

Introducción:

Saxagliptina (SX) es un inhibidor selectivo de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4) que se administra en una toma diaria. Su mecanismo de acción prolonga la vida media del péptido símil-glucagon tipo 1 (GLP 1) y de esta manera aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa (efecto incretina). Pertenece a una familia de fármacos que comparten este mecanismo de acción junto con sitagliptina y vildagliptina.

La indicación de uso es el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2.

Revisión de la literatura:

Se realizó una búsqueda de información relevante sobre el fármaco en MEDLINE utilizando como palabra clave "saxagliptin", usando los siguientes filtros: *Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Classical Article, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Guideline, English, Spanish, All Adult: 19+ years, Field: Title/Abstract.*

La búsqueda retribuyó sólo 6 artículos:

- **A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes.** *Postgrad Med.* 2010 May;122(3):16-27.

Es un estudio que evalúa la seguridad de la droga (fases 2 y 3) en relación a sus efectos cardiovasculares. Se concluye que la droga no aumentó el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

- **Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4810-9. Epub 2009 Oct 28

Se trata de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en 565 pacientes con diabetes tipo 2 (Dt2) con hemoglobina glicosilada entre 7 y 10,5% que estaban en tratamiento con alguna glitazona. Se les administró SX 2,5 y 5 mg en dos

grupos y se midió como resultado principal la hemoglobina glicosilada a las 24 semanas. Se observó un descenso significativo de la hemoglobina glicosilada con el agregado de SX.

- **Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes.** *Curr Med Res Opin.* 2009 Oct;25(10):2401-11.

401 pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con placebo o SX y se realizó paralelamente un seguimiento con una cohorte abierta de 66 pacientes tratados con 10 mg de SX, se observó el cambio de la hemoglobina glicosilada a las 24 semanas y de la glucemia en ayuno.

Hubo un descenso de la hemoglobina glicosilada entre 0,46% y 0,54% con SX y un máximo de glucemia en ayunas de 17 mg% con significación estadística.

- **Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial.** Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators.

En este estudio se enrolaron a 1306 pacientes y se los asignó aleatoriamente a 4 grupos: SX 5 mg + Metformina (MTF) en dosis crecientes; SX 10 mg + (MTF); SX + placebo y MTF + placebo. Se previó un tratamiento de rescate si no se lograba el control metabólico con pioglitazona de forma abierta. Completó el estudio el 75%. A las 24 semanas de seguimiento se observó mayor descenso de la hemoglobina glicosilada en los grupos de terapia combinada. No hubieron diferencias con significación clínica entre las dosis de SX.

Necesitaron menos terapia de rescate el grupo de terapia combinada y el de MTF sola.

- **The Efficacy and Safety of Saxagliptin When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes With Metformin Alone** *Diabetes Care*, Vol. 32, (9), 2009

Compara MTF + SX en 3 dosis diferentes contra MTF + placebo. Se incluyeron 743 pacientes y se comprobó una reducción de la HbA1C, glucemia en ayunas, posprandial y área bajo la curva de la glucemia a las 24 semanas en los grupos de terapia combinada.

- **Glucose lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type-2 diabetes.** Rosenstock J, Sankoh S, List JF *Diabetes Obes Metab* 2008 10 (5): 376-86 Epub 2008 Mar 18

Es un ensayo corto de 12 semanas con asignación al azar, controlado con placebo en pacientes sin tratamiento. Mediante él también se comprobó reducción de la HbA1C.

En cuanto a la seguridad de SX los trabajos no encontraron diferencias con los grupos de control y se tratan de efectos adversos menores (cefalea, mialgias, artralgias, etc.) además de pocos episodios de hipoglucemia.

Costos:

| | | | |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|----------|
| Onglyza^R | (<i>sitagliptina</i>) | 2,5 mg o 5 mg 28 comprimidos | \$220,04 |
| Euglucon^R | (<i>glibenclamida</i>) | 5 mg 30 comprimidos | \$21,21 |

Conclusiones:

La evidencia es exigua en la actualidad en relación a los eventos clínicos. Sólo se encontraron 6 ensayos realizando una búsqueda sensible por MEDLINE. Por supuesto no se obtuvieron fuentes secundarias debido a la escasez de ensayos clínicos.

Los trabajos son de escasa duración no permitiendo extraer ninguna conclusión sobre su seguridad en el tratamiento crónico de los pacientes.

Sólo se ha demostrado que es capaz de mejorar el control metabólico en pacientes con un inicio reciente del tratamiento de la Dt2. En este sentido no se observa ninguna ventaja frente a otros secretagogos de insulina, con eficacia comprobada y perfil de seguridad más conocido como las sulfonilureas o con la insulina misma, excepto en que parecen no generar aumento de peso.

Su costo resulta muy elevado comparado con otros secretagogos.

La falta de experiencia clínica suficiente sobre SX en términos de seguridad y ventajas comparativas con otros ADO y, por supuesto, sobre resultados clínicos verdaderamente relevantes como las complicaciones macro y microvasculares y mortalidad general no permite realizar una prescripción basada en los principios del uso racional de medicamentos.

Recomendación:

No se recomienda su uso al momento actual debido a su escasa experiencia clínica en términos de seguridad y efectividad y su elevado costo. A la fecha no hay evidencia de que represente un avance terapéutico con respecto a los fármacos actualmente en uso para el tratamiento de la diabetes tipo 2.