

## SITAGLIPTINA

**García Marco D, Fernández-Shaw Toda C. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo.**

*Sitagliptina es un antidiabético oral que actúa mediante un nuevo mecanismo de acción. Por el momento no se dispone de una gran experiencia clínica en comparación con otros fármacos alternativos, ya que sólo se ha estudiado durante un máximo de 52 semanas. Su uso debe reservarse principalmente para los pacientes que, estando en tratamiento con metformina, necesiten otro antidiabético y no toleren las sulfonilureas.*

### INDICACIONES (1)

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para mejorar el control glucémico en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con metformina no logren un control glucémico adecuado.
- Sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no logren un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a las contraindicaciones o intolerancia.
- Sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no logren un control glucémico adecuado.
- Un agonista PPAR $\gamma$  (p. ej., una tiazolidinadiona) en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR $\gamma$  solo, no logren un control glucémico adecuado.

En España no está autorizado su uso en monoterapia.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Su acción podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las hormonas incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulínico, dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMPc. La Dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) es una enzima que inactiva a esas hormonas incretinas. La sitagliptina al inhibir a la DPP-4 eleva las concentraciones de GLP-1 y de GIP aumentando la síntesis y liberación de insulina en las células beta del páncreas y por tanto reduce los niveles de glucosa.

### POSOLOGÍA (1)

La dosis de sitagliptina es de 100 mg una vez al día. Debe mantenerse la posología de metformina o del agonista PPAR y la sitagliptina debe administrarse de forma concomitante. Si se omite una dosis, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día. La sitagliptina puede tomarse con o sin alimentos.

### FARMACOCINÉTICA (1,2)

La biodisponibilidad de sitagliptina es del 87% con vida media de 10-12 h. Aproximadamente, el 79% de sitagliptina

se excreta sin modificar en la orina. Los estudios in vitro indican que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4. La eliminación de sitagliptina se produce principalmente por excreción renal y comporta secreción tubular activa.

### EFICACIA CLÍNICA (2-6)

#### I) Ensayos clínicos en pacientes con un antidiabético oral (ADO) al añadir sitagliptina o placebo a pacientes DM2:

- Frente a pacientes con metformina a los que se añadía 100 mg de sitagliptina o placebo:
  - A) En un ensayo de 24 semanas en 701 pacientes, sitagliptina logró mejorías significativas en los valores de HbA1c (cambio de -0,65% frente al placebo, con un valor basal medio de HbA1c de aproximadamente el 8%), de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y de la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP) (2).
  - B) En otro estudio de 30 semanas con 190 pacientes, se observó una mejora significativa de la HbA1c del 1% (3).
  - C) En un ensayo en 1.091 pacientes a 24 semanas, también consiguió mayores reducciones significativas de la HbA1c los grupos de terapia combinada con sitagliptina frente a placebo (4).
- Frente a pacientes con pioglitazona a los que se añadía 100 mg de sitagliptina o placebo: en un ensayo de 24 semanas en 353 pacientes, sitagliptina logró mejorías significativas en los valores de HbA1c (-0,7% frente al placebo) y de la GPA (2).
- Frente a pacientes con 1 ó 2 ADO al añadir sitagliptina o placebo. Se realizó un EC con 441 pacientes en tratamiento con glimepirida a los que se añadió sitagliptina o placebo, o bien a pacientes con glimepirida + metformina a los que se añadió sitagliptina o placebo. La adición de sitagliptina mejoró estadísticamente la HbA1c (5).

#### II) Ensayos clínicos en pacientes con otro ADO al añadir sitagliptina u otro ADO:

Un ensayo de no inferioridad con 1.172 pacientes comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina o glipizida (sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia. Sitagliptina fue similar a la glipizida en la reducción de la HbA1c. Ambos, sitagliptina y glipizida disminuyeron la HbA1c - 0,67% en la semana 52, respecto a los valores basales. La HbA1c basal era del 7,5% en ambos grupos. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia más pacientes (14,62%) que en el grupo de glipizida (9,93%). La incidencia

de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4,9%) fue significativamente menor que la del grupo de glipizida (32,0%) (2). Es decir 1 de cada 22 pacientes dejará el tratamiento con sitagliptina por falta de eficacia frente a utilizar dosis bajas de glipizida (NNT=21,32); y 1 de cada 4 sufrirá más hipoglucemias con glipizida que con sitagliptina (NNT=3,69).

En 273 pacientes con metformina a los que se añadía sitagliptina, rosiglitazona o placebo, tanto sitagliptina como rosiglitazona disminuían más la HbA1c frente a placebo (6). Parece que sitagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso.

### EFECTOS ADVERSOS (1,7,8)

En combinación con metformina, las reacciones adversas descritas más frecuentes han sido los trastornos intestinales, tipo náuseas. Con menos frecuencia, se ha notificado somnolencia, dolor abdominal, diarrea, hipoglucemia y anorexia. En combinación con un agonista PPAR-γ (pioglitazona), las reacciones adversas descritas más frecuentes han sido la hipoglucemia, la flatulencia y el edema periférico. Cuando se combina con sulfonilurea, existe una incidencia de hipoglucemia superior a placebo (1).

Se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario así como nasofaringitis y dolor de cabeza, no relacionado con posibles hipoglucemias (7,8).

Se han recogido notificaciones postautorización de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina (anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Steven-Johnson) (1).

### INTERACCIONES (1)

- Digoxina: no parece relevante, pero requiere vigilancia.
- Fármacos inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A4 (antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa o macrólidos) podrían incrementar los niveles plasmáticos de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave.

### CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

No debe utilizarse sitagliptina durante el embarazo, la lactancia, ni en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia. Los datos de seguridad disponibles en pacientes mayores de 75 años son limitados y deberá actuarse con precaución.

Este medicamento no debe utilizarse en pacientes con DM1, ni en el tratamiento de cetoacidosis diabética. No se recomienda utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

### CONCLUSIONES

1. Sitagliptina presenta un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
2. Puede presentar una menor eficacia que glipizida, pero a su vez menos hipoglucemias.
3. Sólo ha sido analizada durante 52 semanas, careciendo de un perfil de seguridad adecuado a largo plazo.
4. Puede ser de utilidad en pacientes que estén en tratamiento con metformina, pero que necesitan otro antidiabético y no toleren las sulfonilureas.
5. Adicionar sitagliptina a metformina y una sulfonilurea sería una alternativa más a los tratamientos actualmente utilizados.

Principio activo	Nombre comercial	PVP	Posología	Coste diario (€)
Sitagliptina	Januvia® 100 mg 28 comprimidos	55,95	5,67	2,00
	Januvia® 100 mg 56 comprimidos	111,90	11,34	
Metformina	Metformina 850 mg EFG 50 comprimidos	2,29	850 mg/8-12 h	0,09-0,14
Glipizida	Minodiab® 5 mg 30 comprimidos	3,04	5,20 mg/24 h	0,05-0,11
	Minodiab® 5 mg 100 comprimidos	5,39		
Glibenclamida	Glucolon® 5 mg 30 comprimidos	1,84	5-20 mg/24 h	0,05-0,11
	Glucolon® 5 mg 100 comprimidos	2,33		
Gliclazida	Diamicon® 80 mg 20 comprimidos	2,75	60-120 mg	0,16-0,39
	Diamicon® 80 mg 60 comprimidos	4,81		
Pioglitazona	Actos® 15 mg 56 comprimidos	72,98	30 mg/24 h	1,99
	Actos® 30 mg 56 comprimidos	111,52		
Rosiglitazona	Avandia® 4 mg 56 comprimidos	72,93	4-8 mg/24 h	1,99
	Avandia® 8 mg 28 comprimidos	55,78		

Fuente: Nomenclator abril 2008.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de la especialidad Januvia . AGEMED. Ministerio de Sanidad y Consumo. [consultado 28 mayo 2008].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Scientific discussion EMEA. Januvia® DCI: sitagliptina. EMEA/H/C/557; 2005. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/> [consultado 28 mayo 2008]
3. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res* 2008 ; 24(2) :537-550
4. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, dipeptidyl peptidase-4-inhibitor and metformin on glycemic control in patients with 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
5. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9 (5):733-45.
6. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Published article online: 14-Jan-2008. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00839.x.
7. Drugdex Drug Evaluations. Sitagliptin Micromedex ®. Healthcare Series. Febrero 2008.
8. Renee E. Amori, Joseph Lau, and Anastassios G. Pittas . Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000