

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS

Amelia Troncoso Mariño
Noemí Villén Romero

Gerencia Territorial de Barcelona. Institut Català de la Salut

Resumen

Estudios recientes muestran un cambio en el perfil de utilización de antidiabéticos no insulínicos (ADNI), que desplaza el uso de sulfonilureas hacia las familias de ADNI comercializadas más recientemente (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [iDPP4], los análogos de las incretinas [aGLP1] y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT2]), y una intensificación de tratamientos sin observarse mejoras en el control glucémico.

Las agencias reguladoras, a raíz de un metanálisis que mostraba un incremento del riesgo de infarto de miocardio con el uso de rosiglitazona, exigen que los nuevos ADNI comercializados muestren que no tienen un riesgo cardiovascular superior respecto a placebo. Los estudios de seguridad cardiovascular publicados de los iDPP4 (sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina), de los aGLP1 (exenatida semanal, lixisenatida y semaglutida) y de los iSGLT2 (dapagliflozina) han mostrado que no incrementan los eventos cardiovasculares respecto al placebo en la variable combinada de mortalidad cardiovascular, ictus e infarto agudo de miocardio no mortal (en algún estudio también se incluye la hospitalización por angina inestable). Por otro lado, en los aGLP1 (liraglutida y albiglutida) y en los iSGLT2 (empagliflozina y canagliflozina), no sólo mostraron que no incrementaban el riesgo cardiovascular, sino que se observaba una mejora modesta en la variable combinada, aunque los resultados son inconsistentes cuando se analizan las variables por separado. Es necesaria la realización de nuevos estudios con diseños específicos que permitan confirmar este posible beneficio. Además, también está por establecer el perfil de seguridad a largo plazo de estos fármacos.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica asociada a una alta morbilidad y mortalidad, la magnitud de la cual no está claramente definida y se atribuye principalmente a causas cardiovasculares. También se relaciona con un elevado consumo de recursos sanitarios. Los objetivos de tratamiento pretenden evitar las consecuencias de la hiperglucemia, mejorar la calidad de vida, prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares y prolongar la supervivencia.¹

Actualmente, se dispone de 8 familias de antidiabéticos no insulínicos (ADNI) comercializadas para el tratamiento de la DM2, las últimas a incorporarse al arsenal terapéutico son los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), los análogos de las incretinas (aGLP1) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). En la tabla 1 se muestran los principios activos y marcas comerciales de los fármacos de estas familias.

Estudios de utilización de fármacos para el control glucémico de la DM2 publicados el año 2016 muestran un cambio en el perfil

Tabla 1. Antidiabéticos no insulínicos comercializados más recientemente

Grupo terapéutico	Principio activo	Presentaciones comerciales	
		Monoterapia	Combinaciones a dosis fijas con metformina u otros
iDPP4	Alogliptina	Vipidia®	Vipdomet® Incrasinc® (combinación con pioglitazona)
	Linagliptina	Trajenta®	Jentaduet®
	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® ¹ Bydureon® ²	
	Liraglutida	Victoza®	
	Lixisenatida	Lyxumia®	
iSGLT2	Canagliflozina	Invokana®	Vokanamet®
	Dapagliflozina	Forxiga® Edistride®	Xigduo® Ebymect®
	Empagliflozina	Jardiance®	Synjardy®

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; aGLP1: análogos de las incretinas; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

¹Administración diaria. ²Administración semanal

de utilización de ADNI.^{2,3} Se observa un desplazamiento de la utilización de sulfonilureas hacia las familias de ADNI comercializadas más recientemente y una intensificación de tratamientos sin obtener mejoras en el control glucémico.^{2,3} En Catalunya, este cambio ha provocado un incremento en el gasto en fármacos del 54% y en el coste del tratamiento de la DM2 por paciente del 39%, entre los años 2009 y 2015.¹

Los ADNI han mostrado reducciones de la glucemia en diferente medida, pero no todos han mostrado reducir los acontecimientos cardiovasculares. Paradójicamente, en el año 2007 se publicó un metanálisis que asociaba el uso de rosiglitazona con un incremento del riesgo de infarto de miocardio (OR 1,43; IC 95% 1,03 a 1,98), y con una tendencia a una mayor mortalidad de causa cardiovascular (OR 1,63; IC 95% 0,98 a 2,74).⁴ Consecuentemente se retiró del mercado europeo⁵ y, a raíz de esto, las agencias reguladoras exigen estudios que muestren que el uso de los nuevos ADNI comercializados no se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular.^{6,7}

El diseño de estos estudios evalúa la seguridad cardiovascular de los nuevos ADNI añadidos al tratamiento habitual respecto

al placebo, permiten modificaciones de los tratamientos a lo largo del estudio, son a doble ciego, analizan la no inferioridad y en algunos de ellos también se analiza la superioridad entre tratamientos. Se recomienda una duración mínima de dos años y que se incluyan pacientes con alto riesgo cardiovascular, con DM2 de larga evolución, de edad avanzada y con enfermedad renal. Las agencias reguladoras recomiendan que se analice como objetivo principal una variable combinada de acontecimientos cardiovasculares mayores (MACE, del inglés *major adverse cardiovascular events*) que incluya la mortalidad cardiovascular, el ictus y el infarto agudo de miocardio no mortal. Algunos estudios incluyen adicionalmente la hospitalización por angina inestable (MACE+). Si bien aumenta la tasa de acontecimientos y permite reducir la muestra, esta variable tiene más dificultades en su definición e incrementa el riesgo de sesgo limitando la validez de los resultados.⁶⁻⁸

En este *Butlletí* revisaremos los datos de los principales estudios de seguridad cardiovascular de las nuevas familias de fármacos comercializados.

Seguridad cardiovascular de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Los iDPP4 actúan a través de la vía de las incretinas. Las incretinas son péptidos liberados al intestino con la ingesta y degradadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4; aumentan la secreción de insulina postprandial, reducen la de glucagón y enlentecen el vaciado gástrico. Los iDPP4 inhiben la enzima dipeptidasa-4 impidiendo la degradación de las incretinas endógenas como el péptido similar al glucagón de tipo 1 o *glucagon-like peptide 1* y el péptido insulínico dependiente de la glucosa o *glucose-dependent insulintropic polypeptide*. Su mecanismo de acción es dependiente de la glucosa.

Se han comercializado cinco fármacos de la familia de los iDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y, más recientemente, alogliptina.

Su eficacia en la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) es mediana, de un 0,5 a un 1%, tienen un riesgo de hipoglucemia bajo y un efecto neutro sobre el peso. Entre los efectos adversos más destacados, están las reacciones gastrointestinales, el riesgo de infecciones y de pancreatitis. De forma individual, algunos fármacos se han relacionado con un incremento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (saxagliptina, y se ha observado una tendencia en el caso de alogliptina) y con un incremento del riesgo de hepatotoxicidad (vildagliptina y alogliptina).¹

Se han publicado cuatro estudios principales de seguridad cardiovascular comparados frente a placebo: EXAMINE⁹ (alogliptina), SAVOR-TIMI 53¹⁰ (saxagliptina), TECOS¹¹ (sitagliptina) y CARMELINA¹² (linagliptina). También hay un estudio en marcha que compara la seguridad cardiovascular de linagliptina frente a glimepirida (CAROLINA)¹³ que se prevé finalice en el año 2019. En el caso de la vildagliptina, no se dispone de un gran estudio diseñado para evaluar su seguridad cardiovascular. En la tabla 2

se pueden observar las características y resultados principales de los estudios de seguridad cardiovascular de los iDPP4.

Los estudios EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, TECOS i CARMELINA demostraron que el uso de alogliptina, saxagliptina, sitagliptina y linagliptina, respectivamente, añadidos al tratamiento habitual para la DM2, no incrementaron el riesgo cardiovascular en pacientes que presentaban al inicio del estudio un riesgo cardiovascular alto.

En el estudio SAVOR TIMI 53 se observó una incidencia mayor de hospitalización por insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con saxagliptina (3,5% vs. 2,8%, HR 1,27; IC 95% 1,07-1,51).¹⁰ Y en un análisis *post hoc* del estudio EXAMINE se observó también un aumento de este riesgo en los pacientes tratados con alogliptina, pero sin llegar a observarse diferencias estadísticamente significativas (3,1% vs. 2,9%, HR 1,07; IC 95% 0,79-1,46), que generó una alerta de la FDA.¹⁴

Seguridad cardiovascular de los análogos y agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón

Los aGLP1, también llamados miméticos de incretina, son un grupo de fármacos de administración subcutánea que actúan estimulando la liberación de insulina en el páncreas de manera glucodependiente, suprimen la secreción de glucagón y provocan disminución en la producción de glucosa y enlentecen el vaciado gástrico.

Actualmente, existen cuatro aGLP1 comercializados en nuestro entorno (exenatida, liraglutida, lixisenatida y dulaglutida), y próximamente se espera la comercialización de dos nuevos principios activos (albiglutida y semaglutida).

Tabla 2. Características y resultados de los principales estudios de seguridad cardiovascular de los iDPP4 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁹⁻¹³

Estudio	EXAMINE	SAVOR TIMI 53	TECOS	CARMELINA	CAROLINA
Fármaco activo	Alogliptina	Saxagliptina	Sitagliptina	Linagliptina	Linagliptina
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Glimepirida
Criterios de inclusión	Síndrome coronario agudo en los 15-90 días previos	MCV establecida o múltiples factores de riesgo CV	MCV establecida	Alto riesgo de sufrir acontecimientos CV definidos por: albuminuria y MCV previa y/o insuficiencia renal	MCV establecida o múltiples factores de riesgo CV
Pacientes incluidos (n)	5.380	16.492	14.671	6.991	6.103
Seguimiento medio (años)	1,5	2,1	3	2,2	ND
Edad media (años)	61	65	ND	66	ND
HbA1c media basal (%)	8,0	8,0	7,2	8,0	ND
Variable principal	MACE	MACE	MACE+	MACE	MACE
Resultado de la variable principal	HR 0,96 (límite superior unilateral del 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 muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o ictus no fatal; MACE+: variable combinada de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal, ictus no fatal o hospitalización por angina inestable; MCV: enfermedad cardiovascular; CV: cardiovascular; ND: no disponible.

A nivel de eficacia, los aGLP1 consiguen reducciones de la HbA1C alrededor del 1%, con un bajo riesgo de hipoglucemias y con efecto en la reducción del peso corporal del 3%. Entre las principales reacciones adversas asociadas al uso de estos fármacos destacan las reacciones gastrointestinales (náuseas y vómitos), pancreatitis y, más raramente, la formación de bezoares.¹

Hay estudios de seguridad cardiovascular para cada uno de los principios activos, aunque aún no se han publicado los resultados del estudio de dulaglutida (REWIND)¹⁶. En la tabla 3 se pueden observar las características y los principales resultados de los estudios de seguridad cardiovascular de los aGLP1.

Tanto la exenatida semanal (EXSCEL)¹⁷ como la lixisenatida (ELIXA)¹⁸ y la semaglutida (SUSTAIN6)²⁰ añadidas al tratamiento habitual demostraron ser, al menos, tan seguras como placebo en el ámbito cardiovascular. Por lo que a la semaglutida respecta, además del análisis de no inferioridad, también dispone de un análisis de superioridad pero, por su carácter exploratorio, no se puede concluir sobre su superioridad.²⁰ Respecto a los resultados de los estudios de liraglutida (LEADER)¹⁹ y de albiglutida (HARMONY Outcomes),¹⁵ ambos estudios mostraron un modesto efecto positivo favorable a liraglutida (NNT 55 en 3,8 años, IC 95% 31 a 236) y albiglutida (NNT 53 en 1,6 años, IC 95% 33 a 125) en la reducción de variable combinada MACE. Cuando se analizan individualmente cada uno de los componentes de la variable principal de estos dos estudios los resultados son inconsistentes; en el caso de liraglutida, sólo se observan diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las muertes de causa cardiovascular y, en el caso de la albiglutida, sólo en la reducción de los infartos agudos de miocardio no mortales. Se desconoce el mecanismo de este posible beneficio.

Entre los resultados de los estudios LEADER¹⁹ i SUSTAIN6²⁰, también destacan los efectos a nivel renal de liraglutida y semaglutida, con una reducción de los casos de nefropatía. Por contra, en el estudio SUSTAIN6,²⁰ semaglutida se asoció a un incremento estadísticamente significativo de las complicaciones por retinopatía, especialmente en el subgrupo de pacientes tratados con insulina y con retinopatía diabética basal.

Seguridad cardiovascular de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Los iSGLT2 son una nueva familia de antidiabéticos no insulínicos que actúan a nivel del túbulo renal disminuyendo la reabsorción de glucosa. Actúan inhibiendo de manera selectiva, competitiva y reversible el transportador sodio-glucosa tipo 2, de esta forma se incrementa la excreción de glucosa en la orina y, consecuentemente, se reduce la glucemia. Esto implica que su eficacia está condicionada a la conservación de una buena función renal.

Forman parte de esta familia tres principios activos: empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina, y se prevé la comercialización de un cuarto principio activo próximamente, ertugliflozina.

La eficacia de esta familia en términos de reducción de la HbA1C es mediana (0,5-1%), con un riesgo de hipoglucemias nulo y un efecto modesto en la reducción del peso corporal. Respecto a su perfil de seguridad, destaca la depleción de volumen, hipotensión, infección genitourinaria, que incluye infecciones genitales graves como la gangrena de Fournier,²¹ y en menor frecuencia, cetoacidosis.¹

Tabla 3. Características y resultados de los principales estudios de seguridad cardiovascular de los aGLP1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹⁴⁻¹⁹

Estudio	EXSCEL	LEADER	ELIXA	HARMONY Outcomes	REWIND	SUSTAIN6
Fármaco activo	Exenatida semanal	Liraglutida	Lixisenatida	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Criterios de inclusión	Ninguno	MCV establecida o IRC o factores de riesgo CV	Síndrome coronaria aguda en los 180 días previos	MCV establecida	MCV establecida o factores de riesgo CV	MCV establecida o IRC o factores de riesgo CV
Pacientes incluidos (n)	14.752	9.340	6.068	9.463	9.622	3.297
Seguimiento medio (años)	3,2	3,8	2,1	1,6	6,5	2,1
Edad media (años)	62	64	60	64	ND	64
HbA1c media basal (%)	8,0%	8,7%	7,7%	8,7%	ND	8,7%
Variable principal	MACE	MACE	MACE +	MACE	MACE	MACE
Resultado 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 muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o ictus no fatal; MACE+: variable combinada de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal, ictus no fatal u hospitalización por angina inestable; MCV: enfermedad cardiovascular; IRC: insuficiencia renal crónica; CV: cardiovascular; ND: no disponible.

Todos los principios activos de esta familia terapéutica disponen de estudios específicamente diseñados para evaluar el perfil de seguridad cardiovascular.²²⁻²⁵ En la tabla 4 se muestran las características y principales resultados de los estudios de seguridad cardiovascular del iSGLT2.

Respecto a los resultados del principal estudio de seguridad cardiovascular DECLARE TIMI 58,²² dapagliflozina añadida al tratamiento habitual no aumentó ni disminuyó la tasa de acontecimientos cardiovasculares medidos mediante la variable MACE respecto de placebo.

Por otro lado tanto empagliflozina²³ como canagliflozina²⁴ mostraron superioridad frente a placebo en la reducción de eventos cardiovasculares mayores (variable combinada MACE) aunque esta reducción fue modesta y difícil de valorar (empagliflozina. NNT 62 en 3,1 años, IC95% 31-2151, canagliflozina NNT 218 en 2,4 años). Paradójicamente cuando se analiza individualmente cada uno de los componentes de la variable principal en el programa CANVAS²⁴ (canagliflozina) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los componentes de la variable (muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus no mortales) y en el estudio EMPA-REG²³ (empagliflozina) únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad cardiovascular. En los tres estudios también se observó un beneficio en la disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Se desconoce el mecanismo de estas mejoras. Una de las hipótesis que se consideran es que este beneficio sea consecuencia de su efecto diurético. Esto explicaría el beneficio observado en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero ésta es una hipótesis que debe confirmarse.

Por último además de las reacciones adversas ya conocidas de este grupo de fármacos que se confirmaron en estos estudios (infecciones genitales y cetoacidosis), en el programa CANVAS²⁴ también se observó un incremento estadísticamente significativo del riesgo de amputaciones y fracturas en los pacientes tratados con canagliflozina que motivó la publicación de una alerta de seguridad de las agencias reguladoras.^{26,27}

Limitaciones de los estudios de seguridad cardiovascular

Pese a estos resultados, algunos de los cuales parecen prometedores, estos estudios no están exentos de limitaciones que podrían condicionar tanto la validez de los resultados observados como su extrapolación a la práctica real. Entre ellas destaca:

- Estos estudios de seguridad cardiovascular se realizaron en población de alto riesgo cardiovascular, por tanto, los resultados no son directamente extrapolables a la población en general.
- Durante el desarrollo de los estudios se permitieron cambios o ajustes de la medicación antidiabética, así como de otra medicación con efecto conocido en la reducción de acontecimientos cardiovasculares, como las estatinas o determinados antihipertensivos; razón por la cual los resultados se han de interpretar con cautela.
- Aunque hay diferencias en la definición de muerte cardiovascular entre los diferentes estudios, de forma general, en todos los estudios se clasificaron como muerte de causa cardiovascular todas las muertes de causa incierta (muertes por las cuales no había una causa no vascular claramente documentada).
- En todos los casos hay discordancia entre el resultado de la variable combinada y sus componentes.
- En el caso de los estudios de la empagliflozina (EMPA-REG)²³ y de la semaglutida (SUSATIN6)²⁰ se encuentran diferencias estadísticamente significativas a la variable principal cuando se agregan los resultados de las dos dosis (10 mg y 25 mg de empagliflozina y 0,5 mg y 1 mg de semaglutida, respectivamente), pero no cuando se analizan los resultados de las dos dosis por separado. Lo mismo pasa con el programa CANVAS²⁴ de la canagliflozina, donde se publicaron los resultados agregados de dos estudios (CANVAS i CANVAS-R), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la variable principal cuando se analizan los resultados de los estudios individuales.
- En los estudios de empagliflozina,²³ canagliflozina,²⁴ liraglutida¹⁹ y semaglutida,²⁰ se encontraron diferencias en los resultados según la región geográfica del paciente. En concreto, en los estudios EMPA-REG²³ y SUSTAIN6²⁰ no se encontraron diferencias en la variable principal en la población europea.

Tabla 4. Características y resultados de los principales estudios de seguridad cardiovascular de los iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2²⁰⁻²³

Estudio	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS CANVAS-R	DECLARE-TIMI 58	VERTIS CV
Fármaco activo	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Ertugliflozina
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Criterios inclusión	Alto riesgo CV	Enfermedad CV aterosclerótica sintomática o alto riesgo acontecimientos CV	Alto riesgo de acontecimientos CV	Evidencia o antecedentes de aterosclerosis
Pacientes incluidos (n)	7.020	10.142	17.160	8.000
Seguimiento medio (años)	3,1	2,4	4,2	ND
Edad media (años)	63	63	64	ND
HbA1c media basal (%)	8,1%	8,2%	8,3%	ND
Variable principal	MACE	MACE	MACE	MACE
Resultado 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 muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o ictus no fatal; CV: cardiovascular; ND: no disponible.

Puntos clave

- Para el diseño de estos estudios, se puede evaluar la seguridad cardiovascular de los fármacos, pero para extraer conclusiones sobre su eficacia cardiovascular sería necesario realizar estudios diseñados para esta finalidad.
- La población incluida en los estudios de seguridad cardiovascular tienen un alto riesgo cardiovascular, esto limita la extrapolación en la población en general.
- Los principales estudios de seguridad cardiovascular publicados de los iDDP4, de los aGLP1 y de los iSGLT2 han demostrado que estos fármacos añadidos al tratamiento habitual no incrementan el riesgo cardiovascular frente a placebo.
- Liraglutida, albiglutida, empagliflozina y canagliflozina han demostrado un posible beneficio, aunque modesto, en el ámbito cardiovascular que se deberá confirmar con ensayos clínicos diseñados con esta finalidad.
- Se desconoce el mecanismo que justifica el posible beneficio encontrado en algunos de estos estudios.
- Se hace necesario confirmar el perfil de seguridad a largo término de los nuevos fármacos. En el caso de la canagliflozina se encontró un incremento en el riesgo de amputaciones y fractures.

Bibliografía

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 junio de 2018]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_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, Maurici 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, Wolski 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 con fecha 23.09.2010. [Consulta: 20 de junio de 2018]. Disponible en: 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 junio de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. [Internet]. 2008. [Consulta: 4 de julio de 2018]. Disponible en: <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 Glimperide in Patients With Type 2 Diabetes. 2010 Nov 18. [Consulta: 6 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov>
14. Food and Drug Administration Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. 4 de mayo de 2016. [Consulta: 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: <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 julio de 2018]. Disponible en: <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 de agosto de 2018. [Consulta: 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: <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 julio de 2018]. Disponible en: <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 febrero de 2017. [Consulta: 15 de julio de 2018] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-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 de octubre de 2015. [Consulta: 15 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>

Fecha de redacción: **Diciembre 2018**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas**

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

Dirección: Marta Chandre

Subdirección: Joaquín Delgado

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, 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

Soporte tècnico: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se puede solicitar

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

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 199 en:

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

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

