

## ¿MEJORAMOS EL CONTROL GLUCÉMICO CON LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS?

### Sumario

- Introducción
- ¿Qué control glucémico se considera adecuado en la DM2 para prevenir eventos cardiovasculares?
- Nuevos hipoglucemiantes: la terapia basada en incretinas
- Nuevas insulinas: ¿ventajas terapéuticas o estrategias de mercado?
- Seguridad de las glitazonas (Rosiglitazona, Pioglitazona)

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

recientes (ACCORD y ADVANCE). En la CAPV, según se recoge en la evaluación de la Oferta Preferente de los Contratos Programa, en octubre de 2007 el 41% de los pacientes con DM (> 13 años) presentaban una HbA<sub>1c</sub> inferior a 7,5%.

Últimamente se están comercializando nuevos fármacos con el fin de contribuir a alcanzar un control más riguroso de la glucemia en DM2 (exenatida, sitagliptina, vildagliptina...). Para poder evaluar su lugar en terapéutica y su incorporación a la práctica clínica se necesitaría disponer de resultados sobre morbilidad; sin embargo, los estudios realizados para evaluar su eficacia sólo valoran medidas intermedias (habitualmente hemoglobina glicosilada). A esto hay que añadir la necesidad de estudios de seguridad a largo plazo con los nuevos fármacos diseñados para enfermedades crónicas, para evitar encontrarnos con casos como el ocurrido con las glitazonas (o, en su momento, con la cerivastatina o los coxibs).

En el gráfico 1 se muestra la evolución del consumo de antidiabéticos orales (ADO) en la CAPV en el periodo 2003-2007, donde las glitazonas suponen en 2007 casi el 6% de envases del total de ADO, siendo rosiglitazona el 5% y pioglitazona el 1%. Cabe señalar el gran incremento del uso de la metformina en estos años y que actualmente más del 80% de los enva-

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se puede definir como un «grupo de enfermedades» metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia crónica, resultante generalmente de la combinación de un defecto en la secreción de insulina y un defecto en la acción de la insulina (resistencia insulínica). La DM2 supone alrededor del 90% de los casos de diabetes y la mayoría de estos pacientes tiene sobrepeso u obesidad, lo que contribuye a presentar un aumento en la resistencia a la insulina<sup>1,2</sup>.

La prevalencia de la DM2 está en torno al 6,5% en la población de 30-65 años y aumenta con la edad<sup>1</sup>. Los pacientes con DM2 tienen un incremento de la morbilidad cardiovascular; de hecho, el 75% de estos pacientes mueren por una enfermedad cardiovascular, principalmente por enfermedad coronaria<sup>1,2</sup>.

Los objetivos del tratamiento de la DM2 son aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y prevenir las muertes prematuras por DM2<sup>3</sup>.

El control de la glucemia ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía). Sin embargo, sigue sin estar claro su papel en la aparición y evolución de las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular agudo y arteriopatía periférica), por la gran influencia del resto de factores de riesgo asociados (hipertensión, dislipemia, tabaquismo y obesidad). Por todo ello, el abordaje de la DM2 debe ser multifactorial, incluyendo todos los factores de riesgo cardiovascular<sup>1-3</sup>.

A ctualmente se cuestionan las cifras objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) tras la publicación de los resultados de dos ensayos

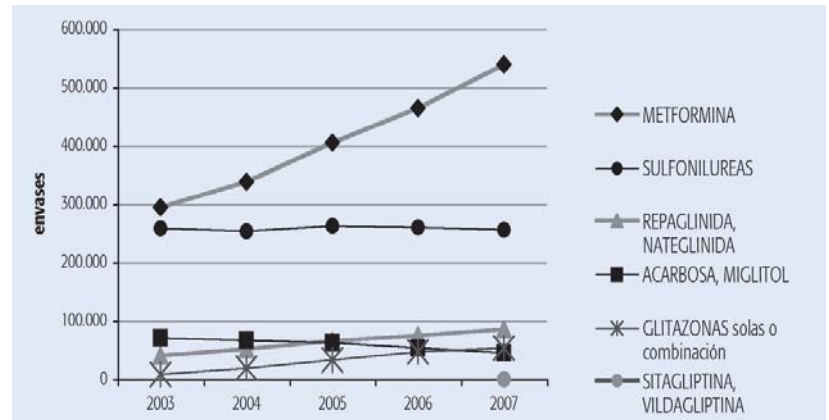
ses prescritos son de metformina y sulfonilureas (Datos de la Dirección de Farmacia del Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco).

Finalmente conviene destacar las estrategias que la industria farmacéutica está llevando a cabo en el **mercado de las insulinas**. La comercialización de nuevos y mejores dispositivos de administración de insulina únicamente en los análogos de insulinas, ha desplazado la utilización de la insulina NPH a niveles de consumo muy bajos, a pesar de que los análogos no han mostrado ser superiores a ésta, excepto en lo que respecta a las hipoglucemias nocturnas (sólo con análogos de acción retardada) (ver tabla 1).

Tabla 1. Consumo de insulinas en la CAPV (2007)

Insulina 2007	Envases	Importe €
Análogos	130.001	7.968.663
Humana	51.219	1.986.002
Inhalada	126	16.260
<b>Total</b>	<b>181.346</b>	<b>9.970.925</b>

Gráfico 1. Evolución del consumo de ADO en AP de la CAPV (años 2003-2007)



En la CAPV existen varias Guías de Práctica Clínica (GPC) actualizadas sobre la DM2, dislipemias y actualización de HTA que sin duda constituirán una herramienta útil para el manejo tan complejo de los pacientes con DM2. En este número del boletín se revisan los últimos fármacos comercializados para el control glucémico de la DM2 y su lugar en terapéutica.

## ¿QUÉ CONTROL GLUCÉMICO SE CONSIDERA ADECUADO EN LA DM2 PARA PREVENIR EVENTOS CARDIOVASCULARES?

Los pacientes con DM2 presentan una elevada morbimortalidad como consecuencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares que comporta la hiperglucemia a largo plazo.

El mayor estudio realizado en DM2, el UKPDS, demostró que en pacientes con DM2 el tratamiento intensivo reducía las complicaciones producidas por la diabetes, aunque este efecto se debió fundamentalmente a la reducción en las complicaciones microvasculares y no hubo diferencias significativas en episodios cardiovasculares entre el grupo de tratamiento intensivo y el grupo de tratamiento convencional. En este estudio además, se encontró que un control estricto de la presión arterial era más eficaz que el control de la glucemia en la prevención de las complicaciones y muerte por DM2<sup>1,2,4</sup>.

Se han llevado a cabo dos estudios (ACCORD y ADVANCE) para establecer los efectos del control glucémico estricto en los eventos cardiovasculares y en la mortalidad en pacientes con DM2. Estos estudios recientemente publicados, sugieren que el control estricto de la glucemia puede reducir los eventos microvasculares pero no los macrovasculares, al menos a corto plazo<sup>5,6</sup>.

En el estudio ACCORD, el tratamiento intensivo se asoció a un mayor riesgo de mortalidad, lo que obligó a suspender el estudio. Los resultados del estudio ADVANCE, indi-

can que la estrategia intensiva puede reducir el riesgo de empeoramiento de la función renal, pero a costa de un exceso de riesgo de eventos hipoglucémicos<sup>5,6</sup>.

A la vista de estos datos se debe insistir en una intervención multifactorial sobre todos los factores de riesgo cardiovascular (dieta, ejercicio, tabaco, control de la tensión arterial, administración de estatinas...) para minimizar el riesgo de aparición de complicaciones en la DM2, ya que en estos pacientes el control de estos factores de riesgo es tan importante como el control glucémico. Por tanto, **la DM2 debe tener un abordaje global del riesgo cardiovascular donde el control glucémico tiene un papel importante pero no único**<sup>2-4</sup>.

En este contexto ¿qué valores objetivo de HbA<sub>1c</sub> se pueden recomendar? La GPC sobre DM2 de la CAPV<sup>1</sup> recomienda en general unas cifras objetivo orientativas menores al 7% de HbA<sub>1c</sub>. No obstante, este objetivo debería individualizarse según el riesgo para las complicaciones de la diabetes, comorbilidad, esperanza de vida y preferencias de los pacientes. Se recomienda un control más estricto para personas con microalbuminuria, en el contexto de una intervención multifactorial para el riesgo cardiovascular; asimismo, pueden ser apropiados objetivos menos estrictos en pacientes con esperanza de vida limitada, ancianos e individuos con condiciones de comorbilidad, historia previa de hipoglucemia o con diabetes de larga evolución<sup>1</sup>.

## NUEVOS HIPOGLUCEMIANTES: LA TERAPIA BASADA EN INCRETINAS

El mejor conocimiento del sistema incretina en la fisiopatología de la DM2 ha llevado al desarrollo de nuevos agentes hipoglucemiantes. El efecto del sistema incretina consiste en el aumento de la secreción de insulina estimulada por glucosa a través de péptidos intestinales, los cuales al liberarse por la presencia de glucosa o nutrientes en el intestino, suprimen los niveles de glucagón y ralentizan el vaciado gástrico. El sistema incretina se compone de al menos dos péptidos, el **GLP-1** (*glucagon-like peptide 1*) y el **GIP** (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) que se inactivan rápidamente por la enzima **DPP4** (*dipeptidil peptidasa 4*), por lo que su vida media es muy corta (minutos). En la DM2 el efecto incretina está atenuado, lo que supone una diana para el desarrollo de nuevos fármacos<sup>1,7</sup>.

Existen dos enfoques para incrementar el efecto del sistema incretina:

- **fármacos análogos del receptor de GLP-1:** exenatida y liraglutida (este último en fase III de su desarrollo, no comercializado). Interactúan con el receptor del GLP-1 y son resistentes a la degradación por la DPP4. Estos fármacos requieren administración parenteral.
- **inhibidores de la DPP4:** sitagliptina, vildagliptina. Se administran por vía oral.

Estos fármacos, al aumentar el efecto del sistema incretina, producen un aumento de la secreción de insulina y reducen los niveles de glucagón (con un comportamiento glucosa dependiente), con el consiguiente descenso de la glucemia, por lo que «per se» no producen hipoglucemias.

### ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE GLP-1: EXENATIDA (△ Byetta®)\*

#### Eficacia

Se ha comparado frente a placebo en terapia añadida a metformina, sulfonilurea o la combinación cuando no se alcanzaba el control glucémico con estos fármacos a dosis máximas. La variable principal de eficacia empleada en los estudios fue la reducción en los niveles de HbA<sub>1c</sub> con respecto a los valores basales, y exenatida fue significativamente más eficaz que placebo (modesta reducción de HbA<sub>1c</sub>). No existen comparaciones directas frente a ADO. También se ha comparado la eficacia de exenatida frente a insulina glargina y aspart en dos estudios en los que exenatida mostró una eficacia no inferior en cuanto a la reducción de la HbA<sub>1c</sub><sup>8-10</sup>.

**Indicación aprobada:** tratamiento de la DM2 en combinación con metformina y/o sulfonilureas en pacientes que no han alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales<sup>11</sup>.

#### Efectos secundarios

En ensayos a corto plazo (30 semanas) los más frecuentes son náuseas (40-50%), vómitos y diarrea. La incidencia de hipoglucemias es alta en pacientes en tratamiento concomitante con sulfonilureas por lo que se recomienda considerar reducir la dosis de estos fármacos para reducir el riesgo de hipoglucemia<sup>11</sup>. Los análogos del GLP-1 producen ligera pérdida de peso (frente a placebo e insulina)<sup>1</sup>.

Recientemente se han notificado casos de pancreatitis aguda relacionados con la utilización de exenatida en estudios de postcomercialización. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente, acompañado de náuseas y vómitos<sup>11,12</sup>.

#### Lugar en terapéutica

Se requieren ensayos adicionales con variables de morbilidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de estos análogos en la DM2<sup>1</sup>. Algunos autores establecen que exenatida se puede considerar una alternativa a la insulina u otra terapia de tercera línea en pacientes obesos que no han alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas de ADO. Sin embargo, se debe considerar que la exenatida no ha mostrado más eficacia que insulina y sí más efectos adversos, ya que no hay que olvidar la amplia experiencia de utilización de insulina a diferencia de exenatida, no conociéndose los efectos del tratamiento con ésta a largo plazo sobre las complicaciones de la DM2 y mortalidad<sup>8</sup>.

La evidencia en pacientes con IMC < 25 Kg/m<sup>2</sup> es limitada. No hay comparaciones directas de exenatida con ningún ADO y no está autorizada su utilización con glitazonas<sup>9</sup>.

### INHIBIDORES DE LA ENZIMA DPP-4: GLIPTINAS

Actualmente se dispone, dentro de este grupo, de dos fármacos de administración oral: **Sitagliptina** (△ Januvia®) y **Vildagliptina** (△ Galvus®), y sus combinaciones con metformina: Sitagliptina + Metformina (△ Janumet®, no comercializado) y Vildagliptina + Metformina (△ Eucreas®).

#### Eficacia

En un ensayo clínico, la asociación de sitagliptina con metformina ha mostrado no ser inferior (en cuanto a reducción de HbA<sub>1c</sub>) respecto a metformina + glipizida. Sin embargo, el porcentaje de pérdidas de pacientes por falta de eficacia fue considerable y se podían haber utilizado dosis más altas de glipizida. Existe también un ensayo

\* Se señalan con el triángulo △ los nombres de los medicamentos comercializados en los últimos 5 años, con el fin de alertar a los profesionales sanitarios sobre la necesidad de vigilar la seguridad postcomercialización de los nuevos medicamentos.

de vildagliptina + metformina frente a pioglitazona + metformina, en el que se demuestra la no inferioridad<sup>13-17</sup>.

Una de las situaciones en las que no se pueden utilizar sulfonilureas son los casos de insuficiencia renal, en estos casos tampoco existen estudios para recomendar los inhibidores de DPP-4.

Respecto a la terapia triple, existe un estudio que compara la adición de sitagliptina, versus placebo, a la asociación glimepirida + metformina. Con el tratamiento activo se consigue una reducción de 0,9% en HbA<sub>1c</sub>, a expensas de un aumento de hipoglucemia<sup>13-15</sup>.

#### Indicación aprobada<sup>18,19</sup>

- tratamiento de la DM2 en combinación con metformina, sulfonilurea o glitazona, en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento con estos fármacos, no logren un control glucémico adecuado.
- exclusivamente sitagliptina: tratamiento de la DM2 en terapia triple en combinación con metformina y sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos fármacos, no logren un control glucémico adecuado.

#### Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos a corto plazo incluyen nasofaringitis, infección del tracto urinario, dolor abdominal y dolor de cabeza<sup>14,15,17</sup>. Parece que las gliptinas tienen un efecto neutro sobre el peso<sup>7,13,16</sup>. Debido a que la DPP-4 es una proteína de la membrana celular que se encuentra en muchos tejidos, incluidos los linfocitos, existe una preocupación sobre los posibles efectos adversos de estos inhibidores de la DPP-4 a largo plazo, especialmente sobre el sistema inmune<sup>7</sup>.

No existe experiencia de uso en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA III-IV, por lo que no se recomienda su uso en estos casos<sup>19</sup>.

#### Lugar en terapéutica

Ubicar el papel de las gliptinas dentro del tratamiento de la DM2 resulta difícil porque la evidencia disponible frente

a fármacos más antiguos es todavía limitada. Su uso en monoterapia no está aprobado en nuestro país, por lo que parece que va a competir con las sulfonilureas y las glitazonas en la terapia doble, en asociación con metformina. Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones de práctica clínica para el tratamiento de la DM2 con doble terapia, consideran como primera opción la asociación de una sulfonilurea con metformina para mejorar el control glucémico<sup>1,4</sup>.

En terapia triple, la adición de sitagliptina a metformina + glimepirida consigue una reducción adicional de 0,9% en los niveles de HbA<sub>1c</sub> respecto al nivel basal, con una mayor incidencia de hipoglucemia, lo que sugiere la necesidad de administrar una dosis más baja de sulfonilureas cuando se asocian a sitagliptina.

Se requieren ensayos adicionales con variables de morbilidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con gliptinas en la DM 2<sup>13,16</sup>.

#### Terapia combinada tras el fracaso de la monoterapia:

La asociación metformina + sulfonilurea es la recomendada (metformina ha demostrado disminuir morbilidad y glibenclamida morbilidad). La combinación con pioglitazona (por su perfil de seguridad más favorable) es la alternativa en intolerancia o contraindicación a uno de estos dos fármacos<sup>1</sup>.

#### ¿Cual es la actitud a seguir en pacientes no controlados con dos fármacos?

En los pacientes en los que no se alcanzan las cifras objetivo de HbA<sub>1c</sub> con una terapia doble se recomienda un control más estricto de los factores de riesgo cardiovasculares (control de HTA, administración de estatinas, tabaco, obesidad) y ofrecer el tratamiento con insulina<sup>1</sup>. La triple terapia oral puede recomendarse en pacientes seleccionados en los que existan problemas para la insulinización.

## NUEVAS INSULINAS: ¿VENTAJAS TERAPÉUTICAS O ESTRATEGIAS DE MERCADO?

Cuando debido a un control inadecuado de la glucemia, se decide incorporar insulina en los pacientes con DM2, se recomienda mantener la terapia con metformina y sulfonilureas<sup>1</sup>.

#### ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA

Actualmente, además de las insulinas convencionales, disponemos de los análogos de insulina humana de acción rápida lispro, aspart y glulisina; y de los análogos de

acción lenta glargina y detemir. A la hora de establecer el tratamiento con insulina en los pacientes con DM2<sup>1</sup>:

- No se recomienda el uso generalizado de estos análogos de insulina.
- Se recomienda el uso de los análogos de acción lenta en pacientes con riesgo aumentado de hipoglucemias nocturnas.
- En pacientes con DM2 que precisan insulinización

intensiva, los análogos de acción rápida no presentan ventajas.

### INSULINA INHALADA

La insulina inhalada se comercializó en España en junio de 2007 y el laboratorio fabricante decidió suspender su comercialización pocos meses después, alegando

razones de tipo comercial. Posteriormente el laboratorio ha notificado la aparición de un aumento de casos de cáncer de pulmón en los ensayos clínicos, aunque considera que son pocos casos para determinar si están relacionados con la insulina inhalada ya que todos los pacientes tenían historial previo de consumo de tabaco<sup>20</sup>.

## SEGURIDAD DE LAS GLITAZONAS (ROSIGLITAZONA, PIOGLITAZONA)<sup>21-25</sup>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.agemed.es](http://www.agemed.es)) ha comunicado a través de varias notas informativas nuevos datos de seguridad, que han motivado la inclusión de nuevas contraindicaciones y precauciones de uso en sus fichas técnicas:

**Riesgo cardiovascular:** los datos de seguridad muestran que rosiglitazona puede aumentar el riesgo de IAM por lo que su uso está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo y no se recomienda en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica.

Respecto a pioglitazona, los datos actualmente disponibles no permiten confirmar ni descartar un incremento del riesgo cardiovascular.

Además, existe un incremento de la retención de líquidos que puede exacerbar o desencadenar una insuficiencia cardiaca (IC) por lo que las glitazonas (**rosiglitazona y pioglitazona**) están contraindicadas en pacientes con IC NYHA I-IV, y se recomienda vigilar la aparición de efectos adversos relacionados con la retención de líquidos, como incremento de peso y aparición de IC.

**Incremento del riesgo de fracturas:** los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un **riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres** tratadas con pioglitazona o rosiglitazona (este efecto no se ha observado en hombres). La mayoría de estas fracturas se presentaron en **extremidades** (no en vértebras ni cadera), desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto.

**Edema macular:** se ha descrito la aparición o el empeoramiento del edema macular diabético, con **disminución de la agudeza visual** tanto con rosiglitazona como con pioglitazona, por lo que conviene considerar esta posibilidad cuando el paciente refiera alteraciones de la agudeza visual.

### Lugar en terapéutica

Las últimas evidencias disponibles sobre las glitazonas continúan posicionando estos fármacos como **alternativas de segunda o tercera línea**. Por tanto, y teniendo en cuenta los nuevos datos de seguridad, su lugar en terapéutica podría ser<sup>1,26</sup>:

- En doble terapia oral, asociado a metformina o sulfonilurea, en pacientes con intolerancia o contraindicación a uno de estos dos fármacos (preferentemente pioglitazona, por su perfil de seguridad más favorable).
- En triple terapia, en combinación con metformina y sulfonilurea, en pacientes con problemas para la insulinización (preferentemente pioglitazona, por su perfil de seguridad más favorable).

Finalmente, conviene recordar que las combinaciones de rosiglitazona y pioglitazona con metformina **no están autorizadas como terapia de inicio de la DM2**<sup>21</sup>.

### Mensajes clave para el control glucémico en DM2 (modificado de 4)

- Intervención sobre dieta y ejercicio.
- Individualizar los objetivos de HbA<sub>1c</sub>. Se recomienda en general unas cifras objetivo orientativas menores al 7% de HbA<sub>1c</sub>.
- Metformina es el hipoglucemiante de elección en todos los pacientes, particularmente en aquéllos con sobrepeso.
- Metformina + sulfonilurea es la mejor opción cuando falla el control glucémico con monoterapia. La combinación con pioglitazona (por su perfil de seguridad más favorable) es la alternativa en intolerancia o contraindicación a uno de estos dos fármacos.
- Ofrecer tratamiento con insulina cuando no se alcanzan las cifras objetivo de HbA<sub>1c</sub> con una terapia doble. La triple terapia oral puede recomendarse en pacientes seleccionados en los que existan problemas para la insulinización.
- Reforzar el control de los factores de riesgo cardiovasculares (dieta, ejercicio, tabaco, control de tensión arterial, administración de estatinas...) es mejor que implantar una terapia compleja con hipoglucemiantes para alcanzar unos objetivos de control glucémico estrictos.

**Agradecimientos:** agradecemos a Alicia Cortázar, Médico especialista en Endocrinología del Hospital de Cruces, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08.
2. Tratamiento insulínico en la diabetes tipo 2. *Bit.* 2007;15(5):49-61.
3. The role of newer insulins in diabetes: Summary. *MeReC Bulletin.* 2007;17(4).
4. Drug management of type 2 diabetes: Summary. *MeReC Bulletin.* 2004;15(1).
5. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality-Implications of recent clinical trials. *N Eng J Med.* 2008;358(24): 2537-9.
6. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Eng J Med.* 2008;358(24): 2630-5.
7. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety on Incretin Therapy in Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2007;298(2):194-206.
8. Three new drugs for type 2 diabetes. *DTB.* 2008;46(7):49-52.
9. Regional Drug and Therapeutics Centre. Exenatide. *New Drug Evaluation.* 2007 nº 84.
10. Exenatide (Byetta®) for the treatment of Type 2 diabetes. *MTRAC.* 2007.
11. Ficha técnica Byetta®. [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
12. Exenatide (Byetta): risk of acute pancreatitis. *Drug Safety Update.* 2008;1(10):5.
13. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Sitagliptina. Ficha "Nuevo Medicamento a Examen". 2008 nº 139. Disponible en: [http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/innovaciones\\_terap/es\\_1221/innter\\_c.html](http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/innter_c.html)
14. Regional Drug and Therapeutics Centre. Sitagliptin. *New Drug Evaluation.* 2007 nº 85.
15. Sitagliptin (Januvia®) for the treatment of Type 2 diabetes. *MTRAC.* 2008.
16. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Informe de evaluación Vildagliptina. 2008. Disponible en: [http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/es/contenidos/informacion/innovaciones\\_terap/es\\_1221/innter\\_c.html](http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/innter_c.html)
17. Regional Drug and Therapeutics Centre. Vildagliptin. *New Drug Evaluation.* 2007 nº 89.
18. Ficha técnica Januvia®. [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
19. Ficha técnica Eucreas®. [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
20. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Nueva información de seguridad de Exubera® (insulina inhalada). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2008/09 (17 de junio de 2008) [Accedido el 25/06/08]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
21. Glitazones in type 2 diabetes: an update. *DTB.* 2008;46(4): 25-9.
22. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Rosiglitazona y Pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2007/05 (10 de abril) [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
23. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2007/08 (24 de mayo) [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
24. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Pioglitazona y Rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Ref: 2007/13 (19 de octubre) [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
25. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Rosiglitazona y riesgo cardiovascular: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Ref: 2008/02 (28 de enero) [Accedido el 30/05/08]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>
26. Glitazonas en diabetes mellitus tipo 2. *INFAC.* 2006;14(3):11-4.

Fecha de revisión bibliográfica: julio 2008

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia  
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: [cevime4-san@ej-gv.es](mailto:cevime4-san@ej-gv.es)

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arrixtu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Garbiñe López, Itxasne Lekue, Mª José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99