

## SEGURETAT CARDIOVASCULAR DELS NOUS ANTIDIABÈTICS NO INSULÍNICS

**Amelia Troncoso Mariño**  
**Noemí Villén Romero**

Gerència Territorial de Barcelona. Institut Català de la Salut

### Resum

*Estudis recents mostren un canvi en el perfil d'utilització d'antidiabètics no insulínics (ADNI), que desplacen la utilització de sulfonilurees cap a les famílies d'ADNI comercialitzades més recentment (inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 [iDPP4], els anàlegs de les incretines [aGLP1] i els inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 [iSGLT2]), i una intensificació de tractaments sense observar-se millores en el control glucèmic.*

*Les agències reguladores, arran d'una metanàlisi que mostrava un increment del risc d'infart de miocardi amb l'ús de rosiglitazona, exigeixen que els nous ADNI comercialitzats mostrin que no tenen un risc cardiovascular superior respecte a placebo. Els estudis de seguretat cardiovascular publicats dels iDPP4 (sitagliptina, saxagliptina, alogliptina i linagliptina), dels aGLP1 (exenatida setmanal, lixisenatida i semaglutida) i dels iSGLT2 (dapagliflozina) han mostrat que no incrementen els esdeveniments cardiovasculars respecte al placebo en la variable combinada de mortalitat cardiovascular, ictus i infart agut de miocardi no mortal (en algun estudi també s'inclou l'hospitalització per angina inestable). D'altra banda, en els aGLP1 (liraglutida i albiglutida) i en els iSGLT2 (empagliflozina i canagliflozina), no només van mostrar que no incrementaven el risc cardiovascular, sinó que s'observava una millora modesta en la variable combinada, tot i que els resultats són inconsistents quan s'analitzen les variables per separat. És necessari la realització de nous estudis amb dissenys específics que permetin confirmar aquest possible benefici. A més, també està per establir el perfil de seguretat a llarg termini d'aquests fàrmacs.*

**Paraules clau:** antidiabètics, risc cardiovascular, seguretat.

### Introducció

La diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) és una malaltia crònica associada a una alta morbiditat i mortalitat, la magnitud de la qual no està clarament definida i s'atribueix principalment a causes cardiovasculars. També es relaciona amb un elevat consum de recursos sanitaris. Els objectius de tractament pretenen evitar les conseqüències de la hiperglucèmia, millorar la qualitat de vida, prevenir les complicacions microvasculars i macrovasculars i prolongar la supervivència.<sup>1</sup>

Actualment, es disposa de 8 famílies d'antidiabètics no insulínics (ADNI) comercialitzades per al tractament de la DM2, les darreres a incorporar-se a l'arsenal terapèutic són els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), els anàlegs de les incretines (aGLP1) i els inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT2). A la taula 1 es mostren els principis actius i marques comercials dels fàrmacs d'aquestes famílies.

Estudis d'utilització de fàrmacs per al control glucèmic de la DM2 publicats l'any 2016 mostren un canvi en el perfil d'utilit-

**Taula 1. Antidiabètics no insulínics comercialitzats més recentment**

Grup terapèutic	Principi actiu	Presentacions comercials	
		Monoteràpia	Combinacions a dosis fixes amb metformina o altres
iDPP4	Alogliptina	Vipidia®	Vipdomet® Incesync® (combinació amb pioglitazona)
	Linagliptina	Trajenta®	Jentadueto®
	Saxagliptina	Onglyza®	Komboglyze®
	Sitagliptina	Januvia® Ristaben® Tesavel® Xelevia®	Effcib® Janumet® Ristfor® Velmetia®
	Vildagliptina	Galvus® Jalra® Xiliarix®	Eucreas® Zomarist® Icandra®
	aGLP1	Albiglutida	Eperzan®
Dulaglutida		Trulicity®	
Exenatida		Byetta® <sup>1</sup> Bydureon® <sup>2</sup>	
Liraglutida		Victoza®	
Lixisenatida		Lyxumia®	
iSGLT2	Canagliflozina	Invokana®	Vokanamet®
	Dapagliflozina	Forxiga® Edistride®	Xigduo® Ebymect®
	Empagliflozina	Jardiance®	Synjardy®

iDPP4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; aGLP1: anàlegs de les incretines; iSGLT2: inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2.  
<sup>1</sup>Administració diària. <sup>2</sup>Administració setmanal.

zació d'ADNI.<sup>2,3</sup> S'observa un desplaçament de la utilització de sulfonilurees cap a les famílies d'ADNI comercialitzades més recentment i una intensificació de tractaments sense observar-se millores en el control glucèmic.<sup>2,3</sup> A Catalunya, aquest canvi ha provocat un increment en la despesa en fàrmacs del 54% i en el cost del tractament de la DM2 per pacient del 39%, entre els anys 2009 i 2015.<sup>1</sup>

Els ADNI han mostrat reduccions de la glucèmia en diferent mesura, però no tots han mostrat reduir els esdeveniments cardiovasculars. Paradoxalment, l'any 2007 es va publicar una meta-anàlisi que associava l'ús de rosiglitazona amb un increment del risc d'infart de miocardi (OR 1,43; IC 95% 1,03 a 1,98), i amb una tendència a una major mortalitat de causa cardiovascular (OR 1,63; IC 95% 0,98 a 2,74).<sup>4</sup> Conseqüentment es va retirar del mercat europeu<sup>5</sup> i les agències reguladores arran d'això exigeixen estudis que mostrin que l'ús dels nous ADNI comercialitzats no s'associa a un increment del risc cardiovascular.<sup>6,7</sup>

El disseny d'aquests estudis avalua la seguretat cardiovascular dels nous ADNI afegits al tractament habitual respecte al placebo, permeten modificacions dels tractaments al llarg de l'estudi, són de cegament doble, analitzen la no inferioritat i en alguns

d'ells també s'analitza la superioritat entre tractaments. Es recomana una durada mínima de dos anys i que s'incloguin pacients amb alt risc cardiovascular, amb DM2 de llarga evolució, d'edat avançada i amb malaltia renal. Les agències reguladores recomanen que s'analitzi com a objectiu principal una variable combinada d'esdeveniments cardiovasculars majors (MACE, de l'anglès *major adverse cardiovascular events*) que inclogui la mortalitat cardiovascular, l'íctus i l'infart agut de miocardi no mortal. Alguns estudis inclouen addicionalment l'hospitalització per angina inestable (MACE+). Si bé augmenta la taxa d'esdeveniments i permet reduir la mida mostral, aquesta variable té més dificultats en la seva definició i incrementa el risc de biaix limitant la validesa dels resultats.<sup>6-8</sup>

En aquest *Butlletí* revisarem les dades dels principals estudis de seguretat cardiovascular de les noves famílies de fàrmacs comercialitzats.

## Seguretat cardiovascular dels inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4

Els iDPP4 actuen a través de la via de les incretines. Les incretines són pèptids alliberats al budell amb la ingesta i degradades ràpidament per l'enzim dipeptidil peptidasa-4; augmenten la secreció d'insulina postprandial, redueixen la de glucagó i alenteixen el buidament gàstric. Els iDPP4 inhibeixen l'enzim dipeptidasa-4 impeding la degradació de les incretines endògenes com el pèptid similar al glucagó de tipus 1 o *glucagon-like peptide 1* i el pèptid insulinitròpic dependent de la glucosa o *glucose-dependent insulintropic polypeptide*. El seu mecanisme d'acció és dependent de glucosa.

S'han comercialitzat cinc fàrmacs de la família dels iDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina i, més recentment, alogliptina.

La seva eficàcia en la reducció de l'hemoglobina glicada (HbA1C) és mitjana, d'un 0,5 a un 1%, tenen un risc d'hipoglucèmia baix i un efecte neutre sobre el pes. Pel que fa als efectes adversos més destacats, estan les reaccions gastrointestinals, el risc d'infeccions i de pancreatitis. De forma individual, alguns fàrmacs s'han relacionat amb un increment del risc d'hospitalització per insuficiència cardíaca (saxagliptina, i s'ha observat una tendència en el cas d'alogliptina) i amb un increment del risc d'hepatotoxicitat (vildagliptina i alogliptina).<sup>1</sup>

S'han publicat quatre estudis principals de seguretat cardiovascular comparats davant de placebo: EXAMINE<sup>9</sup> (alogliptina), SAVOR-TIMI 53<sup>10</sup> (saxagliptina), TECOS<sup>11</sup> (sitagliptina) i CARMELINA<sup>12</sup> (linagliptina). També hi ha un estudi en marxa que compara la seguretat cardiovascular de linagliptina davant de glimepirida (CAROLINA)<sup>13</sup> que es preveu que finalitzi l'any 2019. En el cas de la vildagliptina, no es disposa d'un gran estudi dis-

senyat per avaluar la seva seguretat cardiovascular. A la taula 2 es poden observar les característiques i resultats principals dels estudis de seguretat cardiovascular dels iDPP4.

Els estudis EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS i CARMELINA van demostrar que l'ús d'alogliptina, saxagliptina, sitagliptina i linagliptina, respectivament, afegits al tractament habitual per a la DM2, no van incrementar el risc cardiovascular en pacients que presentaven a l'inici de l'estudi un risc cardiovascular alt.

A l'estudi SAVOR TIMI 53 es va observar una incidència major d'hospitalització per insuficiència cardíaca en els pacients tractats amb saxagliptina (3,5% vs. 2,8%, HR 1,27; IC 95% 1,07-1,51).<sup>10</sup> I a una anàlisi *post hoc* de l'estudi EXAMINE es va observar també un augment d'aquest risc en els pacients tractats amb alogliptina, però sense arribar a observar-se diferències estadísticament significatives (3,1% vs. 2,9%, HR 1,07; IC 95% 0,79-1,46), que va generar una alerta de l'FDA.<sup>14</sup>

## Seguretat cardiovascular dels anàlegs i agonistes del receptor del pèptid-1 similar al glucagó

Els aGLP1, també anomenats mimètics d'incrètica, són un grup de fàrmacs d'administració subcutània que actuen estimulant l'alliberament d'insulina en el pàncrees de manera glucodependent, suprimeixen la secreció de glucagó i provoquen disminució en la producció de glucosa i alenteixen el buidatge gàstric.

Actualment, existeixen quatre aGLP1 comercialitzats al nostre entorn (exenatida, liraglutida, lixisenatida i dulaglutida), i properament s'espera la comercialització de dos nous principis actius (albiglutida i semaglutida).

**Taula 2. Característiques i resultats dels principals estudis de seguretat cardiovascular dels iDPP4 en pacients amb diabetis mellitus tipus 2<sup>9-13</sup>**

Estudi	EXAMINE	SAVOR TIMI 53	TECOS	CARMELINA	CAROLINA
Fàrmac actiu	Alogliptina	Saxagliptina	Sitagliptina	Linagliptina	Linagliptina
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Glimepirida
Criteris d'inclusió	Síndrome coronària aguda en els 15-90 dies previs	MCV establerta o múltiples factors de risc CV	MCV establerta	Alt risc de patir esdeveniments CV definits per: albuminúria i MCV prèvia i/o insuficiència renal	MCV establerta o múltiples factors de risc CV
Pacients inclosos (n)	5.380	16.492	14.671	6.991	6.103
Seguiment mitjà (anys)	1,5	2,1	3	2,2	ND
Edat mitjana (anys)	61	65	ND	66	ND
HbA1c mitjana basal (%)	8,0	8,0	7,2	8,0	ND
Variable principal	MACE	MACE	MACE+	MACE	MACE
Resultat de la variable principal	HR 0,96 (límit superior unilateral de l'IC 95% 1,16)	HR 1,00 (IC 95% 0,89 a 1,12)	HR 0,98 (IC 95% 0,89 a 1,08)	HR 1,02 (IC 95% 0,89 a 1,17)	ND

MACE: variable combinada de mort cardiovascular, infart miocardi no fatal o ictus no fatal; MACE+: variable combinada de mort cardiovascular, infart miocardi no fatal, ictus no fatal o hospitalització per angina inestable; MCV: malaltia cardiovascular; CV: cardiovascular; ND: no disponible.

A nivell d'eficàcia, els aGLP1 aconseguen reduccions de l'HbA1C al voltant de l'1%, amb un baix risc d'hipoglucèmies i amb efecte en la reducció del pes corporal del 3%. Entre les principals reaccions adverses associades a l'ús d'aquests fàrmacs destaquen les reaccions gastrointestinals (nàusees i vòmits), pancreatitis i, més rarament, la formació de betzoars.<sup>1</sup>

Hi ha estudis de seguretat cardiovascular per a cadascun dels principis actius, tot i que encara no s'han publicat els resultats de l'estudi de dulaglutida (REWIND)<sup>16</sup>. A la taula 3 es poden observar les característiques i els principals resultats dels estudis de seguretat cardiovascular dels aGLP1.

Tant l'exenatida setmanal (EXSCEL)<sup>17</sup> com la lixisenatida (ELIXA)<sup>18</sup> i la semaglutida (SUSTAIN6)<sup>20</sup> afegides al tractament habitual van demostrar ser, almenys, tan segures com placebo en l'àmbit cardiovascular. Pel que fa a la semaglutida, a més de l'anàlisi de no inferioritat, també disposa d'una anàlisi de superioritat però, pel seu caràcter exploratori, no es pot concloure sobre la seva superioritat.<sup>20</sup> Respecte als resultats dels estudis de liraglutida (LEADER)<sup>19</sup> i de albiglutida (HARMONY Outcomes),<sup>15</sup> ambdós estudis van mostrar un modest efecte positiu favorable a liraglutida (NNT 55 en 3,8 anys, IC 95% 31 a 236) i albiglutida (NNT 53 en 1,6 anys, IC 95% 33 a 125) en la reducció de variable combinada MACE. Quan s'analitzen individualment cadascun dels components de la variable principal d'aquests dos estudis els resultats són inconsistents; en el cas de liraglutida, només s'observen diferències estadísticament significatives en la reducció de les morts de causa cardiovascular i, en el cas de la albiglutida, només en la reducció dels infarts aguts de miocardi no mortals. Es desconeix el mecanisme d'aquest possible benefici.

També destaca entre els resultats dels estudis LEADER<sup>19</sup> i SUSTAIN6<sup>20</sup> els efectes a nivell renal de liraglutida i semaglutida, amb una reducció dels casos de nefropatia. Per contra, a l'estudi SUSTAIN6,<sup>20</sup> semaglutida es va associar a un increment estadísticament significatiu de les complicacions per retinopatia, especialment en el subgrup de pacients tractats amb insulina i amb retinopatia diabètica basal.

## Seguretat cardiovascular dels inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2

Els iSGLT2 són una nova família d'antidiabètics no insulínics que actuen a nivell del túbul renal disminuint la reabsorció de glucosa. Actuen inhibint de manera selectiva, competitiva i reversible el transportador sodi-glucosa tipus 2, d'aquesta manera s'incrementa l'excreció de glucosa a l'orina i, consegüentment, es redueix la glucèmia. Això implica que la seva eficàcia està condicionada a la conservació d'una bona funció renal.

Formen part d'aquesta família tres principis actius: empagliflozina, canagliflozina i dapagliflozina, i es preveu la comercialització d'un quart principi actiu pròximament, ertugliflozina.

L'eficàcia d'aquesta família en termes de reducció de l'HbA1C és mitjana (0,5-1%), amb un risc d'hipoglucèmies nul i un efecte modest en la reducció del pes corporal. Respecte al seu perfil de seguretat, destaca la depleció de volum, hipotensió, infecció genitourinària, que inclou infeccions genitals greus com la gangrena de Fournier,<sup>21</sup> i en menor freqüència, cetoacidosi.<sup>1</sup>

**Taula 3. Característiques i resultats dels principals estudis de seguretat cardiovascular dels aGLP1 en pacients amb diabetis mellitus tipus 2<sup>14-19</sup>**

Estudi	EXSCEL	LEADER	ELIXA	HARMONY Outcomes	REWIND	SUSTAIN6
Fàrmac actiu	Exenatida setmanal	Liraglutida	Lixisenatida	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Criteris inclusió	Cap	MCV establerta o IRC o factors de risc CV	Síndrome coronària aguda en els 180 dies previs	MCV establerta	MCV establerta o factors de risc CV	MCV establerta o IRC o factors de risc CV
Pacients inclosos (n)	14.752	9.340	6.068	9.463	9.622	3.297
Seguiment mitjà (anys)	3,2	3,8	2,1	1,6	6,5	2,1
Edat mitjana (anys)	62	64	60	64	ND	64
HbA1c mitjana basal (%)	8,0%	8,7%	7,7%	8,7%	ND	8,7%
Variable principal	MACE	MACE	MACE +	MACE	MACE	MACE
Resultat de la variable principal	HR 0,91 (IC 95% 0,83 a 1,00)	HR 0,87 (IC 95% 0,78 a 0,97)	HR 1,02 (IC 95% 0,89 a 1,17)	HR 0,78 (IC 95% 0,68 a 0,90)	ND	HR 0,74 (IC 95% 0,58 a 0,95)

MACE: variable combinada de mort cardiovascular, infart miocardi no fatal o ictus no fatal; MACE+: variable combinada de mort cardiovascular, infart miocardi no fatal, ictus no fatal o hospitalització per angina inestable; MCV: malaltia cardiovascular; IRC: insuficiència renal crònica; CV: cardiovascular; ND: no disponible.

Tots els principis actius d'aquesta família terapèutica disposen d'estudis específicament dissenyats per avaluar el perfil de seguretat cardiovascular.<sup>22-25</sup> A la taula 4 es mostren les característiques i principals resultats dels estudis de seguretat cardiovascular de l'iSGLT2.

Respecte als resultats del principal estudi de seguretat cardiovascular de la dapagliflozina (DECLARE TIMI 58),<sup>22</sup> dapagliflozina afegida al tractament habitual no va augmentar ni disminuir la taxa d'esdeveniments cardiovasculars mesurats mitjançant la variable MACE respecte de placebo.

D'altra banda, tant l'empagliflozina<sup>23</sup> com la canagliflozina<sup>24</sup> van mostrar superioritat davant placebo en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars majors (variable combinada MACE), encara que aquesta reducció va ser modesta i difícil de valorar (empagliflozina: NNT 62 en 3,1 anys, IC 95% 31 a 2151; canagliflozina: NNT 218 en 2,4 anys). Paradoxalment, quan s'analitzen individualment cadascun dels components de la variable principal, en el programa CANVAS<sup>24</sup> (canagliflozina) no es van trobar diferències estadísticament significatives en cap dels components de la variable (mort de causa cardiovascular, infart agut de miocardi o ictus no mortals) i a l'estudi EMPA-REG<sup>23</sup> (empagliflozina) únicament es van veure diferències estadísticament significatives en la mortalitat cardiovascular.

En els tres estudis també es va veure un benefici en la disminució de les hospitalitzacions per insuficiència cardíaca.

Es desconeix el mecanisme d'aquestes millores. Una de les hipòtesis que es considera és que aquest benefici sigui conseqüència del seu efecte diürètic, això explicaria el benefici observat en les hospitalitzacions per insuficiència cardíaca, però aquesta és una hipòtesi que cal ser confirmada.

Per últim, a més de les reaccions adverses ja conegudes d'aquest grup de fàrmacs que es van confirmar en aquests estudis (infeccions genitals i cetoacidosis), al programa CANVAS<sup>24</sup> també es va observar un increment estadísticament significatiu del risc d'amputacions i fractures en els pacients tractats amb canagliflozina, que va tenir com a conseqüència la publicació d'una alerta de seguretat per les agències reguladores.<sup>26,27</sup>

## Limitacions dels estudis de seguretat cardiovascular

Tot i aquests resultats, alguns dels quals semblen prometedors, aquests estudis no estan exempts de limitacions que podrien condicionar tant la validesa dels resultats observats com la seva extrapolació a la pràctica real. Entre elles destaca:

- Aquests estudis de seguretat cardiovascular es van realitzar en població d'alt risc cardiovascular, per tant, els resultats no són directament extrapolables a la població en general.
- Durant el desenvolupament dels estudis es van permetre canvis o ajustos de la medicació antidiabètica, així com d'altra medicació amb efecte conegut en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars, com les estatines o determinats antihipertensius; raó per la qual els resultats s'han d'interpretar amb cautela.
- Encara que hi ha diferències en la definició de mort cardiovascular entre els diferents estudis, de manera general, en tots els estudis es van classificar com a mort de causa cardiovascular totes les morts de causa incerta (morts per les quals no hi havia una causa no vascular clarament documentada).
- En tots els casos hi ha discordança entre el resultat de la variable combinada i els seus components.
- En el cas dels estudis de l'empagliflozina (EMPA-REG)<sup>23</sup> i de la semaglutida (SUSATIN6)<sup>20</sup> es troben diferències estadísticament significatives a la variable principal quan s'agreguen els resultats de les dues dosis (10 mg i 25 mg d'empagliflozina i 0,5 mg i 1 mg de semaglutida, respectivament), però no quan s'analitzen els resultats de les dues dosis per separat. El mateix passa amb el programa CANVAS<sup>24</sup> de la canagliflozina, on es van publicar els resultats agregats de dos estudis (CANVAS i CANVAS-R), sense trobar-se diferències estadísticament significatives a la variable principal quan s'analitzen els resultats dels estudis individuals.
- En els estudis d'empagliflozina,<sup>23</sup> canagliflozina,<sup>24</sup> liraglutida<sup>19</sup> i semaglutida,<sup>20</sup> es van trobar diferències en els resultats segons la regió geogràfica del pacient. En concret, als estudis EMPA-REG<sup>23</sup> i SUSTAIN6<sup>20</sup> no es van trobar diferències a la variable principal en la població europea.

**Taula 4. Característiques i resultats dels principals estudis de seguretat cardiovascular dels iSGLT2 en pacients amb diabetis mellitus tipus 2<sup>20-23</sup>**

Estudi	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS CANVAS-R	DECLARE-TIMI 58	VERTIS CV
Fàrmac actiu	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Ertugliflozina
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Criteris inclusió	Alt risc CV	Malaltia CV ateroscleròtica simptomàtica o alt risc d'esdeveniments CV	Alt risc d'esdeveniments CV	Evidència o antecedents d'ateroesclerosi
Pacients inclosos (n)	7.020	10.142	17.160	8.000
Seguiment mitjà (anys)	3,1	2,4	4,2	ND
Edat mitjana (anys)	63	63	64	ND
HbA1c mitjana basal (%)	8,1%	8,2%	8,3%	ND
Variable principal	MACE	MACE	MACE	MACE
Resultat de la variable principal	HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,99)	HR 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,97)	HR 0,93 (IC 95% 0,84 a 1,03)	ND

MACE: variable combinada de mort cardiovascular, infart miocardi no fatal o ictus no fatal; CV: cardiovascular; ND: no disponible.

## Punts clau

- Per al disseny d'aquests estudis, es pot avaluar la seguretat cardiovascular dels fàrmacs, però per extreure conclusions sobre la seva eficàcia cardiovascular caldria realitzar estudis dissenyats per a aquesta finalitat.
- La població inclosa en els estudis de seguretat cardiovascular tenen un alt risc cardiovascular, això limita l'extrapolació a la població en general.
- Els principals estudis de seguretat cardiovascular publicats dels iDDP4, dels aGLP1 i dels iSGLT2 han demostrat que aquests fàrmacs afegits al tractament habitual no incrementen el risc cardiovascular davant de placebo.
- Liraglutida, albiglutida, empagliflozina i canagliflozina han demostrat un possible benefici, tot i que modest, a l'àmbit cardiovascular que cal confirmar amb assaigs clínics dissenyats amb aquesta finalitat.
- Es desconeix el mecanisme que justifica el possible benefici trobat en alguns d'aquests estudis.
- Es fa necessari confirmar el perfil de seguretat a llarg termini dels nous fàrmacs. En el cas de la canagliflozina es va trobar un increment en el risc d'amputacions i fractures.

## Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut. [Consulta: 20 de juny de 2018]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/diabetis\\_mellitus\\_tipus2/Pauta-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus-2\\_actualitzacio-2017.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/diabetis_mellitus_tipus2/Pauta-Harmonitzacio-Diabetis-mellitus-2_actualitzacio-2017.pdf)
2. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trends in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016 Oct 5;6(10):e012463.
3. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006-2013. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):468-475.
4. Nissen SE, Wolksi K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
5. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market. Alerta EMA amb data 23.09.2010. [Consulta: 20 de juny de 2018]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/09/news\\_detail\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [Internet], 2012. [Consulta: 24 de juny de 2018]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)
7. Food and Drugs Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. [Internet], 2008. [Consulta: 4 de juliol de 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
8. Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of results from cardiovascular safety trials with DPP-4 inhibitors: cardiovascular outcomes, predefined safety outcomes, and pooled analysis and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016 (suppl 2): S196-S204.
9. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes (EXAMINE). *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (SAVOR TIMI 53). *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (TECOS). *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9 [Epub ahead of print].
13. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT01243424. CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. 2010 Nov 18. [Consulta: 6 de juliol de 2018]. Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov>
14. Food and Drugs Administration Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 4 de maig de 2016. [Consulta: 20 de novembre de 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
15. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018 Oct 2 [Epub ahead of print].
16. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT01394952. Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). 2011 Jul 15. [Consulta: 13 de juliol de 2018]. Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov>
17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (13):1228-1239.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373 (23): 2247-57.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4): 311-22.
20. Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1834-1844.
21. Food and Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. 29 d'agost de 2018. [Consulta: 15 de novembre de 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm>
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10 [Epub ahead of print].
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 2117-28.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 644-657.
25. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT01986881. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004). 2013 Nov 12. [Consulta: 13 de juliol de 2018]. Disponible a: <https://www.clinicaltrials.gov>
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros no inferiores. 10 de febrer de 2017. [Consulta: 15 de juliol de 2018] Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NL-MUH\\_FV\\_01-canagliflozina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NL-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf)
27. Food and Drug Administration. FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. 9 d'octubre de 2015. [Consulta: 15 de juliol de 2018]. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>

Data de redacció: **Desembre 2018**

En el pròxim número: **Novetats terapèutiques**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Marta Chandre

**Subdirecció:** Joaquín Delgado

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

