



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
Essalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 012–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE VILDAGLIPTINA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS MAYORES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2, CON RIESGO DE HIPOGLICEMIA Y LIMITANTES PARA
USO DE INSULINA (CON ALTO GRADO DE DEPENDENCIA), SIN
CONTROL METABÓLICO ADECUADO (SEGÚN HBA1C) A PESAR DE
TRATAMIENTO CON METFORMINA A DOSIS MÁXIMA Y GLIBENCLAMIDA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2016



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Gerencia de la Dirección de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD
4. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Consultor Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
5. Elena de las Nieves Tapia López – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
6. Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo asistente del Departamento de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.
7. María Churampi López – Médica Endocrinóloga asistente del Departamento de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de seguridad y eficacia de vildagliptina en el tratamiento de pacientes adultos mayores con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia), sin control metabólico adecuado (según HBA1c) a pesar de tratamiento con metformina a dosis máxima y glibenclamida. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 012–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. GENERALIDADES	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LOS INHIBIDORES DE DPP-4	11
III.	METODOLOGÍA	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
	D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	14
IV.	RESULTADOS.....	15
	A. ENSAYOS CLÍNICOS.....	19
	B. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA.....	26
	C. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	27
V.	DISCUSIÓN	30
VI.	CONCLUSIONES.....	33
VII.	RECOMENDACIONES	34
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	35



ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ETS	Evaluación de Tecnología
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
IFD	International Federation of Diabetes
DPP-4	Dipeptidil peptidasa-4
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
RS	Revisión Sistemática
SC	Subcutáneo

I. RESUMEN EJECUTIVO

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de vildagliptina en el manejo de pacientes adultos mayores con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia), sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento con metformina a dosis máxima y Glibenclamida dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015.(1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de vildagliptina en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Población: Paciente adulto mayor (mayor de 60 años según OMS) con diagnóstico de DM-2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia), sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento con metformina a dosis máxima y Glibenclamida
I	Intervención: Regímenes con inhibidores de DPP-4: vildagliptina, sitagliptina, linagliptina y saxagliptina (disponibles en el mercado peruano).
C	Comparador: No hay comparador, al no existir alternativa de tratamiento
O	<p>Desenlaces clínicos primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nivel de HbA1c <input type="checkbox"/> Hipoglicemia <input type="checkbox"/> Glicemia en ayuna <input type="checkbox"/> Variación de peso <input type="checkbox"/> Eventos cardiovasculares <p>Desenlaces clínicos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Eventos adversos Gastrointestinales (GI)

Luego de la revisión sistemática de la literatura se concluye lo siguiente:

- A la fecha no se puede recomendar el uso de inhibidores de DPP-4 como una alternativa tan o más eficaz y segura a la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea, ya sea en regímenes de terapia doble (como reemplazo de la sulfonilurea) o triple (como un tercer hipoglicemiante oral adicional a este esquema

de tratamiento) en el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico no tributarios de manejo con insulina.

- La evidencia disponible sugiere que el uso de inhibidores de DPP-4 en un régimen doble (metformina más un inhibidor de DPP-4) si bien es una alternativa de tratamiento que se asocia con un riesgo igual o menor de eventos adversos que la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea, no ofrece mayor beneficio en términos de eficacia; mientras que por el contrario, en el caso de la terapia triple (metformina más una sulfonilurea y un inhibidor de DPP-4) si bien sí constituye una alternativa de tratamiento más eficaz que la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos asociados al tratamiento, y en particular con un mayor riesgo de eventos hipoglicémicos.
- A la fecha, poco se sabe con respecto la seguridad del uso de inhibidores de DPP-4 al largo plazo, en cualquier régimen de tratamiento, desconociéndose en particular cuál puede ser impacto en el riesgo cardiovascular de los pacientes al largo plazo.

En consecuencia, no podemos recomendar el uso de ningún inhibidor de DPP-4 en regímenes de terapia dual o triple, en el tratamiento de pacientes adulto mayores de 60 años con diagnóstico de DM-2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia*), sin control metabólico adecuado (según HbA1c) con metformina a dosis máxima y Glibenclamida por cuanto no se disponen de evidencias suficientes para sobrepesar los beneficios con respecto a los riesgos al largo plazo que su uso pueda tener



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de vildagliptina para su uso en pacientes adultos mayores con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia), sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento con metformina a dosis máxima y Glibenclamida dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015.(1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de vildagliptina en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Guillermo Almenara fue la siguiente:

P	Población: Adulto mayor con DM-2 e insuficiente control metabólico recibiendo dosis máximas de metformina y glibenclamida. Contexto: nefropatía diabética grado 2, obesidad mórbida e HTA, no candidato a insulina por ganancia de peso secundaria a mediano y largo plazo, tampoco candidata a cirugía bariátrica.
I	Intervención: Régimen de metformina y Glibenclamida con inhibidores DPP-4 (como vildagliptina) o inhibidores de SGLT2 (como empagliflozina)
C	Comparador: Régimen de metformina y glibenclamina sin inhibidores de DPP-4 o inhibidores de SLGT2
O	Desenlaces clínicos primarios: Menor proporción de hipoglicemias, no incremento o reducción del peso, mayor reducción de los niveles de HbA1c (<7%) y glicemias en ayunas (<140 mg/dL), y reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con médicos especialistas: Dr. Alberto Teruya, Dr. Alberto Quintanilla y Dra. Laura Luna. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Población: Paciente adulto mayor (mayor de 60 años según OMS) con diagnóstico de DM-2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia*), sin control metabólico adecuado (según HbA1c) a pesar de tratamiento con metformina a dosis máxima y Glibenclamida
I	Intervención: Regímenes con inhibidores de DPP-4: vildagliptina, sitagliptina, linagliptina y saxagliptina (disponibles en el mercado peruano)**
C	Comparador: Regímenes de metformina y sulfonilureas***
O	<p>Desenlaces clínicos primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de HbA1c - Hipoglicemia - Glicemia en ayunas - Variación de peso - Eventos cardiovasculares <p>Desenlaces clínicos secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos gastrointestinales

Notas técnicas:

* Se decidió considerar “con alto grado de dependencia” como una alternativa más apropiada para englobar a las limitantes para uso de insulina entendiendo que además de edad avanzada y obesidad mórbida existen una gran variedad de condiciones que previenen que los pacientes puedan administrarse apropiadamente dosis regulares de insulina y debido permitan a sus médicos tratantes optar por esta alternativa de tratamiento.

** En el caso de intervención se decidió a priori limitar el análisis de regímenes con inhibidores de DPP-4 entendiendo que como alternativa al tratamiento combinado de metformina más una sulfonilurea se han ensayado una regímenes duales y triples con inhibidores de DPP-4. Así mismo con el objeto de centrar la pregunta en nuestra realidad se decidió a priori limitar el análisis a los cuatro inhibidores de DPP-4 que se encuentran disponibles en el mercado peruano, es decir vildagliptina, sitagliptina, linagliptina y saxagliptina.

*** En cuando al comparador a priori se decidió no especificar uno en particular puesto que existen una gran variedad de sulfonilureas disponibles en el mercado peruano siendo Glibenclamida la única que actualmente se encuentra listada en el petitorio de EsSalud.



B. GENERALIDADES

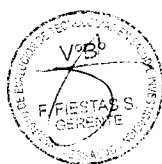
La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), forma que representa el 90-95% de los casos de diabetes. Es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la pérdida paulatina de la capacidad de secretar insulina a nivel de las células beta del páncreas así como por el aumento progresivo de la resistencia a la insulina, lo cual hace que los pacientes mantengan y eventualmente sufran las consecuencias de mantener niveles elevados de glucosa en su sangre. Como tal la DM-2 constituye una seria amenaza para la salud pública tanto a nivel mundial como en el Perú donde se prevé que pronto se convertirá uno de los principales contribuyentes a la carga de enfermedad en el país. Su incidencia en el Perú se encuentra en aumento. El año 2015 Seclén et al estimaron que la prevalencia de diabetes a nivel nacional se encuentra en alrededor del 7.0% (intervalo de confianza al 95% [IC95%], 5.3%-8.7%) (2), lo cual representa un aumento significativo si lo comparamos con los estimados reportados en los años previos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés). Según los estimados de la IDF la prevalencia de diabetes en el Perú el año 2013 fue del 4.3% (3) y el año 2014 del 6.1% (4). De hecho, siguiendo la misma metodología propuesta por el IDF, Seclén y col corrigieron su estimados calculando que la prevalencia de diabetes en el Perú el año 2015 fue del 6.5% (2). Este incremento en la prevalencia de diabetes en el Perú tiene un costo altísimo para el estado y la sociedad. Según lo estimado por Gutiérrez y col, asumiendo una prevalencia de diabetes mellitus no complicada del 7.6% a nivel nacional, se requieren de 19.9 millones de dólares al año para manejar a todos los pacientes diabéticos a nivel nacional, lo cual representa el 14.3% del presupuesto asignado por el estado para el manejo de todas las enfermedades no transmisibles (5).

Con el objeto de controlar estos niveles de glucosa y prevenir consecuencias al largo plazo tales como neuropatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética y enfermedad cardiovascular, los pacientes con DM-2 requieren ser tratados de por vida con agentes hipoglicemiantes orales. En la actualidad el algoritmo de consenso para el tratamiento de la DM-2 de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes recomiendan iniciar el tratamiento con el hipoglicemiante oral metformina en conjunto con intervenciones dirigidas a cambiar el estilo de vida de los pacientes.(6) Sin embargo cuando la monoterapia con metformina resulta insuficiente para mantener un adecuado control glicémico, este algoritmo recomienda optar tanto por la adición de insulina basal o una sulfonilurea como un alta fuerza de recomendación, teniendo a la pioglitazona y a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como alternativas con una fuerza de recomendación menor.(6) De ahí que en la actualidad la metformina es el hipoglucemiante oral más comúnmente prescrito en el tratamiento de los pacientes con DM-2, ya sea como monoterapia o en combinación con insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas (principalmente pioglitazona), o de una inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).(7) Precisamente este último viene siendo ampliamente investigado toda vez que tiene un mecanismo de acción distinto.



Los inhibidores de la DPP-4 son hipoglucemiantes orales relativamente nuevos, que actúan elevando los niveles del GLP-1 vía la inhibición de la DPP-4 y consecuentemente la circulación plasmática de esta hormona gastrointestinal.(8) Por esta razón una de sus principales ventajas es que estimulan la liberación de insulina de manera glucosa dependiente, con lo cual se consigue un efecto muy similar al que ofrecen otros secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas.(9) Aunque a la fecha ya son más ocho los inhibidores de la DPP-4 disponibles en el mercado sólo cuatro vienen siendo comercializados en el Perú: vildagliptina, sitagliptina, linagliptina y saxagliptina. Estos, coincidentemente fueron los primeros inhibidores de la DPP-4 aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos. De acuerdo con la última actualización de esta posición los inhibidores de DPP-4 si bien son bien tolerados y no se asocian con eventos de hipoglicemia tienen como desventajas que han sido asociados con una serie de eventos adversos tales como: angioedema/urticaria y otros efectos dermatológicos inmunológicamente mediados, pancreatitis aguda y recientemente con un incremento en número de hospitalizaciones por falla cardiaca. Esto último fue reportado por un gran ensayo clínico en el cual se encontró que si bien saxagliptina a los 2 años de tratamiento no incrementaba el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares isquémicos sí incrementaba el número de hospitalizaciones por falla cardiovascular (3.5% vs. 2.8%; hazard ratio, 1.27; IC95%, 1.07 a 1.51; $p = 0.007$). A pesar de ello según la guía del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido los inhibidores de la DPP-4 pueden ser considerados como una alternativa a otras combinaciones de hipoglucemiantes.(10) Si bien la gran mayoría de estas recomendaciones cuenta con una fortaleza de recomendación alta, la evidencia que respalda el uso de regímenes a base de un inhibidor de DPP-4, metformina y una sulfonilurea cuando la terapia doble a base de metformina falla es por decir lo menos mucho menos fuerte.

Desde el punto de vista terapéutico el objetivo es conseguir un control adecuado y sostenido de los niveles de glicemia ya que cuando esto no se alcanza puede traer consigo una serie de complicaciones microvasculares (11, 12). Así mismo a consecuencia de un adecuado control de la glicémica los pacientes diabéticos pueden reducir su riesgo de padecer un infarto de miocardio, aunque no necesariamente un accidente cerebrovascular o su riesgo de muerte por cualquier causa (13). Entonces toda vez que los pacientes fallen a un determinado esquema de tratamiento se recomienda ajustar la dosis antes de cambiar de terapia, y cuando ello falla se debe avanzar progresivamente en los esquemas de monoterapia hasta los esquemas de terapia dual o triple, en función a una serie de consideraciones las cuales incluyen la presencia de algún limitante para la prescripción de insulino terapia hasta la ocurrencia de eventos adversos tales como eventos de hipoglicemia o incremento del peso corporal. Aquí es importante precisar que en EsSalud, si bien aún no se ha aprobado una guía de manejo de pacientes con diabetes, los especialistas recomiendan como terapia de segunda línea el uso de una terapia combinada a base de metformina y



glibenclamida, ya que ésta es la única sulfonilurea disponible en el peticionario de fármacos de la institución; mientras que como terapia de tercera línea la terapia triple a base de metformina, glibenclamida e insulina. Lamentablemente, es precisamente en los casos en los que un paciente falla al tratamiento de segunda línea y padece alguna condición que limita la posibilidad de que reciba adecuadamente insulino terapia que no se tiene un consenso sobre cuál es la mejor opción terapéutica por la se podría optar. Recientemente se postulado que los inhibidores de DPP-4 bien pueden representar una opción terapéutica para estos casos motivo por el cual se ha encargado la presente revisión.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LOS INHIBIDORES DE DPP-4

Los inhibidores de DPP-4 son hipoglicemiantes orales que actúan como inhibidores reversibles de la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa 4, EC 3.4.14.5), una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa), ambas a su vez implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Descubiertos hace ya más de una década, a la fecha en el mercado internacional se disponen de más de ocho diferentes inhibidores de DPP-4. Sin embargo, de estos ocho sólo cuatro se encuentran disponibles en el mercado peruano: linagliptina (como Trayenta®), vildagliptina (como Galvus® y Jalra®), sitagliptina (como Januvia® y Fazique®) y saxagliptina (como Onglyza®):

- linagliptina patentada por Boehringer Ingelheim Internacional y Elly Pharma se comercializa sola en comprimidos de 5mg como Trayenta® (o Trajenta®) y Ondero®; y en combinación con metformina como Trajenta duo®, Jentaducto® y Ondero Met®, estando disponible en dosis de 2.5mg/850 mg y 2.5mg/1000 mg.
- vildagliptina patentada por Novartis Europharm Ltd. y Merk se comercializa sola en comprimidos de 50 mg (a administrar dos veces por día) como Galvus®, Jalra®, Xiliarx® y en combinación con metformina como Eucreas®, Icandra® y Zomarist® disponibles en dosis de 50mg/850mg y 50mg/1000mg.
- sitagliptina patentada por Merck Sharp and Dohme y Liomont se comercializa como Januvia®, Fazique®, Tesavel®, Xelevia® y Ristaben® en comprimidos de 25 mg, 50 mg y 100 mg (a administrar una vez por día), y en combinación con metformina como Janumet® en comprimidos de 50mg/500mg y 50mg/1000mg.
- saxagliptina patentada por Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals y AztraZeneca se comercializa como Onglyza® en comprimidos de 5 mg (a administrar una vez por día) y en combinación con metformina como Kombiglyze® XR (contiene metformina, saxagliptina) disponible en dosis de 5mg/500mg, 5mg/1000mg y 5mg/2000mg.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Scopus
- Web of Science
- Trip Database
- The Cochrane Library
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- The National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- The International Diabetes Federation (IFD)

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Al inicio se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda en PubMed/Medline, la cual produjo 98 resultados el 18 Diciembre 2015:

("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND ("Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh]) AND ("Metformin"[Mesh]) AND (Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms])

Pero luego decidimos ampliarla al siguiente "search query" que si bien es equivalente al anterior produce más resultados en esa misma base de datos (184 resultados el 18 Diciembre 2015):

("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ("Type 2 diabetes mellitus") OR ("diabetes mellitus, type II") OR ("NIDDM") OR ("DM-2") OR ("noninsulin-dependent diabetes mellitus") OR ("diabetes mellitus, noninsulin-dependent") OR ("diabetes mellitus, noninsulin-dependent") OR ("noninsulin-dependent diabetes mellitus") OR ("diabetes mellitus, noninsulin dependent") OR ("diabetes mellitus, noninsulin-dependent") OR ("MODY")) AND (("Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh]) OR ("Dipeptidyl peptidase IV Inhibitor") OR ("dipeptidyl-peptidase IV inhibitor") OR ("dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor") OR ("dipeptidyl peptidase 4 inhibitor") OR ("dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor") OR ("dipeptidyl peptidase-4 inhibitor") OR ("dipeptidylpeptidase 4 inhibitor") OR ("dipeptidylpeptidase-4 inhibitor") OR ("dipeptidylpeptidase IV inhibitor") OR (Gliptins) OR ("vildagliptin" [Supplementary Concept]) OR ("lipoyl vildagliptin" [Supplementary Concept]) OR ("vildagliptin") OR ("Galvus") OR ("galvus") OR ("Jalra") OR ("jalra") OR ("Xiliarx") OR ("xiliarx") OR ("Eucreas") OR ("eucreas") OR ("Icandra") OR ("icandra"))

OR ("Zomarist") OR ("zomarist") OR ("nvp dpp728") OR ("nvp dpp 728") OR ("nvp dpp-728") OR ("dpp728") OR ("dpp 728") OR ("dpp-728") OR ("NVP-LAF237") OR ("nvp laf237") OR ("nvp laf 237") OR ("nvp laf-237") OR ("laf237") OR ("laf 237") OR ("laf-237") OR ("Sitagliptin Phosphate"[Mesh]) OR ("Sitagliptin Phosphate, Metformin Hydrochloride Drug Combination"[Mesh]) OR ("sitagliptin") OR ("Januvia") OR ("januvia") OR ("Tesavel") OR ("tesavel") OR ("Xelevia") OR ("xelevia") OR ("Janumet") OR ("janumet") OR ("MK 0431") OR ("MK0431") OR ("MK-0431") OR ("mk 431") OR ("ono 5435") OR ("Linagliptin"[Mesh]) OR ("linagliptin") OR ("nesina") OR ("Trajenta") OR ("trajenta") OR ("Trajenta") OR ("Trajenta duo") OR ("Jentaducto") OR ("ondero") OR ("Ondero Met") OR ("BI 1356") OR ("BI1356") OR ("BI-1356") OR ("saxagliptin"[Supplementary Concept]) OR ("saxagliptin") OR ("Onglyza") OR ("onglyza") OR ("Kombiglyze XR") OR ("kombiglyze xr") OR ("kombiglyze-xr") OR ("BMS 477118") OR ("BMS477118") OR ("BMS-477118")) AND (("Metformin"[Mesh]) OR ("Metformin") OR ("Dimethylbiguanidine") OR ("Dimethylguanylguanidine") OR ("Glucophage") OR ("Metformin Hydrochloride") OR ("Hydrochloride, Metformin") OR ("Metformin HCl") OR ("HCl, Metformin") OR ("Glucophage")) AND (("Sulfonylurea Compounds"[Mesh]) OR ("Acetohexamide"[Mesh]) OR ("Carbutamide"[Mesh]) OR ("Chlorpropamide"[Mesh]) OR ("Gliclazide"[Mesh]) OR ("Glipizide"[Mesh]) OR ("Glyburide"[Mesh]) OR ("Tolazamide"[Mesh]) OR ("Tolbutamide"[Mesh]) OR ("Sulfonylurea Compounds) OR ("Compounds, Sulfonylurea") OR ("Sulfonylurea") OR ("Sulfonylureas") OR ("Acetohexamide"[Mesh]) OR ("Acetohexamide") OR ("Carbutamide"[Mesh]) OR ("Carbutamide") OR ("Chlorpropamide"[Mesh]) OR ("Chlorpropamide") OR ("Gliclazide"[Mesh]) OR ("Gliclazide") OR ("Glipizide"[Mesh]) OR ("Glipizide") OR ("Glyburide"[Mesh]) OR ("Glyburide") OR ("Glybenclamide) OR ("Glibenclamide") OR ("Tolazamide"[Mesh]) OR ("Tolbutamide"[Mesh]))

En el caso de las bases de datos Embase, Scopus, Web of Science y Trip Database los términos de búsqueda fueron los mismos aunque adaptados a las limitaciones de sus motores de búsqueda. En el caso de la biblioteca Cochrane la búsqueda fue limitada a encontrar sólo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis dado que se han publicado ensayos posteriormente a las fechas de análisis de los últimos meta-análisis disponibles en otras bases de datos. En el caso de la base de datos NICE, NCG e IDF se utilizó una estrategia de búsqueda más comprensiva ("Diabetes" AND "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors" AND "Metformin" AND "Sulfonylurea") dado que en estas bases lo que se buscó principalmente era la disponibilidad de guías de práctica clínica relevantes para nuestra pregunta PICO.

Finalmente es importante recalcar que si bien existe abundantes evidencias que dan cuenta de la utilidad de los inhibidores de DPP-4 en manejo de los pacientes con DM-2 en el presente dictamen nos enfocamos exclusivamente en determinar cuál es la eficacia y seguridad de los regímenes de terapias combinadas de dos o tres drogas que incluyen un inhibidor de la DPP-4, comparadas con metformina más una sulfonilurea. Y que, dado que lo específico de este escenario de interés redujo el volumen de evidencias relevantes sólo a unos cuantos ensayos clínicos, a priori de



decidió no utilizar ningún tipo de filtro (llámese por idioma, temporalidad, MESH major topic, etc.) pero sí limitar el análisis evidencias a ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis y guías clínicas. En todos los casos cada referencia analizada fue revisada en su integridad.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Dado la alta prevalencia de DM-2 en el Perú y la abundancia de literatura gris, a priori se optó por limitar la búsqueda de evidencias sólo a ensayos clínicos y meta-análisis publicados en revistas revisadas por pares indizadas en las bases de datos previamente listadas, en cualquier idioma y sin restricción de tiempo. Los textos fueron revisados en forma completa para determinar su elegibilidad final.

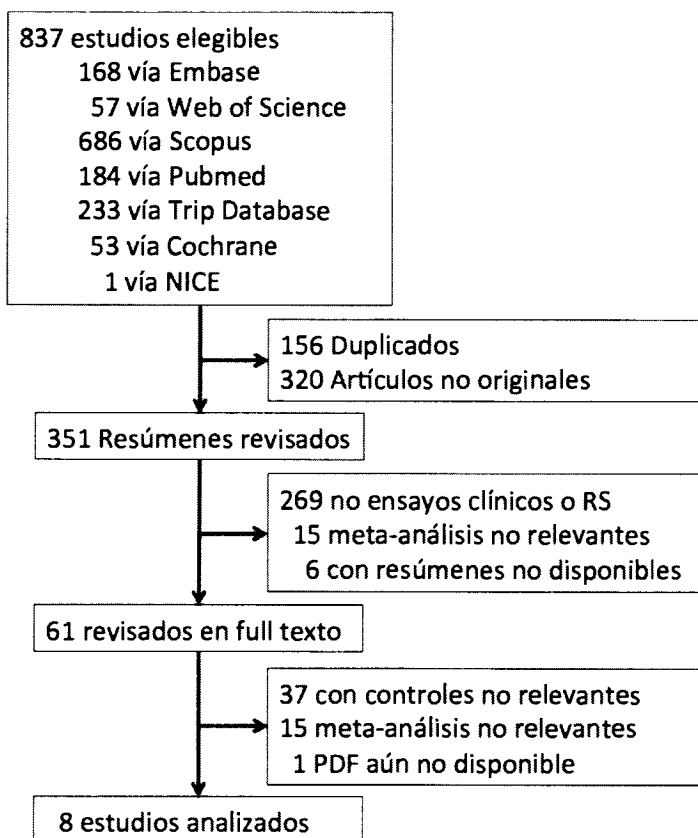
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.



IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra la selección de la literatura:



En resumen luego de revisar un total de 837 documentos resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 61 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo 8 fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían estudios relevantes que resumían la mejor evidencia disponible (5 ensayos clínicos, 1 meta-análisis y una guía clínica) sobre la eficacia y seguridad atribuible al uso de un inhibidor de DPP-4 en regímenes de terapia doble (combinado con metformina) o triple (combinado con metformina y una sulfonilurea) comparados con metformina más una sulfonilurea en el manejo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 (Tabla 2).

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
PubMed	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	184	61	3	58 artículos fueron excluidos por tratarse de artículos de revisión no sistemáticos, ensayos con controles no relevantes.
Scopus	Artículos originales o revisiones sistemáticas	686	40	1	38 artículos fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados, artículos de revisión no sistemáticos, ensayos con controles no relevantes.
Web of Science	Artículos originales o revisiones sistemáticas	57	31	1	30 artículos fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados, artículos de revisión no sistemáticos, ensayos con controles no relevantes.
Trip Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	233	9	0	9 artículos fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados o ensayos con controles no relevantes.
Cochrane Library	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	53	2	1	1 artículo fue excluido por tratarse de un artículo duplicado
Embase	Artículos originales o revisiones sistemáticas	168	16	1	15 artículos fueron excluidos por tratarse de artículos duplicados, artículos de revisión no sistemáticos, ensayos con controles no relevantes.
NICE	Guía de práctica clínica	1	1	1	Es la guía más utilizada a nivel mundial y acababa de ser actualizada



A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados

Documento identificado	N	Conflicto de interés * (inhibidor de DPP-4)	Seguimiento (Semanas)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos
Ref. 14	3118	Sí (vildagliptina)	24	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso Eventos adversos GI	Sí (>83% en ambos grupos, con interrupciones y eventos adversos asociados a las droga más frecuentes en los controles)
Ref. 15	441	Sí (sitagliptina)	24	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso	Sí (>47% en ambos grupos, con un aumento de peso modesto en el grupo sitagliptina)
Ref. 16	318	Sí (vildagliptina)	24	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso	Sí (>47% en ambos grupos, sin diferencias en la incidencia de eventos adversos en ambos grupos)
Ref. 17	1058	Sí (linagliptina)	24	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso	Sí (>59% en ambos grupos, con diferencias en la incidencia de eventos hipoglicémicos en el grupo linagliptina comparado con placebo: 22.7% vs. 14.8%, $p = 0.0083$)



Documento identificado	N	Conflicto de interés * (inhibidor de DPP-4)	Seguimiento (Semanas)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos
Ref. 18	192	Si (linagliptina)	24	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso	Si (>38% en ambos grupos, con una mayor incidencia de eventos hipoglicémicos asociados al tratamiento en el grupo linagliptina comparado con placebo: (10.4% vs. 0%, $p < 0.05$)
Ref. 19	257	Si (linagliptina)	24	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso Eventos adversos cardiovasculares Eventos adversos GI	Si (>38% en ambos grupos, con diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en ambos grupos, aunque sí se reportaron eventos adversos cardiovasculares secundarios a linagliptina)
Ref. 10	NA	NA	NA	HbA1c Hipoglicemia Glicemia en ayunas Variación de Peso Eventos adversos cardiovasculares Eventos adversos GI	Guía actualizada al 2015



Documento identificado	N	Conflicto de Interés * (inhibidor de DPP-4)	Seguimiento (Semanas)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos
Ref. 20	NA	NA	NA	HbA1c Hipoglicemia Eventos adversos GI	Meta-análisis que incluye un análisis específico sobre la eficacia y seguridad del uso de inhibidores de DPP-4 en combinación metformina versus metformina más una sulfonilurea

*Es decir, si el estudio fue financiado por el laboratorio que tiene los derechos para comercializar el inhibidor de DPP-4 en estudio.

A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

A. ENSAYOS CLÍNICOS

Luego de la búsqueda y exclusión, hemos incluido 1 ensayo clínico donde se evaluó el uso de inhibidores de DPP-4 en terapia doble y 5 ensayos clínicos en terapia triple, las cuales detallamos y resumimos a continuación:

Matthew et al, 2010 (14). Este ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación comparando el efecto terapéutico al mediano plazo (24 semanas) de vildagliptina (50 mg dos veces al día) o una sulfonilurea (glibepride, hasta 6mg/día) cuando se usa en un régimen doble combinado con metformina (≥ 1500 mg). En este estudio se enrolaron a 3118 pacientes, de los cuales 1562 fueron distribuidos al azar al grupo vildagliptina y 1556 al grupo sulfonilurea, completando el estudio el 62.4% (63.6% y el 61.2%, respectivamente). A las 24 semanas, los niveles HbA1c, que eran equivalentes en la medición basal ($7.3 \pm 0.7\%$ vs. $7.3 \pm 0.7\%$), cambiaron de manera similar en ambos grupos ($-0.1\% \pm 0.0\%$ vs. $-0.1\% \pm 0.0\%$, diferencia bajo la hipótesis de no inferioridad, $<0.3\%$; IC95%, 0.0 a 0.2). Consecuentemente en ambos grupos la proporción de pacientes que alcanzaron niveles de HbA1c $<7\%$ fue estadísticamente similar (36.9% vs. 38.3%, $p > 0.05$). En cuanto a los niveles de glicemia en ayunas estos se redujeron en ambos grupos de manera similar (-0.5 ± 0.1 mmol/L vs. -0.7 ± 0.1 ; $p = 0.066$). En cuanto a la variación de peso corporal mientras que en grupo vildagliptina el peso corporal de los pacientes disminuyó ligeramente en el grupo sulfonilurea el peso

corporal de los pacientes se incrementó (-0.3 ± 0.1 kg, a partir de un basal de 89.4 ± 0.5 kg vs 1.2 ± 0.1 kg, a partir de un basal de 88.8 ± 0.5 kg; $p < 0.001$).

En cuanto a la seguridad del uso de vildagliptina comparado con glimepiride, en combinación con metformina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en ninguno de los eventos desenlaces de interés: incidencia de eventos adversos (83.1% vs. 86.4%), incidencia de eventos adversos severos (15.2% vs. 16.4%), incidencia de eventos fatales (7, 0.5% vs. 6, 0.4%, ninguno de los cuales fue reportado como relacionado con el tratamiento en estudio) e interrupciones debido a eventos adversos (8.4% vs. 10.7%). Sin embargo, sí se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento con una menor incidencia en el grupo vildagliptina que en el grupo glimepiride (20.7% vs. 39.8%; $p < 0.001$), diferencias que se debieron en gran medida a las diferencias encontradas al comparar la incidencia de al menos un evento hipoglucémico entre ambos grupos (2.3% vs. 18.2%; $p < 0.001$). De hecho al comparar la incidencia de cada uno de los eventos adversos investigados en este estudio uno puede notar que las pocas diferencias encontradas (no necesariamente estadísticas porque los investigadores se inhibieron de presentar los valores de p) fueron precisamente encontrados en el caso de síntomas secundarios a hipoglucemia (tremor de manos, hiperhidrosis, mareos y astenia): nasofaringitis (14.7% vs. 13.6%), cefalea (9.6% vs. 9.2%), dolor de espalda (9.4% vs. 9.5%), bronquitis (9.1% vs. 7.3%), mareos (8.2% vs. 16.0%), artralgia (7.8% vs. 6.3%), influenza (7.6% vs. 6.4%), diarrea (7.4% vs. 7.3%), hipertensión (6.7% vs. 8.1%), infección de tracto respiratorio alto (6.6% vs. 5.2%), tos (6.2% vs. 5.4%), dolor en extremidades (5.7% vs. 6.3%), fatiga (5.4% vs. 8.0%), osteoartritis (5.2% vs. 4.3%), astenia (5.0% vs. 11.7%), náuseas (4.9% vs. 6.0%), tremor de manos (4.8% vs. 21.7%), hiperhidrosis (4.5% vs. 18.7%), edema periférico (2.9% vs. 5.0%) o hambre (0.9% vs. 5.2%).

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante cabe resaltar tres cosas: 1) Este ensayo clínico es el más grande reportado a la fecha, de tipo no inferioridad, en el cual se ha comparado la eficacia del tratamiento dual con vildagliptina y metformina versus el tratamiento con metformina y una sulfonilurea; 2) este estudio que a pesar de estar financiado por Novartis, que es el laboratorio que tiene la patente para comercializar vildagliptina, no encontró mayor diferencia en la eficacia de ambos tratamientos; y, 3) si bien en este estudio además de demostrar la hipótesis de no inferioridad (vildagliptina versus glimepiride, ambos en combinación con metformina) también compara los perfiles de seguridad reportándolos como equivalentes, sin embargo también reporta que ambos tratamientos tienen una gran cantidad de eventos adversos (>80%) en ambos casos.

Hermansen et al, 2007 (15). Este ensayo clínico, multicéntrico, multinacional, doble fase (inicialmente simple ciego a fin de homogenizar el tratamiento de base y luego, doble ciego, durante la fase de experimentación propiamente dicha), controlado por placebo en paralelo, responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación y

analizó la eficacia y seguridad de la administración al mediano plazo (24 semanas) de sitagliptina (100 mg/día) versus placebo cuando se agrega a un régimen doble en combinación con glibenclamide sólo o triple en combinación con metformina (≥ 1500 mg) y una sulfonilurea (glibenclamide, ≥ 4 mg). En su estudio estos investigadores enrolaron a 441 pacientes. De estos 116 fueron tratados al azar con sitagliptina más metformina y glibenclamide, 106 con sitagliptina y glibenclamide, 113 con placebo, glibenclamide y metformina, y 106 con placebo más glibenclamide, completando el estudio 102, 83, 92 y 87, respectivamente. A las 24 semanas, en general los pacientes tratados con sitagliptina redujeron de forma significativa ($p < 0.001$) sus niveles basales de HbA1c en comparación con los grupos que recibieron placebo (-0.74%; IC95%, -0.90 a -0.57), siendo su eficacia relativamente mayor en el grupo tratado con terapia triple comparado con el grupo que recibió terapia doble (-0.89%; IC95%, -1.10 a -0.68) que en el grupo que recibió terapia doble comparado con monoterapia (-0.57%; IC95%, -0.81 a -0.32). Sin embargo, es importante precisar que a pesar de que la reducción de los niveles basales de HbA1c fue mayor en el grupo Sitagliptina la reducción no fue suficiente para que ningún paciente alcanzara el objetivo terapéutico de HbA1c $< 7\%$, y precisar además que esta reducción sólo se manifestó durante las primeras 6 semanas de tratamiento, incrementándose ligeramente desde entonces.

En cuanto a los niveles de glicemia estos investigadores reportaron que sitagliptina también mejora significativamente estos niveles tanto en ayunas (-20.1 mg/dL; $p < 0.001$) como post prueba de tolerancia a la glucosa (-36.1 mg/dL; $p < 0.001$), ambos en comparación con placebo. En este estudio se observó que el tratamiento con sitagliptina incrementaba el peso corporal de los pacientes a los 24 semanas (cuadrado mínimo, 0.8 Kg; IC95%, 0.4 a 1.2 kg) comparado con placebo (cuadrado mínimo, -0.4 Kg; IC95%, -0.8 a 0.1 kg), estimándose una ganancia de peso ajustada por placebo de 1.1 kg (IC95%, 0.5 – 0.7; $p < 0.001$).

Con respecto a la seguridad la adición de sitagliptina fue en general bien tolerada, aunque se asoció con una mayor incidencia de las eventos adversos (60% vs. 47%, $p < 0.05$) y eventos adversos asociados al tratamiento (15% vs. 7%, $p < 0.05$) comparado con placebo, ambos combinados con metformina y una sulfonilurea. Aunque esto se debió en gran medida a una mayor incidencia de eventos de hipoglucemia (12% vs. 2%, $p < 0.05$) en los grupos tratados con sitagliptina comparados con placebo. El peso corporal aumentó modestamente con sitagliptina en relación a placebo. En este estudio no se evaluaron eventos adversos gastrointestinales.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante reconocer tres cosas: 1) Que si bien se trata de un ensayo clínico en el cual se evalúa la eficacia y seguridad de los dos regímenes de interés de este dictamen a la vez (doble sin placebo y triple), contrastados con glibenclamide más placebo y glibenclamide más metformina más placebo, respectivamente, el mismo fue diseñado para probar la hipótesis de equivalencia entre estos tratamientos, sin embargo el estudio concluyó como si probara una hipótesis de superioridad

reportando que los tratamientos a base de un inhibidor de DPP-4 son superiores a los regímenes equivalentes en los que se administró placebo; 2) Este estudio fue financiado por Merck & Co. Inc. que es el laboratorio que tiene la patente para comercializar sitagliptina; y, 3) que en este estudio si bien reporta que los pacientes que recibieron regímenes con un inhibidor de DPP-4 en general toleraron bien el tratamiento lo cierto es que la incidencia de eventos adversos, eventos adversos asociados al medicamento, eventos hipoglicémicos y ganancia de peso fue significativamente mayor en aquellos que recibieron el tratamiento con sitagliptina en comparación con aquellos que no la recibieron.

Lukashevich et al, 2014 (16). Este ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego controlado por placebo responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación comparando el efecto terapéutico al mediano plazo (24 semanas) de vildagliptina (50 mg dos veces al día) versus placebo (dos veces al día) cuando se usa en un régimen triple combinado con metformina (≥ 1500 mg) y una sulfonilurea (glimepiride, ≥ 4 mg). En su estudio estos investigadores enrolaron a 318 pacientes, de los cuales 158 fueron distribuidos al azar al grupo vildagliptina y 160 al grupo control, completando el estudio 144 (91%) y 155 (97%), respectivamente. A las 24 semanas el grupo tratado con vildagliptina presentó un cambio medio ajustado en sus niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de -1.01% (basal de 8.75%) mientras que en el grupo control el cambio fue de -0.25% (basal de 8.80%), para una diferencia promedio de -0.76% ($p < 0.001$). En general, más pacientes en el grupo tratado con vildagliptina alcanzaron niveles de HbA1c $< 7\%$ (28.3% vs. 5.6%, $p < 0.001$), pero en el caso del subgrupo de pacientes con niveles basales de HbA1c $\leq 8\%$ el número de pacientes que alcanzaron el objetivo de mantener niveles de HbA1c $< 7\%$ fue significativamente mayor (38.6% vs. 13.9%; $p = 0.014$). En cuanto a los niveles de glicemia en ayunas el grupo vildagliptina alcanzó reducciones de -1.11 mmol/L (basal 9.34 mmol/L) mientras que el grupo control un ligero incremento +0.02 mmol/L (basal 9.52 mmol/L), siendo la diferencia de ambos cambios estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Finalmente estos investigadores encontraron variaciones de peso significativas ($p < 0.05$), variando de 73.1 a 73.6 kg en el grupo vildagliptina y 72.4 a 72.3 kg en el grupo control.

En cuanto a la seguridad del régimen con vildagliptina comparado con sus controles no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos (50.3% vs. 47.5%), eventos adversos graves (1.9% vs. 1.3%), abandonos debidos a eventos adversos (0.6% vs. 1.3%), y eventos fatales (un paciente tratado con placebo murió por suicidio). En cuanto a la incidencia de eventos hipoglicémicos esta fue reportada como ligeramente superior (curiosamente en este estudio no se reportó si esta diferencia fue significativa) el grupo vildagliptina que en grupo control (5.1% vs. 1.9%). En ambos casos los eventos adversos más frecuentes fueron infección urinaria (6.4% vs. 8.1%), mareos (7.0% vs. 1.9%) e hiperhidrosis (6.4% vs. 0.6%). En este estudio no se evaluaron eventos cardiovasculares ni gastrointestinales.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante reconocer tres cosas: 1) Que si bien en este estudio se reporta que el tratamiento triple con un inhibidor de DPP-4 fue superior a la eficacia atribuible a la terapia doble con metformina y una sulfonilurea lo cierto es que también se trata de uno de los estudios que menor eficacia terapéutica le atribuye a la terapia doble con metformina y una sulfonilurea; 2) Este estudio fue financiado por Novartis que es el laboratorio que tiene la patente para comercializar vildagliptina; y, 3) que en este estudio si bien los investigadores concluyeron que la seguridad del uso de vildagliptina en triple combinación con metformina y una sulfonilurea es buena lo cierto es que la evidencia, incluyendo la reportada en este estudio, da cuenta de una mayor incidencia de eventos hipoglicémicos cuando se utiliza un inhibidor de DPP-4 dentro de una terapia triple (~2.7 veces más casos). De hecho, esta evidencia es consistente con los estudios anteriores que demuestran que si bien la terapia triple con un inhibidor de DPP-4 ofrece contribuye a mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada de manera significativa sólo lo hace en una magnitud de leve a moderada, pero que a la vez supone un aumento significativo, en una magnitud de leve a moderado, del riesgo de eventos adversos y, en particular, de eventos hipoglicémicos. De ahí que es importante de que este escenario de mayor efectividad a costa de un mayor riesgo de efectos adversos serios sea valorado en estudios futuros de costo-efectividad específicos para la realidad de EsSalud.




Owens et al, 2011 (17). Este ensayo clínico, multicéntrico, en paralelo, controlado por placebo responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación comparando el efecto terapéutico al mediano plazo (24 semanas) de linagliptina (5 mg/d) versus placebo cuando es utilizada en un régimen de terapia triple con metformina (≥ 1500 mg) y una sulfonilurea (dosis máxima tolerada, si era inferior). En su estudio se enrolaron 1058 pacientes los cuales fueron distribuidos en dos grupos, 793 en el grupo linagliptina (733 completaron el seguimiento) y 265 en el grupo placebo (246 completaron el seguimiento). A las 24 semanas el grupo tratado con linagliptina presentó un cambio medio ajustado en sus niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de -7 mmol/mol (IC95%. -8.0 a -5.5) lo que equivale a una cambio de -0.62% (IC95%. -0.73 a -0.50 ; $p < 0.001$) y significó un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron niveles de HbA1c $< 7\%$ (29.2% vs. 8.1%; odds ratio, 5.5; $p < 0.001$). En cuanto a los niveles de glicemia en ayunas el grupo linagliptina alcanzó reducciones significativamente mayores al grupo placebo (0.4 ± 0.1 mmol/L vs. -0.3 ± 0.1 mmol/L; -0.7 mmol/L; IC95%, -0.73 a -0.50 ; $p < 0.001$). En este estudio no se encontraron cambios ni diferencias en los cambios de pesos corporales entre ambos grupos.




En cuanto a la seguridad ambos grupos presentaron incidencias similares de eventos adversos (66.3% vs. 59.7%), eventos adversos graves (2.4% vs. 1.5%) y eventos adversos asociados al tratamiento (17.9% vs. 11.4%). Sin embargo, linagliptina se asoció con una incidencia mayor de casos de hipoglicemia (22.7% vs. 14.8%; odds ratio, 1.64; IC95%, 1.14 a 2.38, $p = 0.0083$), aunque la incidencia de eventos de hipoglicemia sintomática (16.7% vs. 10.3%) y eventos de hipoglicemia severa (2.7%

vs. 4.8%) fue similar en ambos grupos. En cuanto a los eventos adversos no se encontraron diferencias entre ambos grupos (13.0% vs. 18.3%). En este estudio no se evaluaron eventos cardiovasculares ni gastrointestinales.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante destacar tres cosas: 1) Que si bien se trata de un ensayo clínico en el que se reporta una mayor eficacia atribuible al régimen triple a base de un inhibidor de DPP-4 comparado con placebo, cuando se le utiliza dentro de un régimen triple de metformina más una sulfonilurea, también confirma que este tratamiento se asocia con un mayor riesgo de eventos hipoglicémicos; 2) Este estudio también fue financiado por la industria farmacéutica, en este caso Boehringer Ingelheim, el laboratorio que tiene la patente para comercializar linagliptina; y, 3) que en este estudio si bien los investigadores concluyeron que linagliptina combinada con metformina y una sulfonilurea ofrece tolerabilidad significativamente mayor que metformina y una sulfonilurea solas lo cierto es que el beneficio fue relativamente pequeño (~0.62% de mejora los niveles basales de HbA1c) y el riesgo encontrado no tan pequeño (odds ratio ~1.62 de presentar un evento hipoglicémico). Estudios de costo-efectividad para esclarecer el balance entre esta efectividad modesta y el mayor riesgo de eventos adversos con el inhibidor DPP-4.



Zeng et al, 2013 (18). Este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado (3:1), doble ciego, responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación describiendo el efecto terapéutico al mediano plazo (24 semanas) del uso de linagliptina (5 mg/d) versus placebo cuando es utilizada en un régimen de terapia triple con metformina (≥ 1500 mg) y una sulfonilurea (dosis máxima tolerada). En este estudio se enrolaron 192 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, todos adultos (18 a 80 años de edad) con mal control metabólico, los cuales fueron distribuidos en dos grupos, 144 en el grupo linagliptina (141 completaron el seguimiento) y 48 en el grupo placebo (46 completaron el seguimiento). Al hacerlo encontraron que la adición de linagliptina a metformina más una sulfonilurea permitió a los pacientes alcanzar un cambio en los niveles de HbA1c a los 24 meses con respecto al basal, ajustado por placebo, significativamente mayor ($-0.68\% \pm 0.14$; IC95%, -0.96 a -0.39 ; $p < 0.001$), consiguiendo con ello que una mayor proporción de pacientes alcanzara la meta terapéutica de HbA1c $< 6.5\%$ (29.8% vs. 10.4%, odds ratio, 4.0; IC95%, 1.4 a 11.7; $p = 0.01$). Adicionalmente estos investigadores encontraron que los pacientes tratados con linagliptina comparados con placebo presentaron un cambio mayor en los niveles de glicemia a ayunas a los 24 meses con respecto al basal (164.2 ± 32.2 mg/dL vs. 163.0 ± 36.5 mg/dL), ajustado por placebo (-18.8 ± 6.5 mg/dL; IC95%, -31.7 a -5.9 ; $p = 0.0044$). Cabe recalcar que no se encontraron diferencias en cuanto al cambio de peso (0.40 ± 0.23 kg vs. 0.30 ± 0.42 kg, no siendo estas diferentes estadísticamente).



En cuanto a la seguridad del tratamiento triple con linagliptina en general no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la proporción de pacientes que presentaron al menos 1 evento adverso comparado con aquellos que

recibieron placebo (38.9% vs. 43.8%). Entre los eventos adversos analizados en este caso los más frecuentes en el grupo linagliptina fueron haber padecido al menos un evento de hipoglucemia (18.1% vs. 6.3%), desórdenes gastrointestinal (7.6% vs. 10.4%) o una infección respiratoria alta (6.9% vs. 2.1%). Un dato resaltado en este estudio es que si bien no se encontraron diferencias (2.1% vs. 2.1%) en el grupo linagliptina se reportaron 3 casos de eventos adversos cardiovasculares, incluyendo un caso de angina pectoris, un caso de enfermedad coronaria y un caso de palpitaciones, mientras que en el grupo placebo sólo se registró un evento cardiovascular (no especifica cuál). Ahora bien cuando se realizó el sub-análisis sólo de los eventos adversos que fueron específicamente asociados al tratamiento sí se encontraron diferencias significativas entre los grupos linagliptina y placebo (12.5% vs. 2.1%, $p < 0.05$), debido principalmente a las diferencias encontradas en la incidencia de hipoglucemia (10.4% vs. 0%, $p < 0.05$), aunque no se reportó ningún evento hipoglucémico de tipo severo.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante reconocer tres cosas: 1) Que se trata de uno de los pocos ensayos clínicos (adecuadamente diseñado) publicados que responde de manera precisa a nuestra pregunta de investigación en el cual se evaluaron todos los eventos desenlace de nuestro interés; 2) Este estudio fue financiado por Boehringer Ingelheim que es el laboratorio que tiene la patente para comercializar linagliptina; y, 3) que en este estudio si bien los investigadores concluyeron que linagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea que debe ser considerada como una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada para los pacientes con DM-2 en China, las tasas de eventos adversos en el grupo expuesto a linagliptina fueron cuantitativamente mayores en términos de porcentaje de pacientes con hipoglucemia, infecciones respiratorias, eventos adversos severos, eventos adversos relacionados a la droga. De ahí que estos investigadores fueron muy cautos al recomendar que en los casos en los cuales se opte por esta terapia triple se debe reducir las dosis la sulfonilurea a fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. Nuevamente, un estudio de costo-efectividad es necesario para esclarecer las ventajas que ofrecería la linagliptina sobre las otras alternativas, metformina y sulfonilurea, ya disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Moses et al, 2014 (19). Este ensayo clínico multicéntrico, de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación describiendo el efecto terapéutico al mediano plazo (24 semanas) del uso de saxagliptina (5 mg/d) versus placebo cuando es utilizada en un régimen de terapia triple con metformina (≥ 1500 mg) y una sulfonilurea (con dosis $\geq 50\%$ al máximo recomendado). En este estudio se enrolaron 257 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, todos adultos (de 18 años o mayores) con mal control metabólico, los cuales fueron distribuidos en dos grupos, 129 en el grupo linagliptina (113 completaron el seguimiento) y 128 en el grupo placebo (113 completaron el seguimiento). Al hacerlo encontraron que la adición de saxagliptina a metformina más una sulfonilurea proporcionaba una reducción en los niveles de HbA1c a las semana 24 de (cambio

promedio ajustado, -0.74%; Intervalo de confianza al 95% [IC95%], - 0.89 a -0.60) comparada con placebo (cambio promedio ajustado, -0.08%; -0.23 a 0.07), estadísticamente mayor (diferencia de saxagliptina menos placebo, -0.66%; IC95%, 0.86 a -0.47; $p < 0.001$). De esta manera la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de mantener niveles de HbA1c $< 7\%$ fue significativamente mayor en el grupo tratado con saxagliptina que con placebo (30.7% vs. 9.4%, Odds Ratio, 9.0; IC95%, 3.9-21.1, $p < 0.001$), aunque en menor magnitud en aquellos pacientes con niveles basales de HbA1c $> 8.5\%$ (7%, 3/39 vs. 0%, 0/12).

En cuanto a la seguridad del tratamiento triple con saxagliptina en este estudio los investigadores reportaron que no encontraron diferencias significativas (aunque sólo reportaron los valores p en los casos en que las diferencias fueron significativas) en la proporción de pacientes reportando al menos 1 evento adverso comparado con aquellos que recibieron placebo (62.8% vs. 71.7%), ni tampoco se encontraron diferencias en las proporciones de pacientes que presentaron al menos un evento de hipoglicemia (10.1% vs. 6.3%) o un evento de hipoglicemia confirmada (síntomas + glucosa $< 2,8$ mmol/L, 1.6 vs. 0%), aunque sí en las medias de cambio en el peso corporal (0.2 ± 2.2 kg vs. -0.6 ± 2.1 kg; $p = 0.0272$). En cuanto a los eventos adversos (que fueron reportados sólo en los casos en que la frecuencia de estos fue $\geq 5\%$) los más frecuentes con exclusión de los casos de hipoglicemia, fueron: nasofaringitis (6.2% vs. 9.4%), diarrea (5.4% vs. 3.9%), hipertensión (5.4% vs. 1.6%), dislipidemia (3.9% vs. 5.5%) e infección del tracto urinario (3.1% vs. 6.3%). Lamentablemente en este estudio no se evaluaron otros desenlaces de interés como glicemia en ayunas y la incidencia de eventos cardiovasculares.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante reconocer tres cosas: 1) Que este estudio a diferencia de los anteriores es el primero en probar la eficacia y seguridad a otro inhibidor de DPP-4 (saxagliptina), siendo también el estudio que mayor eficacia y menor incidencia de eventos hipoglicémicos le atribuye a un régimen triple de a base de un inhibidor de DPP-4; 2) este estudio fue financiado por Bristol-Myers Squib que es el laboratorio que tiene la patente para comercializar saxagliptina; y, 3) que llama la atención que tratándose de un estudio de superioridad (y por ende con un mayor tamaño de muestra y mayor poder de estudio) no haya contado con el poder suficiente para encontrar diferencias entre las incidencias de eventos hipoglicémicos, los cuales fueron relativamente más frecuentes en el grupo que recibió terapia triple.

B. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos de NICE, NGC e IFD, sólo se encontró una guía de práctica clínica disponible la cual fue elaborada por la NICE del Reino Unido recientemente. Esta última actualización representa el más reciente consenso de los

expertos en diabetes a nivel mundial por lo que a continuación resumiremos lo que plantea esta guía y que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés. Al respecto es importante precisar que esta evidencia sólo fue considerada relevante para el caso de la terapia doble a base de un inhibidor de DPP-4 con metformina y no necesariamente para el caso de la terapia triple de interés de este dictamen.

La guía NICE para el manejo de pacientes adultos con diabetes tipo 2, 2015 (10).

Esta guía que acaba de ser actualizada en diciembre 2015, coincide luego de analizar la evidencia disponible en el caso específico de terapias a base de inhibidores de DPP-4 (incluyendo linagliptina, vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina) en regímenes dobles o triples concluye que estos sólo pueden considerarse como alternativa equivalente más no superior en cada uno de los siguientes casos: 1) en monoterapia cuando la monoterapia con metformina falla (alternativa considerada como equivalente a metformina con pioglitazona o una sulfonilurea); 2) en terapia doble con pioglitazona o una sulfonilurea cuando metformina se encuentra contraindicada (alternativa considerada como equivalente a pioglitazona con una sulfonilurea); 3) en terapia triple con metformina y una sulfonilurea cuando la terapia doble a base de metformina falla (alternativa considerada como equivalente a empezar insulino terapia o una combinación de metformina, pioglitazona y una sulfonilurea).

Cuando uno revisa el análisis de las evidencias disponibles utilizadas por la guía NICE para establecer sus recomendaciones con referencia a la eficacia de las terapias dobles como alternativa para pacientes que fallan a terapias dobles con metformina y sulfonilurea (ítem 8.4.8.3 de la guía. Página 204) uno puede encontrar que esta no es favorable al uso de inhibidores de DPP-4 por cuanto en todos los casos el intervalo de confianza de sus efectos sobre los niveles de hemoglobina glicosilada son muy amplios.

En el caso de las terapias triples, lamentablemente en esta guía a pesar de listar a los inhibidores de DPP-4 como una alternativa equivalente a otros regímenes triples, lo cierto es que basa esta recomendación sobre los resultados de un análisis en que el que se utiliza como control la combinación de metformina con insulina NPH (ítem 8.4.12.3 de la guía. Página 230). Debido a esto no es mucho lo que podamos inferir al respecto, excepto que en ningún caso la terapia triple a base de un inhibidor de DPP-4 demostró ser superior a la terapia combinado metformina con insulina NPH.

C. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

En nuestra revisión de las bases de datos seleccionadas se encontró una cantidad relativamente grande de revisiones sistemáticas (n =16, de los cuales 14 llegaron a meta-análisis) en las que se evaluó la eficacia de los inhibidores de DPP-4, sin embargo en sólo una de estas revisiones se analizó la eficacia de los inhibidores de

DPP-4 en el marco de la pregunta PICO de interés de este dictamen. Más aún en dicho meta-análisis sólo se analizó la evidencia disponibles con respecto al uso de inhibidores de DPP-4 en combinación con metformina o no en combinación con metformina más una sulfonilurea, comparado este con nuestra terapia control de interés (metformina más una sulfonilurea). Por otro lado, la totalidad de las revisiones sistemáticas que fueron excluidas de nuestra evaluación las mismas se enfocaron en comparar la eficacia de los regímenes a base de inhibidores de DPP-4 con placebo o con metformina en monoterapia, lo cual no es relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

A continuación resumiremos los hallazgos de la única revisión sistemática (que sí llegó al meta-análisis) relevante para nuestra pregunta PICO de interés, pero sólo en el caso de la terapia doble a base de un inhibidor de DPP-4 en comparación con metformina más una sulfonilurea.

Liu et al 2014 (20). Este meta-análisis responde a la pregunta PICO de interés de esta evaluación cuando resume la evidencia disponible hasta el 31 de Enero del año 2013 que describe el efecto terapéutico de la terapia doble con un inhibidor de DPP-4 y metformina comparada con la terapia doble con metformina y una sulfonilurea, entre otras comparaciones. En este estudio se analizó mediante meta-análisis la evidencia generada por Gallwitz y col 2012 (21), Arechavaleta y col 2011 (22), Filozof y col 2010 (23), Goke y col 2010 (24), Matthews y col 2010 (14), Seck y col 2010 (25), Ferrannini y col 2009 (26), por lo que a priori se optó ya no describirlos en detalle de manera individual en la sección de artículos originales. En este estudio se reportó que la adición de un inhibidor de DPP-4 a metformina comparada con metformina más una sulfonilurea de hecho lejos de disminuir los niveles de HbA1c contribuía a su aumento (n, 2561 vs. 2513; cambio promedio ajustado a los niveles basales, 0.11%; IC95%, 0.04 a 0.18; $p = 0.002$). De ahí que este estudio concluye que la eficacia atribuible al uso de inhibidores de DPP-4 en combinación con metformina "no es mejor"¹ que la obtenida con la combinación de metformina más una sulfonilurea.

En cuanto a la seguridad del uso de inhibidores de DPP-4 en combinación con metformina en este estudio se encontró que este se asocia con una menor incidencia de eventos de hipoglicemia (n, 5760 vs. 5729; odds ratio M-H, 0.13; IC95%, 0.09 a 0.19; $p < 0.001$); aunque en el mismo no se encontraron diferencias en términos de incidencia de vómitos (n, 1586 vs. 1458; odds ratio M-H, 1.07; IC95%, 0.68 a 1.68; $p = 0.77$), diarrea (n, 4656 vs. 4627; odds ratio M-H, 1.01; IC95%, 0.85 a 1.19; $p = 0.92$); infecciones de tracto respiratorio alto (n, 2917 vs. 2905; diferencia del riesgo relativo

¹ Aquí es importante resaltar que al concluir que el tratamiento doble con metformina y un inhibidor de DPP-4 no es tan bueno ("not as good as") el tratamiento combinado con metformina y una sulfonilurea lo que se ha demostrado es la no equivalencia de ambos tratamientos y no necesariamente que uno es inferior al otro, ya que demostrar la inferioridad de un tratamiento con respecto a otro requiere mayor rigurosidad estadística y que en particular, que se determine el margen clínicamente relevante a partir del cual tal inferioridad existe.

M-H, 0.01; IC95%, -0.01 a 0.02; $p=0.49$) o nasofaringitis (n, 2757 vs. 2751; odds ratio M-H, 1.07; IC95%, 0.91 a 1.21; $p=0.30$). En función de estos resultados estos investigadores llegaron a la conclusión que en el caso de la terapia doble a base de un inhibidor de DPP-4 y metformina representa una alternativa con una seguridad muy similar a la ofrecida por la terapia doble a base de metformina y una sulfonilurea, con la excepción de que sí se asocia con un riesgo significativamente menor de hipoglicemia.

Ahora con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO es importante reconocer tres cosas: 1) Que se trata del meta-análisis utilizado por la NICE para soportar sus recomendaciones con respecto a la equivalencia de las terapias dobles ya sea a base de un inhibidor de DPP-4 y metformina o base de metformina y una sulfonilurea en los casos en los que la monoterapia con metformina falla; 2) Este estudio consolida toda la evidencia disponible sobre la utilidad de los inhibidores de DPP-4 hasta el 31 de enero del año 2013, llegando a la conclusión de que en términos de efectividad el uso de inhibidores de DPP-4 en combinación con metformina no es mejor que la obtenida con la combinación de metformina más una sulfonilurea, incrementando de hecho los niveles basales de hemoglobina glicosilada; y, 3) que en este estudio si bien los investigadores concluyeron que la terapia doble a base de un inhibidor de DPP-4 en combinación con metformina es igual de segura que la terapia doble a base de metformina con una sulfonilurea lo cierto es que la primera se asocia con un menor riesgo de hipoglicemia.



V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de toda la evidencia disponible que de manera directa responde a la pregunta de cuál es la eficacia y seguridad del uso de regímenes a base de inhibidores de DPP-4 comparado con la terapia doble con metformina y una sulfonilurea en el manejo de pacientes adultos con DM-2 con mal control metabólico que no son candidatos a recibir tratamiento con insulina. Si bien no se encontraron evidencias específicas para población de “pacientes adultos mayores (o mayores de 60 años) con diagnóstico de DM-2, con riesgo de hipoglicemia y limitantes para uso de insulina (con alto grado de dependencia)” la evidencia encontrada bien resulta relevante para este tipo de pacientes toda vez que la misma fue generada en pacientes adultos en general, el riesgo de hipoglicemia es común a todos los pacientes que reciben hipoglicemiantes orales y las limitantes para uso de insulina como un alto grado de dependencia teóricamente no afectan la eficacia del tratamiento con hipoglicemiantes orales. Dicho esto, la evidencia revisada es relativamente consistente en cuanto a que la terapia doble a base de metformina y un inhibidor de DPP-4 ofrece una eficacia y seguridad equivalente a la ofrecida por la terapia doble a base de metformina y una sulfonilurea en términos de reducción de hemoglobina glicosilada y eventos adversos; mientras que en el caso de la terapia triple a base de metformina, una sulfonilurea y un inhibidor de DPP-4 si bien la eficacia no es inferior (es decir, varía entre equivalente o mejor en algunos casos) a la ofrecida por la terapia doble con metformina y una sulfonilurea, en el caso de la seguridad se asocia con un riesgo significativamente más alto de eventos hipoglicémicos. De hecho, los cuatro estudios analizados fueron consistentes en reportar mayores incidencias de eventos hipoglicémicos en los grupos que recibieron inhibidores de DPP-4 en regímenes triples comparados con placebo.

De acuerdo la literatura revisada, la evidencia disponible con respecto a la eficacia de la terapia doble a base de un inhibidor de DPP-4 en combinación con metformina es bastante consistente en cuanto a que no representa una alternativa más eficaz que la terapia doble a base de metformina y una sulfonilurea. De hecho en estos casos, según la evidencia de tipo meta-análisis analizada este tipo de tratamientos lejos de disminuir los niveles basales de HbA1c contribuye a incrementarlos (n, 2561 vs. 2513; cambio promedio ajustado a los niveles basales, 0.11%; IC95%, 0.04 a 0.18; $p=0.002$) (20). Ahora, con respecto a la seguridad de este tratamiento, la evidencia coincide en que la terapia doble con metformina y un inhibidor de DPP-4 es igual de tolerable que la terapia combinada de metformina con una sulfonilurea, aunque la primera se asocia con un menor riesgo de eventos hipoglicémicos (n, 5760 vs. 5729; odds ratio M-H, 0.13; IC95%, 0.09 a 0.19; $p < 0.001$).

En lo que se refiere a la terapia triple a base de un inhibidor de DPP-4 en combinación con metformina y una sulfonilurea la evidencia analizada fue bastante consistente en dar cuenta de que efectivamente este tratamiento ofrece una eficacia significativamente mayor tanto en términos de reducir los niveles basales de HbA1c



como en términos de la proporción de pacientes que consiguieron el objetivo terapéutico de reducir estos niveles de HbA1c a <7%. Dicho esto, es importante destacar que la magnitud de esta eficacia fue muy variable en ambos casos. En el caso de las reducciones medias estimadas por los 5 ensayos clínicos analizados este podía ser tan bajo como -0.62 y tan alto como -1.01, mientras que en términos de porcentajes de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico este podía ser tan bajo como 0% y tan alto como 38.6%. Ahora con respecto a la seguridad de estos tratamientos, cuando se evaluó la eficacia en términos de reducir los niveles de glicemia en ayunas los resultados fueron aún más variables reportándose incluso un incremento significativo de los niveles de glicemia en ayunas en uno (23) de los cinco estudios analizados. De la misma manera, estos estudios no fueron consistentes en reportar diferencias en términos de variación de peso corporal. Así, la gran variabilidad de resultados respecto a su eficacia en mejorar desenlaces clínicos de relevancia impone dudas sobre el beneficio real que podría esperarse alcancen los pacientes con el uso de un inhibidor de DPP-4. Esta duda crece cuando se toma en cuenta el riesgo de efectos adversos de este tipo de medicamentos.

Con respecto a la seguridad del régimen triple a base de metformina, una sulfonilurea y un inhibidor de DPP-4, en general, la evidencia revisada da cuenta que la incidencia de eventos adversos es por lo menos equivalente comparada con placebo más metformina y una sulfonilurea, pero con un riesgo mayor de eventos hipoglicémicos. De hecho, cuatro de los cinco ensayos clínicos analizados reportaron que el uso de inhibidores de DPP-4 en regímenes triple se asocia con frecuencias de eventos adversos equivalentes mientras que uno de los cinco ensayos reportó una incidencia mayor de eventos adversos en el grupo que recibió inhibidores de DPP-4 (60% vs. 47%, $p < 0.05$) (15). Ahora bien, con respecto a la incidencia de al menos un evento hipoglicémico es importante precisar que si bien los cinco estudios analizados encontraron que los pacientes tratados con un inhibidor de DPP-4 presentaron con mayor frecuencia al menos un evento hipoglicémico, sólo Hermansen et al (12% vs. 2%, $p < 0.05$) y Owens et al (22.7% vs. 14.8%; odds ratio, 1.64; IC95%, 1.14 a 2.38, $p = 0.0083$) reportaron que estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Los otros estudios publicados por Lukashevich et al (5.1% vs. 1.9%), Zeng et al (18.1% vs. 6.3%) y Moses et al (10.1% vs. 6.3%) a pesar de haber encontrado diferencias en la misma dirección se inhibieron de reportar si estas diferencias fueron significativas.

Finalmente, con respecto a la guía NICE es importante resaltar que si bien la misma acaba de ser actualizada (diciembre 2015) en ella sólo se reportan hallazgos relevantes en el marco de nuestra pregunta PICO para el caso del régimen doble a base de un inhibidor de DPP-4 en con comparación con metformina y una sulfonilurea y no en el caso del régimen triple a base de un inhibidor de DPP-4 en comparación con metformina y una sulfonilurea. Según esta guía a la fecha no existe evidencia suficiente para concluir que el régimen doble a base de un inhibidor de DPP-4 combinado con metformina ofrezca una mayor eficacia a la ofrecida por la terapia doble a base de metformina y una sulfonilurea. Si bien en esta guía se lista al régimen



triple a base de metformina, una sulfonilurea y un inhibidor de DPP-4 como una alternativa en pacientes que fallan a la terapia doble a base de metformina y una sulfonilurea, lo cierto es que en la misma, la eficacia de este régimen fue contrastado con la combinación de metformina e insulina y no con la terapia control de interés de este dictamen. De hecho, la guía es muy cauta en resaltar el hecho de que a la fecha se ignora qué tan seguro puede ser utilizar inhibidores de DPP-4 al largo plazo en términos de eventos adversos cardiovasculares y gastrointestinales. De ahí que esta guía concluye resaltando la importancia de que se realicen ensayos clínicos aleatorizados o estudios longitudinales prospectivos que permitan discernir qué tan eficaces y seguros puede ser utilizar inhibidores de DPP-4 en terapias dobles o triples al largo plazo. En el caso del régimen triple si bien en la guía sí se evaluaron algunos regímenes triple a base de inhibidores de DPP-4 en estos casos el comparador de interés fue la combinación de metformina más insulina NHP y no metformina más una sulfonilurea.

En resumen, a la fecha no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de inhibidores de DPP-4 como una alternativa más eficaz y segura a la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea. En el caso del tratamiento doble (metformina más un inhibidor de DPP-4) si bien la evidencia disponible da cuenta que es igual de tolerable que la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea, no existe mayor ganancia en términos de eficacia; mientras que en el caso de la terapia triple (metformina más una sulfonilurea y un inhibidor de DPP-4) si bien sí ofrece una mejor eficacia también se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos asociados al tratamiento, y particularmente a un mayor riesgo de eventos hipoglicémicos. Si bien los inhibidores de DPP-4 constituyen una alternativa tan o más eficaz que placebo y monoterapia con metformina (27-30), su eficacia y seguridad tanto como reemplazo de las sulfonilureas o como un tercer hipoglicemiante oral adicional a la terapia dual con metformina y una sulfonilurea aún no ha sido demostrada en ensayos clínicos independientes y bien diseñados. Y lo que es quizás aún más importante, se sabe muy poco sobre cuál es la seguridad de este régimen de tratamiento al largo plazo, particularmente en lo referente a su riesgo cardiovascular.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se puede recomendar el uso de inhibidores de DPP-4 como una alternativa tan o más eficaz y segura a la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea, ya sea en regímenes de terapia doble (como reemplazo de la sulfonilurea) o triple (como un tercer hipoglicemiante oral adicional a este esquema de tratamiento) en el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico no tributarios de manejo con insulina.
- La evidencia disponible sugiere que el uso de inhibidores de DPP-4 en un régimen doble (metformina más un inhibidor de DPP-4) si bien es una alternativa de tratamiento que se asocia con un riesgo igual o menor de eventos adversos que la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea, no ofrece mayor beneficio en términos de eficacia; mientras que por el contrario, en el caso de la terapia triple (metformina más una sulfonilurea y un inhibidor de DPP-4) si bien sí constituye una alternativa de tratamiento más eficaz que la terapia combinada con metformina y una sulfonilurea se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos asociados al tratamiento, y en particular con un mayor riesgo de eventos hipoglicémicos.
- Asimismo a la fecha, poco se sabe con respecto la seguridad del uso de inhibidores de DPP-4 al largo plazo, en cualquier régimen de tratamiento, desconociéndose en particular cuál puede ser impacto en el riesgo cardiovascular de los pacientes al largo plazo.



VII. RECOMENDACIONES

- Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para pacientes diabéticos que no logran el objetivo terapéutico de controlar sus niveles de hemoglobina glicosilada (principal indicador para evaluar si el control metabólico es adecuado), luego de recibir metformina y una sulfonilurea. Entre estas, como por ejemplo, las mencionadas en la guía NICE 2015, donde se incluyen regímenes a base de insulina (monoterapia o en combinación con metformina u otros hipoglicemiantes orales) y los regímenes de metformina en combinación con otros hipoglicemiantes orales de otros grupos terapéuticos, algunos de los cuales han sido estudiados ampliamente respecto a su beneficio en el control metabólico en pacientes diabéticos, y que podrían ser una alternativa especialmente para pacientes con limitantes para el uso de insulina. Los médicos especialistas pueden evaluar las mejores de entre estas alternativas de entre las existentes en el mercado peruano para este tipo de pacientes y enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.
2. Seclen SN, Rosas ME, Arias AJ, Huayta E, Medina CA. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000110.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2013. Available from: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
4. Aschner P, Aguilar-Salinas C, Aguirre L, Franco L, Gagliardino JJ, de Lapertosa SG, et al. Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):238-43.
5. Gutierrez-Aguado A, Escobedo-Palza S, Timana-Ruiz R, Sobrevilla-Ricci A, Mosqueira-Lovon R. Costo De Diabetes Mellitus No Complicada En Los Establecimientos De Salud Del Peru. *Value Health*. 2015;18(7):A863.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(1):193-203.
7. Alexander GC, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2088-94.
8. Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy? *Drugs*. 2008;68(15):2131-62.
9. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64(12):1339-58.
10. Type 2 diabetes in adults: management: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
11. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9131):837-53.
13. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9677):1765-72.
14. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced



hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(9):780-9.

15. 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, obesity & metabolism*. 2007;9(5):733-45.
16. Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):403-9.
17. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(11):1352-61.
18. Zeng Z, Yang JK, Tong N, Yan S, Zhang X, Gong Y, et al. Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of data from a randomised clinical trial. *Current medical research and opinion*. 2013;29(8):921-9.
19. Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):443-50.
20. Liu X, Xiao Q, Zhang L, Yang Q, Liu X, Xu L, et al. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18,980 patients with type-2 diabetes mellitus--a meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014;23(7):687-98.
21. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2012; 380(9840):[475-83 pp.]. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0140-6736\(12\)60840-2](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0140-6736(12)60840-2)
22. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(2):160-8.
23. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(3):318-26.

24. Goke R, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M. Real-life efficacy and safety of vildagliptin compared with sulfonylureas as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus in Germany. *Current medical research and opinion* [Internet]. 2014; 30(5):[785-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-0566.12222>
25. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *International journal of clinical practice*. 2010;64(5):562-76.
26. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(2):157-66.
27. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(8):762-7.
28. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1369.
29. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open medicine: a peer-reviewed, independent, open-access journal*. 2011;5(1):e35-48.
30. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(1):30-7.

