

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO ORIGINAL

# Efectividad y seguridad de vildagliptina como tratamiento adicional para la diabetes *mellitus* de tipo 2 (DMT2) en condiciones de vida-real en México. Sub-análisis del estudio EDGE

Eduardo Márquez-Rodríguez<sup>1\*</sup>, Eduardo Brea-Andrea<sup>2</sup>, Victoria Alejandro Rajmet-Hace<sup>3</sup>, Javier Salinas-Salinas<sup>3</sup> y Fabiola Mariño-Rojas<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Instituto Jalisciense de Metabolismo, Guadalajara; <sup>2</sup>IMSS del Estado de México y Municipios, Toluca; <sup>3</sup>Práctica Privada; <sup>4</sup>Novartis Pharma AG#, Ciudad de México. México

## Resumen

**Antecedentes:** El estudio multinacional EDGE (siglas derivadas de su nombre en inglés Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin) evaluó la efectividad y la tolerabilidad de vildagliptina añadida a la monoterapia en pacientes que no lograron alcanzar metas de glicemia versus otros antidiabéticos orales (AO). **Métodos:** Estudio observacional, prospectivo de 1 año de tratamiento en condiciones de vida-real. El criterio primario de efectividad fue la reducción de  $HbA1c > 0.3\%$  sin edema periférico, hipoglicemia, aumento de peso  $> 5\%$  o descontinuación debido a eventos gastrointestinales (GI). El criterio secundario fue  $HbA1c < 7\%$  (a 12 meses) sin hipoglicemia comprobada o aumento de peso  $\geq 3\%$ . **Resultados:** De los 3,523 pacientes incluidos en México, 2,847 estuvieron en la cohorte vildagliptina y 676 en la de comparación. El criterio primario de efectividad fue alcanzado en el 61.8 y 53.2% en las cohortes vildagliptina y comparación, respectivamente. La razón de disparidad sin ajuste fue de 1.42 (IC 95%: 1.19-1.68) a favor de vildagliptina. Una ventaja similar se observó en el criterio secundario de efectividad. El porcentaje de eventos adversos (EA) fue menor en vildagliptina ( $n = 145$ ; 5.0%) que en cohorte de comparación ( $n = 95$ ; 14.0%).

**Conclusión:** Vildagliptina añadida a otro AO permite alcanzar la meta de  $HbA1c$  sin experimentar EA significativos.

**PALABRAS CLAVE:** Vildagliptina. Tratamiento adicional. Diabetes mellitus tipo 2. México.

## Abstract

**Background:** The multinational EDGE (Effectiveness of Diabetes control with vildaGliptin and vildagliptin/mEtformin) study assessed the effectiveness and tolerability of vildagliptin versus other oral antihyperglycemic drugs (OAD) when added to monotherapy in patients in the real-world setting. **Methods:** Prospective, real-world observational study. The primary endpoint (PEP) was the proportion of patients achieving a reduction in  $HbA1c > 0.3\%$  without peripheral edema, hypoglycemia, discontinuation, due to gastrointestinal event, or weight gain  $> 5\%$ . The secondary endpoint (SEP) was the proportion of patient achieving  $HbA1c < 7\%$  (at month 12), without proven hypoglycemia or weight gain ( $\geq 3\%$ ). **Results:** Of the 3,523 patients

### Correspondencia:

\*Eduardo Márquez Rodríguez  
Instituto Jalisciense de Metabolismo  
Av. Manuel Acuña, No. 2760, int. 202, Piso 2  
Col. Prados Providencia  
C.P. 44670, Guadalajara, Jal., México  
E-mail: doctormarquezr1@hotmail.com

#Al momento de la realización del estudio.

Fecha de recepción: 22-04-2015  
Fecha de aceptación: 17-09-2015

enrolled in Mexico, 2,847 were in the vildagliptin and 676 in the comparator cohort. The PEP was reached in 61.8 and 53.2% in the vildagliptin and comparator cohorts, respectively. The unadjusted odds ratio was 1.42 (95% CI: 1.19-1.68) in favor of vildagliptin. A similar advantage for vildagliptin-based therapies was seen for the SEP. The percentage was lower in the vildagliptin ( $n = 145$ ; 5.0%) than in the comparator group ( $n = 95$ ; 14.0%). **Conclusion:** Vildagliptin, added to a first-line OAD monotherapy, allows patients to reach target HbA1c without experiencing significant adverse events. (Gac Med Mex. 2016;152:457-64)

**Corresponding author:** Eduardo Márquez, doctormarquezr1@hotmail.com

**KEY WORDS:** Vildagliptin. Add-on therapy. Type 2 diabetes mellitus. Mexico.

## Introducción

Conforme la población mundial crece, existe un incremento epidémico de las enfermedades no transmisibles, entre estas la DMT2 no es una excepción<sup>1</sup>. Actualmente en México, la DMT2 es la segunda causa más común de muerte<sup>2</sup>.

La DMT2 es una enfermedad progresiva, terapias combinadas son usualmente requeridas para mantener un buen control de la glicemia y para prevenir complicaciones a largo plazo<sup>3</sup>. Las sulfonilureas (SU) están entre los fármacos AO más comúnmente usados, pero usualmente son asociadas con EA tales como hipoglicemia e incremento de peso<sup>4</sup>. Guías de tratamiento recientes sugieren que la efectividad, tolerabilidad, costo y preferencia de los pacientes deben ser considerados al momento de escoger un AO. En cualquier evaluación de riesgo/beneficio de un paciente individual, es de suma importancia el considerar un AO que mejore el control glicémico sin incrementar el riesgo de hipoglicemia y aumento de peso<sup>5-7</sup>. Vildagliptina es un inhibidor potente de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que mejora el control glicémico mediante el incremento de la respuesta a la glucosa en células alfa y beta y ha demostrado una reducción marcada del riesgo de hipoglicemia comparado con las SU<sup>8</sup>.

Los datos de las guías de tratamiento usualmente provienen de estudios clínicos aleatorizados controlados, los cuales proveen información muy útil en condiciones controladas pero información limitada sobre la efectividad y tolerabilidad de un fármaco en condiciones clínicas de práctica habitual, en razón de sus estrictos criterios de inclusión y exclusión. En contraste, en estudios en condiciones de *vida-real*, generalmente descritos como estudios pragmáticos, se evalúan los beneficios y riesgos de los agentes terapéuticos en condiciones no controladas en donde pueden ser considerados todos los posibles factores que afectan el control de la diabetes<sup>9-11</sup>.

El estudio EDGE fue un estudio internacional en condiciones de *vida-real* que evaluó la efectividad y tolerabilidad de la adición de vildagliptina a otro AO comparada a la combinación de dos AO en pacientes con DMT2 que requieren intensificación de su tratamiento para mejorar el control de la glicemia.

En el estudio EDGE, los investigadores de México tuvieron el cuarto lugar en cuanto a número de pacientes incluidos en el estudio después de India, Alemania y Portugal, por esta razón, los autores de este artículo realizamos un análisis *post hoc* en la población de pacientes mexicanos.

## Materiales y métodos

El estudio EDGE fue diseñado como un estudio de cohorte prospectivo de 1 año de duración que incluyó 45,868 pacientes de 2,957 centros en 27 países en Europa, América Central y del Sur, Asia y Oriente Medio. En México se incluyeron 3,821 pacientes en 264 centros. Para ser elegibles en el estudio los pacientes debían ser adultos mayores de 18 años con DMT2 y control glicémico inadecuado que estaban recibiendo monoterapia con AO, sea una SU, metformina, tiazolidinediona (TZD), meglitinida (glinida) o un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa (AGI), y a los que se consideraba que requerían un segundo AO para alcanzar sus metas de glicemia. Los criterios de exclusión fueron: haber iniciado tratamiento con un inhibidor de la DPP-4 diferente de vildagliptina; haber iniciado tratamiento con cualquier otro mimético o análogo de incretina; uso de 3 o más AO al inicio del estudio; uso de insulina; cambio de AO o clase de AO al inicio del estudio y antes de añadir un nuevo AO; hipersensibilidad al fármaco de estudio o a un fármaco de la misma clase química. Se consideraron dos cohortes comparativas para el estudio, la una constituida por los pacientes que recibieron vildagliptina más otro AO (vildagliptina/AO) y la cohorte de comparación en la que se incluyeron todas las otras combinaciones de AO que fueron prescritas en la población de estudio. Detalles adicionales del

diseño del estudio, evaluaciones y recolección de datos han sido publicados anteriormente<sup>12</sup>.

### **Criterios primario y secundario de efectividad**

El criterio primario de efectividad fue definido como la proporción de pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento (reducción de HbA1c > 0.3% desde la evaluación basal al mes 12) sin presentar problemas de tolerabilidad (edema periférico, evento hipoglucémico comprobado, descontinuación del estudio debido a un evento GI, o incremento de peso ≥ 5%)<sup>13</sup>. Los pacientes que no pudieron ser categorizados como éxito o fracaso (por ejemplo, debido a falta de datos de HbA1c o peso corporal a los 12 meses) fueron considerados como no evaluables. Los datos de los pacientes no evaluables fueron considerados como fallas en el cálculo de la razón de disparidad (*odds-ratio* u OR) para éxito en alcanzar el criterio primario de efectividad. El análisis principal de criterio primario de efectividad utiliza la población por protocolo (PP). Los datos fueron censados si los pacientes cambiaron el tratamiento adjudicado. El criterio secundario de efectividad fue la proporción de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7% (al mes 12), sin hipoglicemia comprobada o aumento de peso (≥ 3%).

Un EA fue definido como la aparición o empeoramiento de cualquier signo, síntoma o condición médica que ocurriera después de iniciar el AO adjudicado, aun cuando el evento fuera considerado como no relacionado con la exposición al AO. Las condiciones médicas o enfermedades que estuvieron presentes antes de iniciar los AO fueron consideradas como EA únicamente si empeoraron después de iniciar el AO adjudicado. Valores anormales de laboratorio o resultados de exámenes médicos constituyeron EA únicamente si indujeron signos o síntomas clínicos que fueron considerados clínicamente significativos o requirieron terapia. Hipoglicemia fue definida como síntomas sugestivos de hipoglicemia que se resolvieron prontamente después de la administración de carbohidratos orales (incluyendo eventos leves y severos).

### **Análisis de los criterios primario y secundario de efectividad**

Este análisis *post hoc* provee principalmente estadística descriptiva. El análisis inferencial fue provisto para los criterios primario y secundario de efectividad.

La probabilidad de éxito fue analizada utilizando un modelo de regresión logística binaria para calcular la razón de disparidad con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La razón de disparidad expresa la probabilidad de éxito a favor de la cohorte de vildagliptina o la cohorte de comparación, relativa a la probabilidad de éxito en favor de los AO de comparación. En este análisis *post hoc* se provee la razón de disparidad sin ajuste. El cambio de la HbA1c desde la basal al final del estudio fue ajustado con la medición basal usando un modelo ANCOVA.

#### **2.2 Rol de la fuente de financiamiento del estudio**

El auspiciante del estudio y el comité de dirección tuvieron roles iguales en la determinación del diseño del estudio, la elaboración del protocolo y la interpretación de los datos. El patrocinador fue el responsable de la escritura del protocolo, la recolección de datos y el análisis. Todos los autores tuvieron responsabilidad final por los datos, contenidos y la decisión de someter a publicación.

El protocolo del estudio EDGE fue aprobado por comités de revisión locales independientes y comités de ética.

## **Resultados**

### **Poblaciones de pacientes y características basales**

La población incluida en los centros de México fue de 3,821 pacientes que documentaron su consentimiento informado, de los cuales 298 pacientes (229 en la cohorte de vildagliptina y 69 en la cohorte del comparador) fueron excluidos debido a documentos fuentes inadecuados o por problemas en la calidad y exactitud del ingreso de datos. La población de intención de tratamiento (ITT), que fue usada para las características demográficas basales y el análisis de seguridad, comprendió 2,847 pacientes que recibieron la terapia de vildagliptina adicionada al AO inicialmente prescrito (cohorte de vildagliptina/AO) y 676 pacientes que recibieron cualquier otro AO añadido al AO inicialmente prescrito (cohorte de comparación).

La PP fue un subconjunto de la población ITT y fue usada para el análisis de los criterios de seguridad, la PP comprendió 3,464 pacientes para el criterio primario de efectividad (2,794 pacientes en la cohorte vildagliptina/AO y 670 pacientes en la cohorte de comparación) y 2,868 para el criterio secundario de efectividad (2,300 para vildagliptina/AO, 568 para la cohorte de comparación).

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes en la evaluación basal (población de intención de tratamiento)**

	Cohorte de vildagliptina/AO n = 2847	Cohorte de comparación n = 676	Total n = 3523
Edad (años) media (DS)	55.1 (12.46)	57.0 (11.69)	55.5 (12.34)
Sexo			
Hombres n (%)	1358 (47.7)	306 (45.3)	1664 (47.2)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) media (DS)	29.5 (5.27)	29.2 (5.04)	29.4 (5.23)
HbA1c (%) basal media (DS)	8.6 (1.72)	8.5 (1.65)	8.6 (1.71)
Duración de la DMT2 (años) media (DS)	5.5 (6.04)	6.4 (5.64)	5.7 (5.98)

AO: antidiabético oral; DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2. Tratamiento adjudicado (población de intención de tratamiento)**

Cohorte de vildagliptina/AO n = 2845		Cohorte de comparación n = 675	
Tratamientos	n (%)	Tratamientos	n (%)
Metformina/vildagliptina	2270 (79.8)	Metformina/SU	396 (58.6)
SU/vildagliptina	407 (14.3)	Metformina/TZD	140 (20.7)
TZD/vildagliptina	129 (4.5)	SU/TZD	81 (12.0)
AGI/vildagliptina	24 (0.8)	Meglitinida/metformina	28 (4.1)
Meglitinida/vildagliptina	15 (0.5)	AGI/metformina	13 (1.9)
		Meglitinida/TZD	4 (0.5)
		AGI/TZD	3 (0.4)
		Meglitinida/SU	2 (0.3)
		AGI/SU	8 (1.1)

AGI: inhibidor de la alfa-glucosidasa; AO: antidiabético oral; TZD: tiazolidinediona; SU: sulfonilurea.

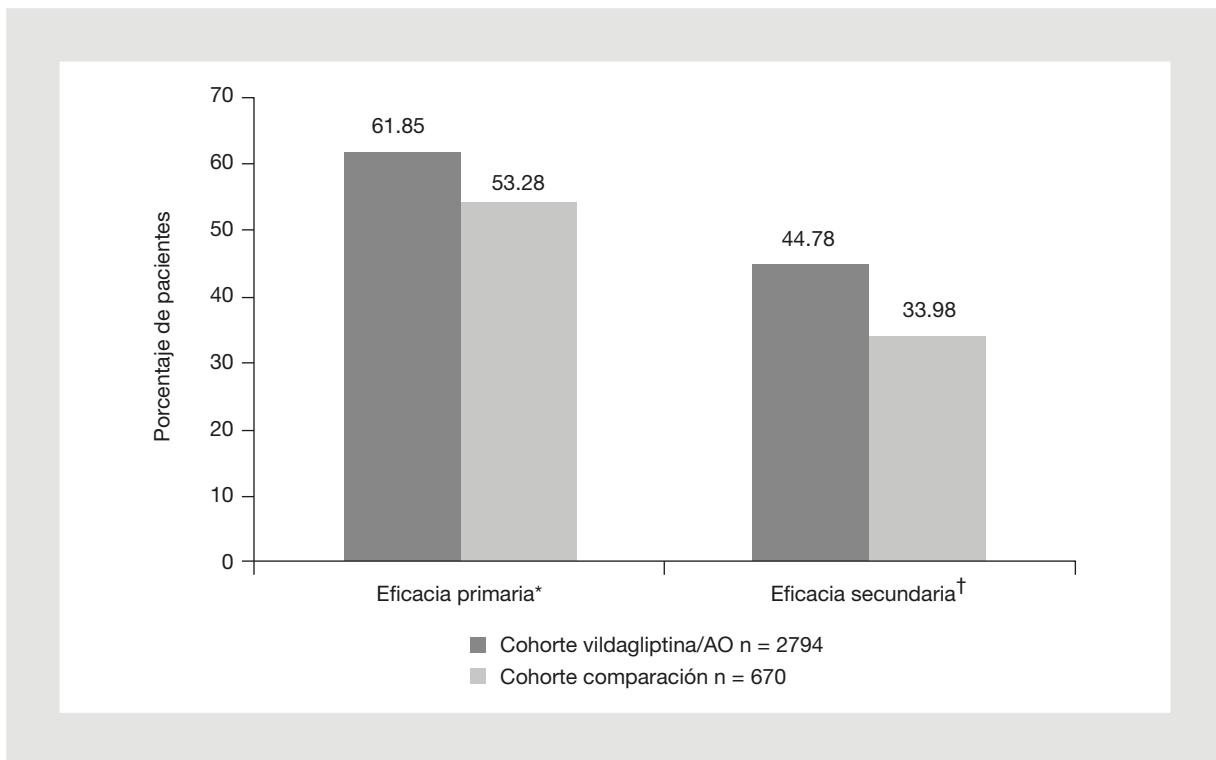
La edad promedio fue 55.5 años (desviación estándar [DE]: 12.3), el índice de masa corporal fue de 29.4 kg/m<sup>2</sup> (DE: 5.23) y la duración promedio de la DMT2 fue de 5.7 años (DE: 5.9). El promedio de HbA1c fue similar en el grupo de vildagliptina y en el de comparación, 8.6 % (DE: 1.7) y 8.5% (DE: 1.6), respectivamente (Tabla 1).

La tabla 2 reporta las terapias adjudicadas en la población ITT para cada cohorte según la prescripción de su médico investigador. Del total de pacientes incluidos en el estudio, la mayoría de los pacientes recibió como prescripción inicial vildagliptina/metformina, 64.49%; vildagliptina/SU, 11.56%, o SU/metformina, 11.25%. Agrupando las combinaciones adjudicadas, la cohorte de vildagliptina/AO fue constituida por 2,845

pacientes (80.8%) que recibieron sea metformina/vildagliptina, SU/vildagliptina, TZD/vildagliptina, (AGI)/vildagliptina o meglitinida/vildagliptina. La cohorte de tratamientos de comparación fue constituida por 675 pacientes (19.2%) que recibieron metformina/SU, metformina/TZD, SU/TZD, meglitinida/metformina, AGI/metformina, AGI/SU, meglitinida/TZD, AGI/TZD o meglitinida/SU.

### **Criterios primario y secundario de efectividad**

La figura 1 reporta los análisis de los criterios primario y secundario de efectividad. El 61.8% de los pacientes tratados con vildagliptina alcanzaron el criterio



**Figura 1.** Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios primarios y secundarios de efectividad (población por protocolo).

\* $p < 0.001$  para la razón de disparidad sin ajuste 1.42 (IC 95%: 1.19-1.68) a favor de vildagliptina/AO.

† $p < 0.001$  para la razón de disparidad sin ajuste 1.57 (IC 95%: 1.30-1.90) a favor de vildagliptina/AO.

Criterio primario de efectividad: proporción de pacientes que experimentan una disminución de la HbA1c  $> 0.3\%$ , sin hipoglicemia, aumento de peso, efectos secundarios gastrointestinales o edema periférico.

Criterio secundario de efectividad: proporción de pacientes que alcanzan HbA1c  $< 7\%$  al final del estudio, sin eventos comprobados de hipoglicemia o aumento de peso  $\geq 3\%$ , y con una HbA1c  $> 7\%$  en la medición basal.

primario de efectividad comparado con 53.2% de los pacientes tratados con los comparadores. Una ventaja similar para las terapias basadas en vildagliptina fue observada en el criterio secundario de efectividad.

La figura 2 ilustra los cambios de HbA1c en las dos cohortes, con una mayor reducción ( $p < 0.001$ ) en cambios de HbA1c a los 12 meses en los pacientes tratados con vildagliptina,  $-1.73\%$  (IC 95%:  $-1.77\%$ ,  $-1.70\%$ ), que en los pacientes tratados con comparador,  $-1.54\%$  (IC 95%:  $-1.62\%$ ,  $-1.46\%$ ) (análisis no previamente especificado en el protocolo).

## Análisis de seguridad

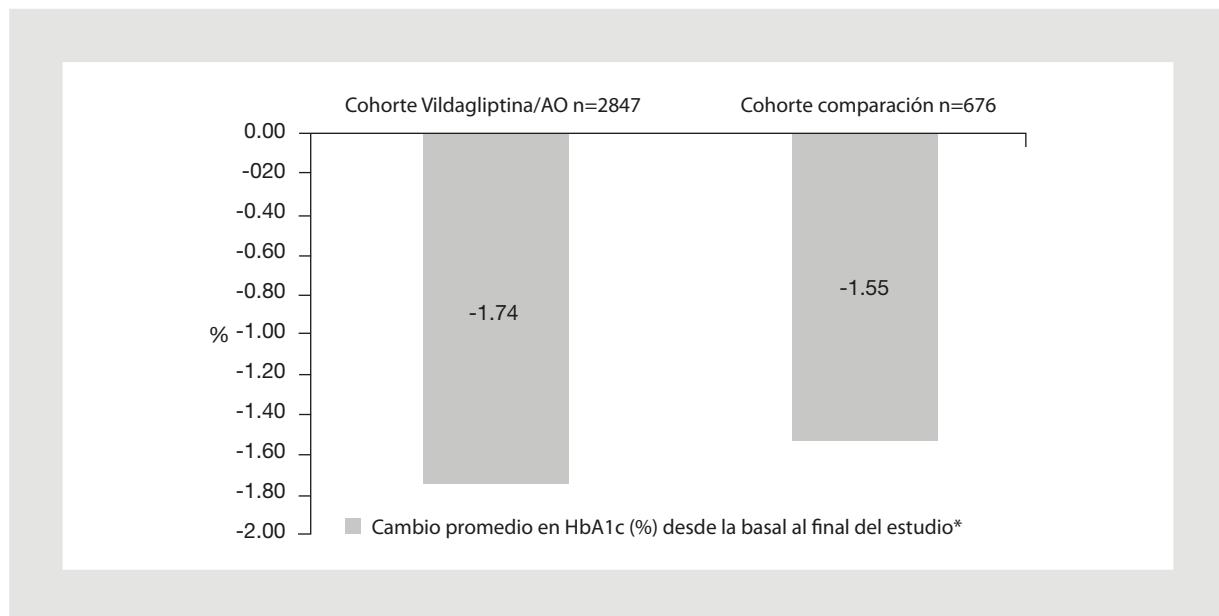
El porcentaje de pacientes que reportaron EA en cualquier clase primaria de órgano o sistema (SOC, según la clasificación de MedDRA) fue menor en la cohorte de vildagliptina/AO ( $n = 145$ , 5.0%) que en la cohorte de comparación ( $n = 95$ , 14.0%). La tabla 3 resume los EA que ocurrieron durante el estudio, listados por el SOC.

Trastornos hepatobiliares se reportaron en 3 pacientes (0.1%) en la cohorte de vildagliptina/AO, en comparación con ninguno en la cohorte de comparación. Hipoglicemia fue reportada por 4 pacientes (0.14%) en la cohorte de vildagliptina/AO y 9 pacientes (1.3%) en la cohorte de comparación, casi 10 veces más frecuente que la cohorte de vildagliptina/AO.

Eventos adversos serios (EAS) se reportaron en 10 pacientes (0.35%) en la cohorte de vildagliptina/AO y 3 pacientes (0.45%) en la cohorte de comparación (datos no mostrados).

## Discusión

Existe una escasez de datos de los estudios grandes conducidos en condiciones de *vida-real* que complementan los datos de los ensayos clínicos sobre la efectividad y seguridad de medicamentos. Resultados del estudio EDGE confirman la existencia de la inercia clínica, a pesar de las recientes directrices que enfatizan la intensificación oportuna de tratamientos de



**Figura 2.** Reducción total de HbA1c desde la basal.

\* $p > 0.001$  calculado con un método ANCOVA sin ajuste.

El promedio de HbA1c en la medición basal fue 8.6% (DE: 1.72) en la cohorte de vildagliptina/AO y 8.5% (DE: 1.65) en la cohorte de comparación.

La diferencia entre cohorte del cambio promedio de HbA1c fue -0.1939 (IC 95%: -0.2787, -0.1093).

reducción de la glucosa. En ambas cohortes, el valor basal de HbA1c fue  $> 8.0\%$ , lo que sugiere que, en la práctica del mundo real en México, los pacientes tienen el control glucémico deficiente durante un periodo considerable de tiempo antes de que su tratamiento se intensifique. Múltiples factores contribuyen al control glucémico óptimo, incluyendo el acceso a servicios de salud y el conocimiento sociocultural.

Al igual que en otros países y regiones, hay una carencia de datos de estudios en condiciones reales en México. De hecho, la única evidencia relativa al uso de vildagliptina en México proviene de un ensayo cruzado aleatorizado y controlado reportado por González, et al., que ha demostrado los efectos de este inhibidor de la DPP-4 (en pacientes diabéticos sin tratamiento previo con fármacos) en el control de los niveles de glucosa sin efectos en los niveles de insulina<sup>14</sup>.

En este análisis *post-hoc*, encontramos que cuando se agregó vildagliptina como un segundo agente, más de la mitad (61.8%) de los pacientes alcanzaron el éxito en el criterio primario de efectividad, el cual es compuesto de una disminución de la HbA1c  $> 0.3\%$ , sin problemas de tolerabilidad. Además, el 44.7% de los pacientes que recibieron vildagliptina alcanzó una HbA1c  $< 7\%$  después de 12 meses de tratamiento, sin aumento de peso  $\geq 3\%$  o hipoglicemia comprobada.

Consistente con los resultados de un estudio anterior<sup>15,16</sup>, la tasa de eventos hipoglucémicos en el grupo de vildagliptina fue solo el 0.13% confirmando que el perfil de seguridad de vildagliptina en condiciones de *vida-real* es favorable. Sin embargo, el número total de eventos de hipoglucemia fue bajo en las dos cohortes, situación que podría ser explicada por el subregistro de eventos.

Las principales fortalezas del estudio EDGE son su tamaño de muestra grande y su naturaleza de ser conducido en condiciones de *vida-real*. Sin embargo, estos atributos también podrían ser limitaciones, porque los pacientes fueron reclutados tanto en centros especializados como por médicos que trabajan en consultorio privado y que no están acostumbrados a llenar los informes de datos o ser supervisados por asistentes de investigación clínica.

Los EA fueron reportados a través de cuestionarios no dirigidos cada vez que el paciente fue contactado, que es el método más utilizado para identificar EA para medicamentos nuevos en la práctica clínica<sup>17</sup>. Sin embargo, una revisión sistemática estimó que solo el 6% de los EA son reportados al sistema nacional de notificación espontánea<sup>18</sup>. Estos factores podrían explicar la tasa baja de EA que se observó en el estudio EDGE.

A pesar de estas limitaciones, los EAS aparecieron relativamente equilibrados en ambos grupos, incluyendo

**Tabla 3. Eventos adversos (EA) según clase primaria de órgano o sistema y cohorte (población de intención de tratamiento)**

Clase primaria de órgano o sistema (SOC)	Cohorte de vildagliptina/AO		Cohorte de comparación		Total	
	n = 2847	n = 676	n = 676	n = 3523*		
Cualquier SOC (general)	n = 145	5.09%	n = 95	14.05%	n = 240	6.81%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	3	0.1	0	0	3	0.08
Trastornos cardíacos	2	0.07	2	0.29	4	0.11
Trastornos del oído y del laberinto	1	0.03	0	0	1	0.02
Trastornos oculares	1	0.03	1	0.14	2	0.05
Trastornos gastrointestinales	19	0.66	11	1.62	30	0.85
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	8	0.28	6	0.88	14	0.39
Trastornos hepatobiliares	3	0.1	0	0	3	0.08
Trastornos del sistema inmunológico	1	0.03	0	0	1	0.02
Infecciones e infestaciones	42	1.47	27	3.99	69	1.95
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	5	0.17	1	0.14	6	0.17
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	12	0.42	11	1.62	23	0.65
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	8	0.28	13	1.92	21	0.59
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	2	0.07	1	0.14	3	0.08
Trastornos del sistema nervioso	16	0.56	8	1.18	24	0.68
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1	0.03	0	0	1	0.02
Trastornos psiquiátricos	3	0.1	2	0.29	5	0.14
Trastornos renales y urinarios	5	0.17	3	0.44	8	0.22
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1	0.03	1	0.14	2	0.05
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	2	0.07	4	0.59	6	0.17
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	0.03	1	0.14	2	0.05
Trastornos vasculares	9	0.31	3	0.44	12	0.34

\*Total contiene también los pacientes sin terapia doble inicial.

Los EA fueron codificados según MedDRA versión 14.0.

SOC primarios se presentan por orden alfabetico.

Un paciente con varias apariciones de un EA bajo una cohorte se cuenta solo una vez en la categoría de EA.

Un paciente con múltiples EA dentro de una SOC se cuenta solo una vez en la fila total para esa cohorte.

Pacientes que cambiaron de dosis fija de vildagliptina/metformina a vildagliptina como terapia doble de complemento a metformina y viceversa no fueron contados como un cambio de tratamiento.

neoplasias y EAS cardíacos que tenían, en realidad, una prevalencia ligeramente mayor en el grupo de comparación. En la población mexicana, los datos de seguridad de vildagliptina en relación a los sistemas cardiovascular, pancreático, hepático y piel fueron similares a lo reportado en ensayos anteriores controlados aleatorios de vildagliptina<sup>19-21</sup>. El diseño del estudio EDGE fue abierto, lo que permitió a los médicos seleccionar cualquier fármaco que consideran apropiado para su paciente, tal como en la *vida-real*. Esto, junto con la relativa novedad de vildagliptina al momento en que se realizó el estudio, podría explicar el desequilibrio observado entre los tamaños de las cohortes.

Los resultados de este estudio muestran evidencia de que en condiciones de práctica clínica de *vida-real* en México, el añadir vildagliptina a otro AO parece ser una opción terapéutica eficaz y bien tolerada para mejorar el tratamiento en pacientes con control insuficiente de la glicemia que están siendo tratados con un solo AO. Asimismo, en esta subpoblación de México, los pacientes que recibieron vildagliptina adiconada al AO durante 12 meses tenían más probabilidades de tener reducciones clínicamente relevantes en HbA1c sin experimentar problemas de tolerabilidad relevantes tales como hipoglicemia o incremento de peso en relación al grupo de comparación.

## Conflictos de interés

La Dra. Fabiola Mariñoes, empleada por Novartis PharmaAG, Ciudad de México, México, el resto de los autores han declarado que no existen potenciales conflictos de intereses que declarar competentes a este informe científico.

## Fuentes de financiamiento

El estudio EDGE fue financiado y monitoreado por Novartis PharmaAG. El subestudio de la población mexicana fue patrocinado por Novartis PharmaAG; el análisis de datos fue realizado por Novartis PharmaAG. La preparación del manuscrito fue asistida por una compañía de investigación independiente (Data-Pharma LLC) bajo contrato de servicios financiado por el patrocinador. Los autores realizaron la interpretación de los resultados y participaron en la elaboración y

revisión del artículo sin recibir remuneración por parte del patrocinador.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva; 2011.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (México). Boletín de estadísticas vitales 2011. México: INEGI; 2013.
3. Inzucchi SE, Bergenfelz RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-79.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. 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*. 1998;352:837-53.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
8. Foley J, Jordan J. Weight neutrality with DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanism basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:541-8.
9. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:499-505.
10. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*. 2009;10:37.
11. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials--guides to better patient care? *N Engl J Med*. 2011;364:1685-7.
12. Mathieu C, Barnett A, Brath H, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013;10:947-56.
13. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight adults and obesity in adults. 1998. [Consultado 12 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_gdlns.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm).
14. González M, Sánchez M, González L, et al. Effect of vildagliptin on glucose and insulin concentrations during a 24-hour period in type 2 diabetic patients with different ranges of baseline hemoglobin A1c levels. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:564-8.
15. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JB, et al. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:55-61.
16. Ferranini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diab Obes Metab*. 2009;11:157-66.
17. Pérez García M, Figueras A. The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of under-reporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:1295-302.
18. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96.
19. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:495-509.
20. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:485-94.
21. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:49-57.