



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Los nuevos antidiabéticos en el punto de mira... ¿razones de seguridad o caza de brujas?

The new antidiabetic agents in the firing line.... safety reasons or witch hunt?

Joana Nicolau Ramis y Lluís Masmiquel Comas*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

Desde la polémica suscitada por la rosiglitazona, que acabó en septiembre de 2010 con su retirada del mercado por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los fármacos hipoglucemiantes de reciente introducción en el mercado o aquellos pendientes de su aprobación están en el punto de mira, son estrechamente evaluados y se pone en duda el balance del riesgo/beneficio ante el menor indicio de algún efecto adverso¹⁻³.

Se puede decir que así comienza una especie de caza de brujas por una parte beneficiosa, que obliga a las empresas farmacéuticas a diseñar ensayos clínicos cada vez más exigentes y con unos objetivos que se basan no solo en la mejoría de los parámetros analíticos, sino también en resultados clínicos.

Por otro lado, no deberíamos olvidar que, a día de hoy, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta en torno a 350 millones de personas en todo el mundo con la morbilidad asociada que ello supone, y que es necesario el desarrollo de nuevos fármacos hipoglucemiantes más potentes y seguros, a fin de poder controlar la pandemia y reducir su comorbilidad⁴.

De hecho, ya en diciembre de 2008, el Comité Asesor de Fármacos Endocrinológicos y Metabólicos de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos consensuó que, para asegurar el beneficio de un nuevo antidiabético, la empresa farmacéutica responsable debería demostrar que el tratamiento en cuestión no compromete la seguridad

cardiovascular. Para ello, recomienda que el diseño de ensayos clínicos en fase II y III tenga objetivos finales cardiovasculares con una duración suficiente (un mínimo de 2 años) y que incluyan pacientes con alto riesgo para presentar eventos cardiovasculares. Asimismo, se acota el límite superior de su intervalo de confianza (IC) a 1,8 para estudios pre-aprobación y a 1,3 en estudios pos-comercialización⁵.

No obstante, el llevar a cabo dichos ensayos es algo más complicado. En una editorial, Bloomgarden razonaba la dificultad para evaluar la seguridad cardiovascular de los antidiabéticos⁶. En caso de incluir solo a pacientes con elevado riesgo cardiovascular, el número a reclutar sería factible; sin embargo, serían aquellos pacientes de reciente diagnóstico los que se beneficiarían de un control glucémico más estricto y que, por tanto, deberían evaluarse. Debido a que en este grupo la tasa de eventos anuales estaría en torno al 0,5%, se necesitaría una muestra 4 veces mayor, así como una duración superior del ensayo, resultando muy complicado el diseño por el elevado coste⁶. El mismo razonamiento y dificultades se pueden aplicar a otros efectos adversos que actualmente «persiguen» a los antidiabéticos tales como las neoplasias.

Veamos, a continuación, cuál es la situación actual.

Antidiabéticos y neoplasias

La pioglitazona

Tras la retirada de la rosiglitazona, cabía esperar un aumento en las prescripciones de la otra tiazolidinediona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmasmiquel@hsl.es (L. Masmiquel Comas).

existente, la pioglitazona (PIO), por lo que la confirmación de su perfil de seguridad se convertía en un objetivo primordial. Si bien quedaba demostrado su efecto beneficioso a nivel cardiovascular, su posible asociación con un riesgo incrementado de neoplasias de vejiga constituía un punto negro^{7,8}.

Aunque la mayoría de ensayos in vitro han evidenciado que los PPAR- γ (del inglés *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ*) son capaces de inducir la apoptosis en un número significativo de líneas celulares e inhibir la actividad masiva de las células cancerosas en tumores de colon y mama⁹, estudios de toxicidad evidenciaron un incremento de neoplasias vesicales con la PIO. En dichos estudios preclínicos, las ratas de sexo masculino tratadas con PIO desarrollaron más tumores de vejiga que aquellas tratadas con placebo. No se pudo demostrar tal asociación en las ratas hembra ni en ratones, atribuyéndose dichos resultados a un efecto adverso de especie¹¹. Además, investigaciones posteriores apuntaron que dicho riesgo podía modificarse con un cambio de dieta, sugiriéndose un mecanismo relacionado con la anatomía de la vejiga y el acumulo de ácido en la orina de estos animales¹². Sin embargo, debido a estos resultados y a que se han detectado receptores PPAR- γ en tejido uroepitelial sano y en tumores de vejiga, la FDA solicitó en 2003 a *Takeda Pharmaceuticals* el diseño de un estudio de seguridad para resolver tales discrepancias, elaborándose un estudio observacional de 10 años de duración. Desde entonces se han ido publicando numerosos artículos con resultados contradictorios.

Koro et al publicaron el primer estudio epidemiológico de esta índole en 2007, cuyo objetivo era evaluar el riesgo de neoplasias de colon, mama y próstata entre aquellos pacientes tratados con tiazolindinedonas *versus* otros hipoglucemiantes, utilizando una base de datos americana (*Integrated Healthcare Information Services*) incluyéndose a 126.971 sujetos con DM2. No se evidenció diferencia alguna entre los pacientes con DM2 tratados con rosiglitazona o PIO respecto a los otros fármacos¹³. Ese mismo año, Govindajaran et al publicaron un análisis retrospectivo con el objetivo de evaluar el impacto de las tiazolindinedonas sobre la incidencia de cáncer en sujetos con DM2, resultando en una disminución de los casos de neoplasias pulmonares en los pacientes tratados con este grupo de fármacos¹⁴. Sin embargo, cabe resaltar que en ambos estudios las dos tiazolindinedonas fueron analizadas conjuntamente y no se evaluó el riesgo de neoplasia de vejiga¹³.

Pese a no ser uno de los objetivos, en el estudio PROactive se diagnosticaron 20 casos de neoplasias de vejiga de un total de 5.238 pacientes con DM2; de estos, se descartaron 11 tumores debido a que habían sido diagnosticados dentro del primer año de aleatorización, siendo demasiado corto el tiempo de exposición para poder atribuírsele una relación de causalidad. De los 9 casos restantes, 6 y 3 casos pertenecían a los grupos tratados con PIO y placebo, respectivamente; 4 casos del primer grupo y 2 del segundo tenían factores de riesgo conocidos de neoplasia vesical (tabaco, exposición a carcinógenos, antecedentes familiares o personales de neoplasia de vejiga y/o infecciones genitourinarias de repetición). Por todo ello, se consideró improbable que la causa de estas neoplasias fuera la PIO⁷.

En junio de 2011, la FDA, la EMEA y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) advirtieron sobre un posible riesgo incrementado de neoplasia vesical en aquellos pacientes tratados con PIO a raíz de los resultados derivados de un análisis interno de un estudio epidemiológico de 10 años de duración, cuyo objetivo era evaluar la seguridad de PIO en cuanto a neoplasias vesicales, y de otro estudio retrospectivo llevado a cabo en Francia^{15,16}.

El análisis intermedio del estudio epidemiológico llevado a cabo por *Takeda Pharmaceuticals* a petición de la FDA incluía a 193.099 sujetos con DM2 procedentes de un registro de pacientes diabéticos del Norte de California (*Kaiser Permanente Northern California*). Como criterios de inclusión debía existir una exposición mínima al fármaco de 6 meses y se debían excluir a aquellos pacientes con historia personal de neoplasia de vejiga. De los 30.173 pacientes tratados con PIO, se diagnosticaron 90 casos de neoplasia vesical vs 791 casos de 162.926 en el otro grupo. Aunque el uso de PIO no se asociaba a un riesgo global incrementado de neoplasia de vejiga con un hazzard ratio (HR) de 1,2 (intervalo de confianza [IC] 95% 0,9-1,5), sí existía un riesgo incrementado de malignidad vesical entre aquellos pacientes con una exposición al fármaco superior a 24 meses (HR 1,4 [IC 95% 1,3-2,0]). De estos, el 95% se diagnosticaron en estadios precoces. Una de las limitaciones del estudio fue la imposibilidad de determinar la existencia de otros factores de riesgo para neoplasia vesical en estos pacientes¹⁵. Sin embargo, utilizando la misma base de datos, dos meses antes salía publicado un artículo en donde se estudiaba la relación entre la PIO y las 10 neoplasias más frecuentes (próstata, mama, pulmón, endometrio, colon, linfoma no Hodgkin, páncreas, riñón, recto y melanoma). Tras ajustar por posibles factores de confusión, únicamente se pudo demostrar en aquellos individuos tratados con PIO una tendencia a presentar melanoma (HR 1,3; IC 95% 0,9-2) y linfoma no Hodgkin (HR 1,3; IC 95% 1-1,8) y, curiosamente, a disminuir el riesgo de neoplasia vesical (HR 0,7; IC 95% 0,4-1,1)¹⁰.

En junio de 2011, se publicó otro trabajo utilizando como fuente de información el registro de efectos adversos de la FDA de 2004 a 2009, en el cual se habían registrado 93 casos de neoplasias vesicales. Se evidenció un riesgo significativamente superior de neoplasia vesical con PIO (*odds ratio*, OR 4,30; IC 95% 2,82-6,52). Si bien podría pensarse en un claro sesgo de notoriedad, dicha relación también era significativa ya en 2004 antes de la publicación del estudio PROactive¹⁷.

Los resultados contradictorios de los estudios mencionados, su heterogeneidad, el no tener en cuenta factores de riesgo para neoplasia vesical demostrados (tabaco, exposición a carcinógenos...) que podrían haber incrementado falsamente el número de casos, la corta exposición al fármaco para poder inducir un proceso neoforativo, el no tener en cuenta la exposición temporal y de dosis, etc., han hecho que las diferentes agencias reguladoras, a excepción de Francia, esperen a resultados más concluyentes para tomar decisiones drásticas. De momento, se desaconseja su uso en DM2 con historia personal de neoplasia de vejiga así como estudiar precozmente en caso de síntomas y/o signos sugestivos de neoforación vesical en pacientes tratados con PIO^{18,19}.

Los inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio de tipo 2 (iSGLT2)

Recientemente, el panel de expertos de la FDA ha votado en contra de la aprobación de la dapaglifozina, el primero de los iSGLT2 en finalizar su fase de desarrollo clínico. Si bien la decisión definitiva será tomada en pocas semanas, esta primera votación amenaza a esta nueva clase de antidiabéticos. El motivo ha sido una señal sobre un posible aumento del riesgo de desarrollar neoplasia de mama y vejiga. Se observaron 9 casos de neoplasia de vejiga entre 5.478 pacientes (0,16%) y 9 casos de neoplasia de mama entre 2.223 mujeres (0,4%). Los datos para las ramas de placebo fueron 1 caso de neoplasia de vejiga entre 3.156 pacientes (0,03%) y 1 caso de neoplasia de mama entre 1.053 mujeres (0,09%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; sin embargo, han sido suficientes para sembrar la duda y para que la FDA lleve a cabo una revisión más profunda de los datos disponibles. Algunos expertos justifican las diferencias por un sesgo diagnóstico, ya que los iSGLT2 aumentan las infecciones urinarias. Ello podría haber precipitado el diagnóstico de las neoplasias vesicales. Asimismo, la mitad de las mismas fueron diagnosticadas entre los 6 y 12 meses del inicio de los ensayos y eran lo suficientemente avanzadas para dudar de la implicación de la dapaglifozina en su desarrollo. De la misma manera, la pérdida de peso que se produce en las ramas de tratamiento podría haber facilitado la detección de nódulos mamarios. En este sentido, este efecto también ha sido descrito con algunos fármacos para el tratamiento de la obesidad²⁰.

La liraglutida y los análogos de GLP-1 en general

La liraglutida, al igual que el otro agonista de GLP-1 (del inglés *Glucagon-like-peptide-1*) aprobado, la exenatida, ha sido un fármaco rápidamente aceptado y utilizado por los profesionales en DM2 desde su aprobación por las agencias reguladoras²¹. Ello es debido a la mejoría significativa de parámetros metabólicos (hemoglobina glucosilada, glucemia basal y posprandial, presión arterial sistólica, perfil lipídico y péptido natriurético), junto a una disminución ponderal significativa. Si a ello le sumamos una baja incidencia de hipoglucemias, una potencial preservación/regeneración de la masa celular beta pancreática, junto con una buena tolerancia (efectos adversos leves de tipo gastrointestinal que disminuyen con un ajuste progresivo de dosis y suelen desaparecer con el tiempo) los convierten en un grupo de fármacos prometedores²²⁻²⁴.

La duda surgió cuando en estudios preclínicos realizados en roedores se evidenció un aumento significativo de los niveles de calcitonina (un marcador muy sensible y específico de proliferación de las células C parafoliculares) así como un riesgo significativamente superior de hiperplasia de células C (HCC) y de carcinoma medular de tiroides (CMT)^{25,26}.

Se ha demostrado la presencia de receptores de GLP-1 en las células C de los roedores, y que GLP-1 y sus análogos (liraglutida, exenatida, taspoglutida y lixisenatida) estimulan la secreción de calcitonina (CT) por parte de estas células y se inhibe con el antagonista del receptor de GLP-1, la exendina-4. En roedores, una estimulación continuada

puede derivar en una hiperplasia de células C, adenomas de células parafoliculares y también carcinomas. Se sabe que en estas especies el eje de GLP-1-CT ejerce un papel fundamental en la homeostasis del calcio²⁷. Sin embargo, hay que resaltar que las dosis de liraglutida utilizadas eran hasta 8 veces superiores a las dosis máximas recomendadas para seres humanos y que las ratas tienen una predisposición a presentar alteraciones de las células C de forma espontánea²⁶.

Sin embargo, no se ha demostrado ningún incremento de los niveles de CT ni de proliferación de células C en primates expuestos a dosis de liraglutida hasta 64 veces las máximas usadas en humanos. En líneas celulares humanas no se ha objetivado que liraglutida estimule la secreción de CT, y existen menos receptores de GLP-1 en el tiroides humano²⁶.

En los estudios de fase III *The Liraglutide Effect and Action In Diabetes* (LEAD), se evidenció que un 1,3% de individuos tratados con liraglutida a dosis de 1,8 mg/día presentaban un incremento de los niveles de CT plasmática, un porcentaje ligeramente superior al de los controles, aunque siempre dentro del rango de la normalidad. Asimismo, se comunicaron 4 casos de hiperplasia de células C en los pacientes con DM2 tratados con liraglutida vs 1 caso en el grupo de tratamiento comparador (1,3 vs 0,6 casos/1.000 pacientes/año). Durante el seguimiento se diagnosticaron 2 casos de CMT, ambos en el grupo comparador. Cabe señalar que 4 de estos pacientes tratados con liraglutida tenían niveles de CT basales elevados²⁸.

Asimismo, se debe tener en cuenta que, dependiendo del método analítico utilizado, hasta un 10% de la población general tiene niveles de CT superiores a 10 ng/l, especialmente si se trata de varones, personas de edad avanzada y/o fumadores. Los inhibidores de la bomba de protones son causa de falso incremento de CT, desconociéndose si los individuos con mayores niveles de CT en los estudios LEAD eran los que estaban tratados con fármacos de este grupo por haber sido aleatorizados a la dosis más alta de liraglutida y, supuestamente, la peor tolerada a nivel gastrointestinal. De todas maneras, los niveles de CT en todos los pacientes tratados con liraglutida en los estudios LEAD estaban siempre por debajo de 20 ng/l (punto de corte a partir del que se recomienda ampliar el estudio con un test de estimulación)^{21,28}.

Es importante resaltar que la HCC es una lesión premaligna en pacientes afectados de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2), pero no se ha demostrado tal hecho en aquellos individuos sin mutaciones en el oncogen RET o con CMT familiar. De hecho, la prevalencia de HCC puede llegar hasta el 30% en las biopsias o autopsias realizadas en la población general²⁹.

Utilizando más de 5.000 pacientes incluidos en los ensayos LEAD, se publicó un estudio en marzo de 2011 en el que se determinaron las concentraciones plasmáticas de CT trimestralmente durante un período de 2 años. En dicho estudio, los niveles medios de CT basales se encontraban dentro del límite bajo de la normalidad en todos los grupos de tratamiento y se mantuvieron en ese rango a lo largo del seguimiento. Las elevaciones medias a lo largo del seguimiento fueron superiores con liraglutida a dosis de 1,8 mg/día ($p=0,0472$) y 1,2 mg/día ($p=0,04$) al compararla con las de placebo, pero no fueron mayores al hacerlo

con comparadores activos. Tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre liraglutida y exenatida. Durante el seguimiento se diagnosticaron 6 casos de patología de células C, 4 de ellos en tratamiento con liraglutida (0,11%) y 2 en el grupo con comparador activo (0,14%)³⁰. Sin embargo y al igual que en el resto de estudios, el corto tiempo de exposición al fármaco y de seguimiento, junto con los pocos casos de patología de células C diagnosticada, hacen que sea difícil asegurar la inocuidad o la nocividad de los análogos de GLP-1 en humanos.

Por ello, la FDA ha incluido este posible efecto adverso en ficha técnica y ha establecido como contraindicación el uso de liraglutida en pacientes con historia familiar o personal de CMT o MEN-2. A fin de intentar resolver estas incógnitas, la FDA ha establecido un registro de neoplasias en pacientes tratados con análogos de GLP-1 para así monitorizar la incidencia anual de CMT durante los próximos 15 años, puesto que debido a la baja incidencia de CMT resultaría imposible diseñar un ensayo clínico con una suficiente potencia estadística³¹.

Por otro lado, no se recomienda el cribado de rutina de CMT en pacientes tratados con liraglutida o análogos de GLP-1 que, en general, debido al elevado número de incidentalomas tiroideos que conducirían a exploraciones innecesarias³¹.

Y sin embargo...

Existe una clara evidencia de que algunos tipos de neoplasias son más prevalentes entre los pacientes diabéticos, especialmente aquellos con DM2. Desde que se reportara como un hallazgo casual en 1.932, numerosos estudios han demostrado un mayor riesgo de neoplasia de páncreas, hígado, endometrio, mama, colon, recto y vejiga. Contrariamente, existe un riesgo menor de cáncer de próstata^{32,33}.

Como posibles mecanismos se han sugerido la insulinoresistencia, el hiperinsulinismo y los niveles incrementados de IGF-1 (del inglés, insulin-like growth factor) en estos individuos, promoviendo de esta manera el crecimiento tumoral³⁴. Además, existen evidencias clínicas de que la prevalencia de DM2 en individuos recientemente diagnosticados de alguna neoplasia se encuentra entre el 8-18%, sugiriéndose una asociación bidireccional³².

Por otra parte, a día de hoy parece indudable el efecto protector de la metformina. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento con metformina en monoterapia disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer al compararlo con otros tratamientos hipoglucemiantes, y que tal efecto parece ser independiente de su efecto hipoglucemiante³². Un metaanálisis, publicado en 2010, que recogía estudios epidemiológicos, demostraba hasta un 31% de reducción del riesgo relativo de incidencia de cáncer y muerte relacionada con esta patología en sujetos con DM2 tratados con metformina vs otros antidiabéticos orales³⁵. El estudio *Zwolle Outpatient Diabetes Project Integrating Available Care* (ZODIAC), el primer estudio prospectivo observacional, demostró una menor mortalidad asociada a cáncer en la DM2 tratada con metformina de forma dosis dependiente³⁶.

A la hora de formarse una opinión también se debería tener en cuenta que no solo se ha «sospechado» de los

tratamientos hipoglucemiantes más novedosos, sino que fármacos tan tradicionales y ampliamente utilizados como las sulfonilureas (SU) e incluso la propia insulina han sido acusados de incrementar el riesgo de cáncer, sugiriéndose como posible causa el hiperinsulinismo endógeno o exógeno^{32,34,37}.

En un estudio epidemiológico retrospectivo publicado en 2006, en el que se incluyeron a 10.309 sujetos con DM2 tratados con metformina, SU o insulina en monoterapia, se evidenció que la mortalidad por neoplasia durante un seguimiento medio de $5,4 \pm 1,9$ años era de 4,9% (162/3.340) en pacientes tratados con SU, 3,5% (245/ 6.969) en aquellos tratados con metformina y 5,8% (84/1.443) en los insulinizados. Tras ajustar por diferentes factores, la cohorte de pacientes tratados con SU tenían mayor mortalidad asociada a cáncer al compararla con el grupo de metformina (HR 1,3 [IC 95% 1,1-1,6]; $p=0,0012$); incluso este riesgo era superior en el grupo insulinodependiente (HR 1,9 [IC 95% 1,5-2,4]; $p<0,0001$). Una de las limitaciones más importantes de este estudio es la falta de datos clínicos, tales como el control glucémico, el índice de masa corporal o el tabaquismo, que podrían haber sesgado los resultados³⁷.

Posiblemente, el riesgo de neoplasia no es el mismo para todas las SU, un grupo de fármacos altamente heterogéneos que hace imposible la generalización de conclusiones. Por ejemplo, Monami et al evidenciaron que la mortalidad asociada a neoplasias era significativamente superior en pacientes tratados con glibenclamida que en aquellos tratados con gliclazida³⁸.

Tampoco el control glucémico parece que aumente o reduzca el riesgo de neoplasia o ensombrezca el pronóstico de esta³⁴.

No obstante, se insiste en apuntar que el potencial riesgo o beneficio de los diferentes agentes hipoglucemiantes en cuanto al mayor o menor riesgo de neoplasia debería establecerse en base a ensayos clínicos aleatorizados.

Por otro lado, no deberíamos olvidar que la primera causa de muerte de nuestros pacientes con DM2 es la enfermedad cardiovascular con un riesgo incrementado de 2 a 4 veces en comparación a un sujeto no diabético, y que esa es la principal causa de disminución de la esperanza de vida, en torno a 8 años menos que la población general en un individuo de 40 años recién diagnosticado de DM2⁷.

Incretinas y patología pancreática

La pancreatitis inducida por fármacos es una entidad poco frecuente, aunque su incidencia real es difícil de determinar, puesto que se trata de un diagnóstico de exclusión. Se han publicado casos de pancreatitis con hasta 500 fármacos diferentes, incluyendo agentes comúnmente prescritos en la DM2, tales como estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, glibenclamida y, más recientemente, con las terapias basadas en el sistema incretínico³⁹. Sin embargo, la relación de causalidad es difícil de establecer, puesto que se ha evidenciado un riesgo hasta 3 veces superior de pancreatitis en la DM2, aumentando dicho riesgo hasta 5 veces más en el grupo de DM2 con edades comprendidas entre 18 y 44 años⁴⁰. Asimismo, un gran número de comorbilidades asociadas a la DM2 (hipertrigliceridemia, obesidad, tabaquismo) constituyen por sí mismas factores de riesgo para pancreatitis⁴¹. Por todo ello, resulta difícil

establecer si el riesgo incrementado de pancreatitis es debido a la propia DM2, a otras metabopatías frecuentemente asociadas o son de causa yatrogénica.

Desde la publicación del primer caso clínico de pancreatitis secundaria al tratamiento con exenatida en 2006⁴², se fueron comunicando nuevos casos de pancreatitis supuestamente causadas por este fármaco. En consecuencia, las diferentes agencias reguladoras de medicamentos añadieron en la ficha técnica a la pancreatitis como posible efecto adverso. Desde entonces se han publicado numerosos artículos con resultados contradictorios⁴³⁻⁴⁵.

En febrero de 2011, un estudio epidemiológico en el cual se incluyeron 25.719 sujetos con DM2 tratados con exenatida vs 234.536 sujetos con DM2 tratados con otros antidiabéticos halló 40 casos de pancreatitis entre los usuarios de exenatide y 254 casos en el grupo comparador. Pese a que el grupo tratado con exenatide tenía un índice de masa corporal superior y estaban tratados con un mayor número de fármacos hipoglucemiantes, el riesgo relativo para pancreatitis fue comparable al otro grupo (RR 0,2 [IC 95% 0,0-1,4]). Cabe destacar que el estudio fue financiado por la compañía *Amylin Pharmaceuticals*⁴³.

Elashoff et al han publicado otro artículo con resultados totalmente opuestos. Utilizando la base de datos de efectos adversos de la FDA desde 2004 a 2009 evidenciaron un riesgo de pancreatitis hasta 6 veces superior en los pacientes tratados con exenatida (OR 10,68 [IC 95% 7,75-15,1; $p < 10^{-16}$]). Asimismo, el riesgo de neoplasia de páncreas era 2,9 veces mayor en los pacientes tratados con exenatida ($p = 9 \times 10^{-5}$). Al igual que en cualquier estudio epidemiológico, su carácter retrospectivo, el potencial sesgo de notoriedad y la falta de información clínica son limitaciones a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados⁴⁵. Hasta el momento no se ha realizado ningún ensayo clínico cuyo objetivo sea determinar el riesgo de neoplasia pancreática en pacientes tratados con exenatida. Únicamente podría compararse a este estudio un análisis de la Comisión de Fármacos de la Asociación Médica Alemana, en el que se identificaron 11 casos de carcinoma de páncreas, un número inusualmente elevado en comparación a otros agentes hipoglucemiantes. No obstante y debido al corto período de tiempo entre la toma del fármaco y la aparición de la neoplasia, resultaría imposible que indujera propiamente la neoformación, siendo más plausible la hipótesis de que actuara como acelerador del proceso⁴⁶.

Por otro lado, los estudios preclínicos de toxicidad no evidencian alteraciones macroscópicas sugestivas de pancreatitis en las necropsias de los roedores. Aunque en un estudio aislado se objetivó que la administración diaria de 10 mcg/kg de exendina-4 durante 75 días (dosis muy superiores a las utilizadas en humanos) en ratas Sprague-Dawley induce inflamación acinar, pancreatitis crónica y niveles elevados de lipasa en plasma⁴⁷. Una posible explicación a esta discordancia sería que exenatida condiciona una inflamación pancreática de bajo grado imposible de demostrar clínica o macroscópicamente⁴⁸.

En cuanto al riesgo incrementado de pancreatitis con el uso de liraglutida, se evaluó la incidencia de esta entidad en los estudios de fase III LEAD. Se diagnosticaron 7 casos de pancreatitis entre los 4.257 pacientes aleatorizados a liraglutida en comparación con 1 único caso de entre 2.381 pacientes del grupo comparador (2,2 casos vs 0,6 casos por

1.000 pacientes-año). Ello representa una proporción 4:1 a favor de que liraglutida predisponga a desarrollar inflamación pancreática aguda. El escaso número de eventos hace que resulte difícil la elaboración de conclusiones, pero teniendo en cuenta estos números y los antecedentes de su predecesor la exenatida, la FDA ha exigido estudios pos-comercialización epidemiológicos y en animales, a fin de resolver estas dudas²³.

Tras la comercialización del primer inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), la sitagliptina, y al igual que con exenatida, fueron apareciendo casos de pancreatitis atribuidos al uso de este fármaco. En los estudios preclínicos, con la excepción de 1 caso aislado de pancreatitis histológica en un modelo de rata diabética transgénica, no se ha evidenciado relación alguna entre la administración de sitagliptina y el desarrollo de pancreatitis, pese a la exposición de estos animales a dosis superiores a las utilizadas en humanos^{49,50}.

Tras la comercialización, Merck estudió la posible relación entre sitagliptina y pancreatitis. Al analizar 19 ensayos clínicos, incluyéndose en torno a 10.000 pacientes con DM2, no evidenciaron un riesgo incrementado de pancreatitis en el grupo tratado con sitagliptina vs el grupo comparador (0,08 casos x 100 pacientes-año vs 0,1 casos x 100 pacientes-año)⁵⁰, aunque no hay que olvidar que el promotor del estudio era el fabricante de la molécula y que la mayoría de los estudios incluidos en el metanálisis estaban patrocinados por la industria farmacéutica.

En el artículo de Elashoff et al, no solo se evaluó el riesgo de pancreatitis y neoplasia pancreática con exenatida, sino también con la sitagliptina. El riesgo de pancreatitis era 6 veces superior en el grupo tratado con sitagliptina (OR 6,74 [IC 95% 4,71-10; $p < 10^{-16}$]) y existía un riesgo 2,7 veces mayor de neoplasia de páncreas en este grupo ($p = 0,008$)⁴⁵. Merece la pena mencionar que se ha demostrado que la sitagliptina puede inducir una metaplasia pancreática de células ductales, conocida lesión premaligna, en determinados modelos animales, y que tal efecto se suprime con la coadministración de metformina⁵⁰.

En cuanto a otro inhibidor de la DPP-IV, la vildagliptina, a día de hoy, los estudios preclínicos y clínicos no han evidenciado un incremento de patología pancreática⁵¹. Únicamente, existe en la literatura un caso de pancreatitis atribuida a este fármaco⁵². Tampoco se han objetivado alteraciones pancreáticas con la saxagliptina, aunque su comercialización es reciente.

Las limitaciones de los estudios pos-comercialización, el potencial riesgo incrementado de pancreatitis en pacientes con DM2, y la posible interferencia en los resultados de la metformina, frecuentemente asociada a esta clase de fármacos, pueden dificultar el establecer si realmente existe un mayor riesgo de patología pancreática con las terapias incretínicas. Asimismo, resultará difícil obtener estas respuestas a partir de ensayos clínicos, ya que la baja incidencia de eventos merma la potencia estadística. Posiblemente, sean necesarios más estudios preclínicos y epidemiológicos a largo plazo.

Infecciones e inhibidores de DPP-IV

La ubicuidad de la enzima DPP-IV hizo plantear la duda de si su inhibición tendría algún efecto adverso. Al encontrarse

en la superficie de las células que participan en la respuesta inmune, se sospechó que podrían tener algún efecto inmunomodulador durante la supresión continuada de la enzima⁵³.

Durante los ensayos clínicos pre-aprobación de las diferentes moléculas, en todos los grupos tratados con inhibidores de DPP-IV se documentaron más infecciones de las vías aéreas superiores, nasofaringitis e infecciones leves en general que en el grupo comparador. El mecanismo implicado no queda claro, aunque parece que no se debe a una alteración de la activación de los linfocitos T CD4⁺⁵⁴.

Por el contrario, estudios de agrupación no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a presentar más infecciones en los pacientes tratados con vildagliptina o saxagliptina en comparación con el grupo de referencia^{51,55}. Por otra parte y al igual que ocurre con la pancreatitis, algunos estudios epidemiológicos han sugerido que los pacientes con DM2 podrían tener una mayor predisposición a presentar infecciones leves, secundarias a disfunciones en el sistema inmune. Sin embargo, los resultados de dichos estudios son contradictorios. Por ello, las agencias reguladoras de medicamentos han exigido, tras la autorización de estos fármacos, resolver estas dudas mediante estudios de seguridad⁵³.

Recientemente, mediante el uso de la «Vigibase», la base de datos de la Organización Mundial de la Salud para efectos adversos de fármacos, se objetivaron y analizaron 8.083 efectos adversos en pacientes tratados con inhibidores de DPP-IV en monoterapia (de un total de 106.469 efectos adversos relacionados con hipoglucemiantes). Las infecciones documentadas en el grupo tratado con inhibidores de DPP-IV eran 2 veces más prevalentes en comparación con los tratados con metformina (OR 2,3 [IC 95% 1,9-2,7]), especialmente las infecciones de vías aéreas superiores (OR 12,3 [IC 95% 8,6-17,5])⁵³. Pese a las limitaciones anteriormente mencionadas sobre el uso de una base de datos como fuente de información, y hasta la publicación de resultados de diferentes ensayos clínicos en curso, deberíamos tenerlo presente en nuestra práctica clínica habitual. Por otra parte, siempre se ha tratado de infecciones leves, con lo que posiblemente en la mayoría de circunstancias el beneficio del control glucémico supere este posible efecto adverso. No obstante, deberán vigilarse los efectos de la inhibición crónica de la enzima DPP-IV sobre el sistema inmune.

Para reflexionar . . .

La mayoría de fármacos hipoglucemiantes están bajo sospecha y a excepción de la metformina, prácticamente ninguna molécula dispone de evidencias definitivas sobre una relación beneficio-riesgo favorable sobre objetivos clínicamente relevantes como la disminución de complicaciones, supervivencia, etc.

Existen datos que indican un posible aumento del riesgo de neoplasia de vejiga con pioglitazona, mama y vejiga con los iSGLT2, y carcinoma medular de tiroides y páncreas con fármacos basados en la vía de las incretinas. De la misma manera, algunos resultados indican que estos últimos se asocian a un mayor riesgo de pancreatitis. También se describe un mayor riesgo de infecciones con los inhibidores de DPP-4. Sin embargo, como hemos visto, estos indicios son en muchas ocasiones poco consistentes y podrían

estar sometidos a importantes sesgos de diagnóstico o de comunicación, especialmente aquellos basados en estudios pos-comercialización y en sistemas de farmacovigilancia.

Si bien la difusión de datos de basados en análisis exploratorios permite identificar «señales» sobre riesgos potenciales para el paciente, su publicación debería ser seria y su grado de evidencia debería ser resaltado por los medios. Así, sería deseable la exigencia de unas normas estandarizadas de comunicación que constatasen el grado de evidencia para las diferentes publicaciones. En los últimos años, hemos visto la comunicación de observaciones sobre seguridad que no han sido validadas de forma adecuada. De la misma manera, hemos observado cómo resultados de estudios observacionales han tenido la misma, o mayor resonancia, tanto en la prensa científica como en los medios generales que los datos robustos derivados de ensayos clínicos bien diseñados. Esta «mala prensa» probablemente ha perjudicado al campo de la diabetes, tanto en el ámbito de los pacientes como de los profesionales y de la industria.

No debemos olvidar que la optimización del control glucémico disminuye el riesgo de desarrollar complicaciones micro y macroangiopáticas, y que estas son la primera causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos. Por tanto, necesitamos disponer de nuevos fármacos hipoglucemiantes cuyos beneficios sobre el control glucémico no se vean superados por efectos adversos inasumibles. Por otra parte, la baja incidencia de eventos, especialmente para las neoplasias, hará difícil obtener respuestas definitivas a partir de ensayos clínicos que son difícilmente viables porque deberían incluir un número muy elevado de pacientes y ser de muy larga duración.

Entre tanto, algunas posibles recomendaciones para avanzar serían las que se mencionan a continuación:

El diseño de ensayos pre-clínicos y en humanos precoces debería incluir objetivos reproducibles y basados en la biología de los sistemas.

El diseño de grandes ensayos clínicos a largo plazo con potencia suficiente para responder a cuestiones como la seguridad cardiovascular o el riesgo de neoplasia. Se dice que la realización de este tipo de estudios aumentará el coste del desarrollo de los fármacos y, por tanto, reducirá las inversiones en el campo de la diabetes. Sin embargo, los datos de la FDA indican que desde que sus normas se han hecho más estrictas, el número de solicitudes de evaluación no ha disminuido sino que ha aumentado⁵⁶. Por otro lado, el diseño de estudios multifactoriales que evalúen múltiples intervenciones y múltiples respuestas podría implicar a diferentes promotores y ser más viables económicamente.

Mientras tanto, algunos pasos sencillos podrían mejorar la capacidad de análisis de los datos obtenidos en ensayos que van a ser iniciados próximamente. Por ejemplo, en referencia al cáncer de vejiga, excluir a los pacientes con microhematuria al inicio del estudio y monitorizar de forma más frecuente las analíticas de orina; respecto a las neoplasias de mama, exigir mamografías al inicio y durante el estudio para la fase 3 de los siete fármacos iSTLG2 que actualmente están en fase 2 de su desarrollo clínico.

Facilitar la transferencia de información entre diferentes sistemas de farmacovigilancia. Existen 366 millones de personas con diabetes. Países con una gran población como China o la India probablemente tendrán más capacidad para identificar riesgos. La posibilidad de consultar bases de otros

países permitiría a los reguladores distinguir con más fiabilidad hallazgos casuales de problemas reales de seguridad.

La liberalización del acceso a los datos de los ensayos clínicos facilitaría la difusión de los resultados de los estudios bien sean publicados o no.

Finalmente, otras posibles iniciativas serían el seguimiento epidemiológico de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de fase 3, y el desarrollo de megaensayos pos-comercialización a nivel mundial, algunos de ellos, en el ámbito de la seguridad cardiovascular ya en curso.

Conflicto de intereses

El Dr. Masmiquel ha recibido honorarios por charlas o consultoría de Abbott, GSK, MSD, Lilly, Menarini, Novartis, Pfizer, NovoNordisk, Sanofi-Aventis y Roche. El Dr. Masmiquel ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Novartis, Lilly, Abbott, Boehringer-Ingelheim, MSD y Astra-Zeneca.

La Dra. Nicolau ha recibido honorarios por charlas de MSD, Lilly, Novartis, Ferrer, NovoNordisk, Sanofi-Aventis y Almirall. La Dra. Nicolau ha participado en ensayos clínicos patrocinados por NovoNordisk, Novartis, Lilly, Boehringer-Ingelheim y Astra-Zeneca.

Bibliografía

1. US Food and Drug Administration. FDA significantly restricts access to the diabetes drug Avandia. Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/UCM226975htm> (consultado 27 Sep 2010).
2. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet, Avaglim. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&miid=WC0b01ac058004d5c1&jenabled=true (consultado 27 Sep 2010).
3. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
4. World Health Organization. Diabetes Fact Sheet. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> (Consultado 29 Dic 2009).
5. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus-Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. [consultado 26/4/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
6. Bloomgarden Z. The Avandia debate: An unhappy conclusion. *J Diab*. 2010;2:221-2.
7. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
8. Betteridge J. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone. *Fund Clin Pharmacol*. 2009;23:675-9.
9. Shen D, Deng C, Zhang M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit the proliferation and invasion of human colon cancer cells. *Postgrad Med J*. 2007;83:414-9.
10. Ferrara A, Lewis J, Quesenberry CP, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, et al. Cohort Study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:923-9.
11. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Actos (Pioglitazone Hydrochloride) Tablets: Full Prescribing Information. 2009; Disponible en: <http://www.actos.com/actospro/home.aspx> (Consultado 26 Aug 2010).
12. Dominick MA, White MR, Sanderson TP, Van Vleet T, Cohen SM, Arnold LE, et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of male rats treated with muraglitazar, a PPAR alpha/gamma agonist: evidence for urolithiasis as the inciting event in the mode of action. *Toxicol Pathol*. 2006;34:903-10.
13. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol drug Saf*. 2007;16:485-92.
14. Govindajaran R, Ratnasinghe L, Simmons DL. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*. 2007;12:1476-81.
15. Lewis J, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker W, Quesenberry CH, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone. *Diabetes Care*. 2011;34:916-22.
16. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. [consultado 7/6/2011]. Disponible en: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf
17. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011;34:1369-71.
18. US Food and Drug Administration. Actos (pioglitazone): ongoing safety review. Potential increased risk of bladder cancer. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/UCM259150.htm> (consultado 15 Jun 2011).
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Pioglitazone: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga. [consultado 28/6/2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH-10-2011.htm>
20. Jones D. Diabetes field cautiously upbeat despite possible setback for leading SGLT2 inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:645-6.
21. Victoza® (Package insert). Princeton, NJ: Novo Nordisk, Inc; 2010. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/0223411bl.pdf. (consultado 19 Mar 2010).
22. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2009;31:2472-88.
23. Peters K. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a clinical update. *Am J Ther*. 2011 [Epub ahead of print].
24. Schmidt WE. Early clinical studies with liraglutide. *Int J Clin Pract*. 2010;64:12-20.
25. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:35-44.
26. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, De Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like-peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473-86.
27. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K. The murine glucagon-like-peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008;149:574-9.

28. Bloomgarden Z. Liraglutide and calcitonin. *J Diab.* 2010;2: 223–4.
29. Guyétant S, Bléchet C, Saint-André JP. C-cell hyperplasia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006;67:190–7.
30. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Thi TL, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5,000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;85:3–60.
31. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide, The FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:774–5.
32. Drzewoski J, Drozdowska A, Sliwinska A. Do we have enough data to confirm the link between antidiabetic drug use and cancer development? *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121:81–7.
33. Smith U, Gale EM. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia.* 2010;53:1541–4.
34. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia.* 2011;54:25–31.
35. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3:1451–61.
36. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* 2010;33:322–6.
37. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulphonylureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006;29:254–8.
38. Monami M, Balzi D, Lamanna C. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:479–84.
39. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf.* 2008;31:823–37.
40. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:834–8.
41. Olansky L. Do incretin-based therapies cause acute pancreatitis? *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4:228–9.
42. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care.* 2006;29:471.
43. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jun;13:559–66.
44. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care.* 2010 Nov;33:2349–54.
45. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141: 150–6.
46. Arzneimittelkommission der Deutschen ärzteschaft (Drug Commission of the German Medical Association). Aus der UAW-Datensbank: Pankreaskarzinome im Zusammenhang mit Exenatid (Byetta®). *Dtsch Arztebl.* 2011;108:A-1080.
47. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, Herndon B, Molteni A, Pandya P, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. *Diabetologia.* 2010;53: 153–9.
48. Butler PC, Matveyenko AV, Dry S, Bhushan A, Elashoff R. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire? *Diabetologia.* 2010;53: 1–6.
49. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract.* 2010;64:984–90.
50. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes.* 2009;58:1604–15.
51. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. 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.
52. Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract.* 2011;17:e48–50.
53. Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization Vigibase. *Diabetes Care.* 2011;34:369–74.
54. White PC, Chamberlain-Shea H, de la Morena MT. *J Diabetes Complications*, Sitagliptin treatment of patients with type 2 diabetes does not affect CD4+ T-cell activation. 2010;24:209–13.
55. Williams-Herman D, Engel SS, Round E. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:7.
56. Us Food and Drug Administration. Running Clinical Trials. [consultado 5/4/2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/default.htm>.