75 años y cuando se asocian a una SU, o a la insulina si es el caso, puesto que el riesgo de aparición de hipoglucemias aumenta. Para minimizar dicho riesgo, puede reducirse la dosis de la SU, o la insulina, salvo en el caso de VIL, que lo que debe reducirse es la dosis de la gliptina.

La experiencia postcomercialización, especialmente con SIT, pero también con SAX y en menor medida con VIL, ha puesto de manifiesto la necesidad de emplear los inhibidores de la DPP-4 con precaución ante el riesgo de aparición de pancreatitis aguda, así como de reacciones de hipersensibilidad de tipo anafiláctico (angioedema o alteraciones exfoliativas en la piel), en este caso, especialmente en los 3 primeros meses de tratamiento con SIT y SAX y cuando se asocia a IECAS en el caso de VIL.

VIL y SAX además, al contener lactosa, no deben emplearse en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa y galactosa.

De forma particular, SIT *no debe emplearse* en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, ni en aquellos que presenten insuficiencia hepática grave. Pero además, también se debe actuar con precaución ante la posibilidad de aparición de insuficiencia y deterioro renal.

VIL, por su parte, *no debe utilizarse* en pacientes con insuficiencia hepática, incluso en aquellos con valores de transaminasas pre-tratamiento >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Además, *no se recomienda* su uso en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave como SIT, ni en aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva de clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA). Por otra parte, debe *emplearse con precaución* en caso de insuficiencia cardíaca congestiva NYHA I-II. Los casos de disfunción hepática detectados con el uso de VIL, obligan a realizar un control de la función hepática antes y durante el tratamiento (cada 3 meses en el primer año y periódicamente después), que debe llevar a suspender y no restaurar el tratamiento con VIL de resultar con elevaciones de enzimas hepáticos >3 veces LSN.

SAX *no se recomienda* en el caso de pacientes con ERT o insuficiencia hepática grave, así como en

aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva NYHA III-IV. Por otro lado, debe *emplearse con precaución* en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o insuficiencia cardíaca congestiva NYHA I-II. Se recomienda evaluar la función renal antes y durante el tratamiento, teniendo en cuenta que SAX se puede emplear en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave pero con un ajuste de dosis.

Finalmente, LIN no presenta contraindicaciones totales o parciales particulares, aunque es necesario tener en cuenta que la experiencia de uso en pacientes con insuficiencia hepática es muy limitada.

## INTERACCIONES<sup>7</sup>

En general, los inhibidores de la DPP-4 presentan un bajo potencial de interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos, que podría explicarse por las características farmacocinéticas favorables de los inhibidores DPP-4, y en particular, que no son inductores o inhibidores de las isoformas de CYP y que, salvo LIN, tampoco se unen a las proteínas plasmáticas.

A pesar de lo dicho, el metabolismo hepático de SAX y su metabolito activo principal, determinan por una parte, que cuando se administra SAX conjuntamente con inductores potentes del CYP3A4 (carbameceptina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína y rifampicina) pueda disminuir su efecto hipoglucemiante y se haga necesario actuar con precaución y evaluar la eficacia del tratamiento. Y, por otra, que su administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4/5 (ketoconazol o diltiazem) aumentan las concentraciones máximas de SAX con una trascendencia clínica aún desconocida, pero que en otros países ha llevado a las autoridades reguladoras a aconsejar un ajuste de su dosis<sup>12</sup>.

Y también cabe mencionar que SIT eleva ligeramente las concentraciones plasmáticas de digoxina (sustrato de la glicoproteína P y medicamento con un estrecho margen terapéutico) y aunque no es necesario ajustar la dosis de digoxina, sí que es preciso vigilar a aquellos pacientes que presenten riesgo de toxicidad por digoxina.

Es necesario recordar aquí la interacción farmacodinámica que se genera entre el grupo de gliptinas y las SU, y que determina un riesgo mayor de hipoglucemias que pueden llevar a reducir la dosis de estas últimas y obligan a reducir la de VIL. Esta cuestión, sin embargo, no se ha detectado con MET o PIO.

Por último, como ocurre con otros ADO, el efecto hipoglucemiante puede verse reducido por la administración concomitante de tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.

## CONCLUSIONES

El conocimiento de la fisiología de las incretinas y su papel en pacientes con DM2 ha ampliado las posibilidades terapéuticas de esta patología. Así, a los secretagogos y sensibilizadores de insulina, y también a los medicamentos que alteran la absorción de la glucosa, se han unido dos clases más: los análogos de la GLP-1 y los inhibidores de la DPP-4, que mejoran la secreción de la insulina dependiente de glucosa, pero que al mismo tiempo reducen la de glucagón, y tienen efectos extrapancreáticos favorables para los pacientes con DM2.

Los inhibidores de la DPP-4 o gliptinas constituyen un grupo de sustancias que difieren tanto en es-

tructura química como en su selectividad por la DPP-4 y su potencia de acción *in vitro* –capacidad para inhibir la DPP-4-.

El grupo en general presenta unas características farmacocinéticas que no se ven afectadas por la edad de los pacientes y una biodisponibilidad oral elevada e independiente de la comidas.

Sin embargo, las diferencias que se observan en cuanto a su metabolismo y, sobre todo, excreción condicionan diferencias claras entre unos y otros en las dosis recomendadas y frecuencia de administración y pueden determinar un uso clínico diferenciado en distintas subpoblaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2010/18 sobre rosiglitazona (Avandia®, ▲Avaglim®, ▲Avandamet®): suspensión de comercialización el próximo 29 de diciembre. 23/12/2010. Disponible en URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI\\_2010-18\\_rosiglitazona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-18_rosiglitazona.htm)
2. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.* 2008;60:470-512.
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368:1696-705.
4. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153-65.
5. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297:127-36.
6. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2:S251-7.
7. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Fichas Técnicas de los elementos del grupo. Disponibles en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
8. BOT PLUS WEB. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
9. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:7-18.
10. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:648-58.
11. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies - review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. *Intern Med J.* 2011;41:299-307
12. Food and Drug Administration (FDA). ONGLYZA, NDA no. 022350. Approved Labeling. Revised: 12/2011. Disponible en URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022350s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022350s004lbl.pdf)

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

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., Del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M<sup>a</sup> I.,  
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/>