

## VILDAGLIPTINA

**Paredero Domínguez, JM. S.º Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Guadalajara.  
Berrocal Javato, MA. Servicio de Farmacia del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina.**

Vildagliptina es un hipoglucemiante oral inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, autorizado para el tratamiento combinado en terapia doble con metformina, sulfonilureas o tiazolidindiona. Con los datos actuales y cuando se precise terapia combinada, sigue siendo de elección la asociación de metformina con una sulfonilurea al disponer más experiencia sobre su eficacia y seguridad.

### INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como terapia dual en combinación con: 1) metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir metformina a dosis máxima en monoterapia; 2) una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia, a pesar de recibir sulfonilurea a dosis máxima tolerada y para los que la metformina no es adecuada por contraindicación o intolerancia; 3) una tiazolidindiona en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona<sup>1</sup>.

### POSOLOGÍA

En combinación dual con metformina o una tiazolidindiona, 50 mg/12 horas vía oral (mañana y noche). En combinación con una sulfonilurea, 50 mg/día administrada por la mañana.

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg. Puede tomarse con o sin comidas<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que origina un aumento de los niveles endógenos de las hormonas incretinas, GLP-1 (péptido similar al glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa), favoreciendo la secreción de insulina y reduciendo los niveles de glucagón en la sangre, de una forma dependiente de la glucosa. Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad del 85%. La unión a proteínas plasmáticas es baja (9,3%). Aproximadamente, el 85% de la dosis se excreta en orina (23% de forma inalterada) y el 15%, en heces. La semivida de eliminación es, aproximadamente, de 3 horas<sup>1,2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

En terapia combinada, se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con otros antidiabéticos. Se dispone de 3 ensayos clínicos (EC) controlados frente a placebo y otros 2 frente a control activo.

La variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) respecto a los valores iniciales.

**1) Frente a placebo**, se compararon los resultados de la adición de vildagliptina o placebo a un tratamiento en monoterapia preestablecido (metformina o pioglitazona o glimepirida). La duración de los EC fue de 24 semanas y se obtuvieron los siguientes resultados:

- Combinación de **vildagliptina+metformina**<sup>3</sup> se utilizó vildagliptina 50 mg/día y 100 mg/día, siendo esta última dosis la que mejores resultados logró, con una reducción media de -0,7% y -1,1%, respectivamente ( $p < 0,001$ ).
- Combinación de **vildagliptina+pioglitazona**<sup>4</sup>, con una reducción media de -0,5% y -0,7%, respectivamente ( $p < 0,001$ ).
- Combinación de **vildagliptina+glimepirida**<sup>5</sup> obtuvo una reducción media de -0,64% y 0,70% respectivamente ( $p < 0,001$ ), siempre mejor con la dosis de 100 mg/día.

**2) Frente a control activo**, ambos de no inferioridad:

- Ensayo de 24 semanas<sup>6</sup>, comparó **vildagliptina+metformina frente a pioglitazona+metformina**, las dos combinaciones muestran una eficacia similar (reducción de HbA<sub>1c</sub> -0,88±0,5% y -0,98±0,06%, respectivamente, diferencia entre los grupos de 0,1% [IC95% -0,05 a 0,26%]).
- Ensayo de 52 semanas<sup>7</sup>, comparó la adición de **vildagliptina a metformina, frente a la adición de glimepirida a metformina**, la combinación con vildagliptina no mostró ser inferior (reducción de HbA<sub>1c</sub> -0,44±0,02% y -0,53±0,02%, respectivamente, observando una diferencia media de 0,09% [IC97,5% 0,02% a 0,16]).

### SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) en terapia combinada han sido: temblor, cefalea, mareos y astenia. Además, en combinación con metformina, aparecieron náuseas; con sulfonilureas, estreñimiento y nasofaringitis y con pioglitazona un incremento de edema periférico y aumento de peso. La

incidencia de hipoglucemia aumenta únicamente en combinación con glimepirida sobre todo con la dosis de 100 mg/día (3,6% vildagliptina+glimepirida vs 0,6% placebo+glimepirida), por ello la dosis de vildagliptina está limitada a 50 mg/día asociada a sulfonilureas.

Se han notificado casos de disfunción hepática (incluyendo hepatitis), que obliga a la monitorización periódica de las enzimas hepáticas. También casos de angioedema, especialmente cuando se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

En estudios preclínicos, se ha descrito alteración de la conducción cardíaca y lesiones en la piel que hacen necesario su seguimiento.

No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1, tratamiento de la cetoacidosis diabética, insuficiencia hepática incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST >3 veces el límite superior de la normalidad, embarazo/lactancia, niños y adolescentes. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave o sometidos a hemodiálisis. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase funcional I y II (NYHA) y no se recomienda en pacientes de clases III y IV. Como ocurre con otros antidiabéticos orales, su efecto hipoglucemiante puede verse reducido por tiazidas, corticosteroides, fármacos que actúan sobre la glándula tiroidea y simpaticomiméticos<sup>1,2</sup>.

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes, actualmente se acepta que la combinación metformina + sulfonilurea es el tratamiento de elección tras el fracaso de la monoterapia con metformina para mejorar el control glucémico.

En los casos de contraindicación o intolerancia a sulfonilurea, ésta debería sustituirse por glitazona. Algunas guías consideran a las gliptinas (sitagliptina y vildagliptina) como alternativas al tratamiento con glitazonas, cuando el incremento de peso constituya un problema grave<sup>8</sup>. Una ventaja que presenta frente a sulfonilureas es la de causar menos hipoglucemias y su efecto neutro sobre el peso.

Es preciso recordar que sitagliptina recoge en su ficha técnica la posibilidad de utilizarla en terapia de combinación triple, en pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina + sulfonilurea.

Se requieren ensayos adicionales con variables de morbimortalidad y seguridad a largo plazo (cardiovascular, hepática y sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4) para establecer el papel de la vildagliptina frente a fármacos más experimentados.

### CONCLUSIONES

1. Vildagliptina pertenece al grupo de inhibidores de la DPP-4, es el segundo fármaco autorizado solo para el tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o tiazolidinadonas.
2. Asociada con metformina demostró no ser inferior a la adición de pioglitazona o glimepirida a metformina, en la reducción del nivel de HbA<sub>1C</sub>.
3. A largo plazo, la seguridad a nivel hepático y cardiovascular de los derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 no están suficientemente establecidos. Requiere monitorización periódica de las enzimas hepáticas por riesgo de hepatotoxicidad.

<b>Presentaciones.</b>	Galvus <sup>®</sup> , Jalra <sup>®</sup> y Xiliarx <sup>®</sup> de 50 mg 28 y 56 comprimidos.
<b>Grupo terapéutico.</b>	A10BH Hipoglucemiantes orales inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.
<b>Condiciones de dispensación.</b>	Receta médica. Aportación reducida.

### COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Principio Activo	Coste
VILDAGLIPTINA	2,00 €
METFORMINA	0,11 €
GLIMEPIRIDA	0,15 €
ROSIGLITAZONA	1,98 €
SITAGLIPTINA	2,00 €
PIOGLITAZONA	2,18 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis enero 2009.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Galvus<sup>®</sup>. Laboratorio Novartis [consultado enero 2010].
2. Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Galvus<sup>®</sup>. Scientific Discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf> [consultado enero 2010].
3. Bosi E, Camissasca EP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucosa control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007; 30(4): 890-5.
4. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes maling thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebocontrolled study. Diabetes Obes Metab. 2007; 9:166-174.
5. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdóttir S, Camissasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucosa control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab. 2008 Feb 18. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00859.x.
6. Bolli G, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double blind study. Diabetes Obes Metab. 2008; 10 : 82-90.
7. E. Ferrannini, 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 and Metabolism. 2009;11:157-166.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. NICE short clinical guideline 87. May 2009. Disponible en URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) [consultado enero 2010].

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, 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, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional 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. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

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

D.L.: GU-142-2000