



Comisión de Evaluación de Medicamentos

SITAGLIPTINA

Diabetes mellitus tipo 2

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Sitagliptina

Indicación clínica: En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, en combinación con metformina, una sulfonilurea, una sulfonilurea + metformina, o un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas -PPAR γ -(p.ej. una tiazolidindiona), en los casos en que con estos tratamientos solos más la dieta y el ejercicio no se logra un control glucémico adecuado.

Autores: Rafael Torres García

Revisores: Ana Padilla, Aina Soler

Febrero 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Sitagliptina

Nombres comerciales: Januvia®, Tesavel®, Xelevia®

Laboratorios: Merck Sharp Dohme, Almirall, Ferrer Internacional

Grupo terapéutico: A10BH inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

Código ATC: A10BH01

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: con receta médica, financiado por el SNS

Vía de registro: EMEA, procedimiento centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)
Januvia 100 mg comp. recubiertos	28	658764	55,95
Januvia 100 mg comp. recubiertos	56	658766	111,90
Xelevia 100 mg comp. recubiertos	28	660856	55,95
Xelevia 100 mg comp. recubiertos	56	660857	111,90
Tesavel 100 mg comp. recubiertos	28	660858	55,95
Tesavel 100 mg comp. recubiertos	56	660859	111,90

Nomenclator Digitalis. Diciembre 2008. MSC.En: <http://www.msc.es/>

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción ¹

Sitagliptina pertenece a una clase de antihiperoglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4).

La enzima DPP-4 hidroliza rápidamente las hormonas incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), para formar productos inactivos. Las incretinas forman parte de un sistema endógeno que participa en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa y son liberadas por el intestino a lo largo del día, aumentando sus niveles en respuesta a las comidas. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas, con lo que aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas, lo que, unido a los niveles elevados de insulina, conduce a una producción reducida de glucosa hepática. Todo ello da lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambas incretinas, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia.

La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c), y de glucosa en ayunas y postprandial. El mecanismo glucosa dependiente de sitagliptina es diferente al mecanismo de las

sulfonilureas, el cual incrementa la secreción de insulina incluso cuando los niveles de glucosa son bajos.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS/EMEA ¹

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

- Para mejorar el control glucémico en combinación con metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no logren un control glucémico adecuado.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no logren un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.
- Para mejorar el control glucémico en combinación con una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no logren un control glucémico adecuado.
- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los que el uso de un agonista PPAR γ (p. ej., una tiazolidinadiona) sea adecuado, en combinación con uno de ellos en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR γ solo, no logren un control glucémico adecuado.

FECHA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (Januvia®): 21 de marzo de 2007

FDA ²

A diferencia de la EMEA está aprobado su uso en monoterapia. También en combinación con metformina o un agonista PPAR γ , no con sulfonilureas.

3.3 Posología, forma de preparación y administración ¹

La dosis de sitagliptina es de 100 mg una vez al día. Debe mantenerse la posología de metformina o del agonista PPAR γ y la sitagliptina debe administrarse de forma concomitante. Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse dar una dosis más baja de esta última para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se omite una dosis debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

Puede tomarse con o sin alimentos.

En pacientes de edad avanzada, con insuficiencia hepática leve o moderada o con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] \geq 50 ml/min), no se requiere un ajuste de dosis.

3.4 Farmacocinética¹

Sitagliptina se absorbe rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) en 1 a 4 horas después de la dosis. Su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 87%, no afectada con los alimentos.

La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%).

Se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina (79%) y comporta secreción tubular activa, siendo su metabolismo una vía menor de eliminación (16%). La principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4. La vida media de eliminación tras una dosis oral de 100 mg es de unas 12 h.

3.5 Estado actual del problema: tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2³

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, y se estima que afecta en torno al 6% de la población adulta. En la actualidad, el tratamiento inicial es la monoterapia con metformina junto a dieta y ejercicio; cuando no se pueda usar metformina, suele sustituirse por una sulfonilurea y, cuando la monoterapia resulta insuficiente, se recurre a la asociación de dos fármacos. Sin embargo, una proporción muy elevada de pacientes requerirán a largo plazo ascender en la escala terapéutica. Se plantea entonces la disyuntiva entre tres opciones: asociar un tercer antidiabético oral (opción para la cual las evidencias disponibles son débiles); sustituir los fármacos orales por insulina (con toda la problemática de insulinar a una población a menudo añosa, además de los riesgos de hipoglucemia y aumento de peso); o bien asociar la terapia oral con insulina, ya sea en forma de una insulina 'basal' (glargina, detemir) o de NPH en dosis única nocturna.

La limitación de las terapias actuales puede venir marcada por su insuficiente eficacia en potencia o duración, su perfil de tolerabilidad/seguridad o sus dificultades de administración. Los efectos adversos más comunes asociados a los antidiabéticos son hipoglucemia (sulfonilureas, meglitinidas, insulina), ganancia de peso (insulinas, sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidindionas) o intolerancia gastrointestinal (metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa). En este escenario aparecen tratamientos con nuevos mecanismos de acción que pretenden ofrecer una mejora en el perfil de seguridad/tolerabilidad y/o en la eficacia.

3.6 Características comparativas con las alternativas disponibles en diabetes tipo 2

	Mecanismo	↓ %HbA1c	Ventajas	Desventajas	Coste
Metformina	↓gluconeogénesis ↑sensibilidad tisular	1-2	Peso neutral Mejora pronóstico cardiovascular (UKPDS) Experiencia	Ef. gastrointestin., contraindicado en IR, acidosis láctica	+
Sulfonilureas	↑secreción insulina	1-2	Efecto rápido Experiencia	↑ peso, hipoglucemia	+
Tiazolidíndionas	↑sensibilidad tisular ↓gluconeogénesis	0,5-1,4	Mejora perfil lipídico (pioglitazona)	Retención de líquido, ↑ peso, IC, IM (rosiglit), fracturas	++
Inhibidores α-glucosidasa	↓absorción de azúcares	0,5-0,8	Peso neutral	↑ Ef. gastrointestin., 3 tomas/día	+
Meglitinidas	↑secreción insulina (acción corta)	0,5-1,5	Efecto rápido	↑ peso, hipoglucemia, 3 tomas/día	++
Exenatida	Efecto "incretina" glucosa depend.: ↑secreción insulina, ↓glucagón	0,5-1	↓ peso	Inyectable, ↑ ef. gastrointestin., pancreatitis, seguridad largo plazo no establecida	+++
Inhibidores DPP-4 (SITAGLIPTINA, vidagliptina)	Efecto incretina	0,5-0,8	Peso neutral	Seguridad a largo plazo no establecida	++
Insulinas	Hormona	1,5-3,5	No limitación de dosis, efecto rápido, mejora perfil lipídico	Inyectable, ↑ peso, hipoglucemia, monitorización.	+ ++ (análogos)

Modificado de ⁴

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realiza el 13 de enero de 2009 una búsqueda en MedLine con los términos "sitagliptin "[Substance Name] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] y los siguientes límites ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]). El resultado son 16 ensayos clínicos (EC), de los cuales no se tienen en cuenta los estudios en fase 2³. Del resto se seleccionan aquellos 10 EC aleatorizados doble ciego que tienen como objetivo principal valorar la variación de la hemoglobina glicosilada (%HbA1c). Se incluye asimismo otro EC aún no indexado en Medline ("in process") pero que cumple los criterios anteriores (Scott 2008).

1. En monoterapia comparativos frente a placebo
2. Asociada a otros ADO comparativos frente a placebo
 - a. Asociada a metformina vs placebo
 - b. Asociada a glimepirida ± metformina vs placebo
 - c. Asociada a pioglitazona vs placebo

3. Comparativos frente a otros antidiabéticos orales

- a. Monoterapia frente a glipizida
- b. Asociada a metformina vs glipizida
- c. Asociada a metformina vs rosiglitazona

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1- Monoterapia vs placebo^{5,6,7}

	Raz 2006	Aschner 2006	Nonaka 2008
n (% abandonos)	521 (11,1%)	741 (13,8%)	151 (7,3%)
T (semanas)	18	24	12
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Análisis	mITT	mITT	mITT
%HbA1c basal	8,1	8,0	7,6
Glucemia en ayunas (mg/dl)	182,2	173,7	163,5
Duración diabetes (años)	4,5	4,4	4
IMC (kg/m ²)	32,0	30,5	25,2

mITT- análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis de fármaco incluido en el estudio y al que se les ha hecho al menos una medida postrandomización.

	Brazos experimentales	↓ % HbA1c	HbA1c ≤7% (% n)	↓ Glucemia ayunas (mg/dl)	Rescate con ADO (%n)	Variación de peso (Kg)	Observaciones
Raz 2006	Placebo	0,12	15,5	7,27	17,3	-0,7	Rescate con metformina Hipoglucemia: similar
	Sitagliptina 100 mg	-0,48*	35,8*	-12,73*	8,8*	-0,6	
	Sitagliptina 200 mg	-0,36*	28,6*	-10,91*	11,7*	-0,2	
Aschner 2006	Placebo	0,18	17	5,45	20,6	-1,1	Rescate con metformina Hipoglucemia: similar
	Sitagliptina 100 mg	-0,61*	41*	-12,73*	8,8*	-0,2*	
	Sitagliptina 200 mg	-0,76*	45*	-16,36*	4,8*	-0,1*	
Nonaka 2008	Placebo	0,41	14,5	9,4	-	-0,7	Población japonesa Hipoglucemia: ningún caso
	Sitagliptina 100 mg	-0,65*	58,1*	-22,5*	-	-0,1*	

* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo

2- En combinación a otros antidiabéticos orales vs placebo^{8,9,10,11}

	Charbonnel 2006	Rosenstock 2006	Hermansen 2007	Raz 2008
n (% abandonos)	701 (13,3%)	353 (13%)	441 (17,5%)	190 (16,5%)
T (semanas)	24	24	24	30
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Análisis	mITT	mITT	mITT	mITT
%HbA1c basal	8,0	8,0	8,34	9,2
Glucemia en ayunas (mg/dl)	171,5	166,7	181,2	199,8
Duración diabetes (años)	6,2	6,1	8,8	7,9
IMC (kg/m ²)	31,1	31,5	31,0	30,2

mITT- análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis de fármaco incluido en el estudio y al que se les ha hecho al menos una medida postrandomización.

	Brazos experimentales	Asociado a tratamiento previo con	↓ % HbA1c	HbA1c ≤7% (%n)	↓ Glucemia ayunas (mg/dl)	Rescate con ADO (%n)	Variación de peso (Kg)	Observaciones
Charbonnel 2006	Placebo	Metformina	-0,02	18,3	9,09	13,5	-0,6 a -0,7	Rescate con pioglitazona Hipoglucemia: similar
	Sitagliptina 100 mg		-0,67*	47,0*	-16,36*	4,5*	-0,6 a -0,7	
Rosenstock 2006	Placebo	Pioglitazona	-0,15	23,0	1,0	14,0	1,5	Rescate con metformina Hipoglucemia: similar
	Sitagliptina 100 mg		-0,85*	45,4*	-16,7*	6,9*	1,8	
Hermansen 2007	Placebo	Glimepirida ± Metformina	0,28	4,8	15,7	24,7	-0,4	48% glimepirida, 52% glimepirida+metformina Rescate con pioglitazona Hipoglucemia: mayor con sitagliptina vs placebo (12% vs 2%)
	Sitagliptina 100 mg		-0,45*	17,1*	-4,4*	11,3*	0,8*	
Raz 2008	Placebo	Metformina	0,0	3,3	-3,64	26,9	-0,5	Rescate con glipizida. Hipoglucemia: similar
	Sitagliptina 100 mg		-1,0*	22,1*	-29,09*	6,8*	-0,5	

* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo

3- Comparativos frente a otros antidiabéticos orales ^{12,13,14,15}

	Chan 2008	Nauck 2007	Goldstein 2007	Scott 2008
n (% abandonos)	91 (27,5%)	1172 (31,9%)	1091 (17,0%)	273 (7,3%)
T (semanas)	54	52	24	18
Diseño	Doble ciego	Doble ciego No inferioridad (δ 0,3% HbA1c)	Doble ciego	Doble ciego
Análisis	mITT	PP	mITT	mITT
%HbA1c basal	7,7	7,7	8,8	7,7
Glucemia en ayunas (mg/dl)	159	165	200	158
Duración diabetes (años)	13,5	6,4	4,5	4,9
IMC (kg/m²)	26,6	31,3	32,2	30,2

mITT- análisis por intención de tratar modificado, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis de fármaco incluido en el estudio y al que se les ha hecho al menos una medida postrandomización. PP- "por protocolo", pacientes que completan las 52 semanas de tratamiento y no presentan razones para su exclusión.

δ- Límite para considerar a sitagliptina no inferior a glipizida

	Brazos experimentales	Asociado a tratamiento previo con	↓ %HbA1c	HbA1c ≤7% (%n)	↓ Glucemia ayunas (mg/dl)	Rescate con ADO (%n)	Variación de peso (Kg)	Observaciones
Chan 2008	Placebo (12 sem)	-	-0,2	nd	-3,0	-	-0,6	Pacientes con insuficiencia renal Un 10% recibían insulina Dosis dependiendo de grado IR: 50 mg o 25 mg de sitagliptina/día. Glipizida se inicia a 5 mg/d (si riesgo hipoglucemia 2,5 mg), titulando hasta un máximo de 10 mg/12 h (media 7 mg/día). Rescate: sulfonilurea 1 pac, insulina 1 pac, ↑dosis insulina 1 pac No diferencias significativas en eficacia a las 54 sem. Hipoglucemia: mayor con glipizida (23,1% vs 4,6%)
	Sitagliptina (12 sem)		-0,6*	nd	-25,5*	-	0	
	Placebo (12 sem) + glipizida (42 sem)		-1,0	nd	-23,6	15,4%	0	
	Sitagliptina (54 sem)		-0,7	nd	-17,3	20%	-0,9	
Nauck 2007	Glipizida 5-20 mg (media 10,3 mg)	Metformina	-0,67	59	-7,64	-	1,1§	Límite de no inferioridad: cambio medio del la HbA1c ≤0,3% Más pérdidas con sitagliptina por falta de eficacia (15% vs 10%) Hipoglucemia: mayor con glipizida (32,0% vs 4,9%)
	Sitagliptina 100 mg		-0,67	63	-10,18	-	-1,5	
Goldstein 2007	Placebo	-	0,17	9	5,8	32%	-0,9	Rescate con glibenclamida. No se aportan datos de significación estadística frente a placebo. En todos los grupos de tratamiento se observan reducciones estadísticamente significativas en el peso de entre -0,6 a -1,3 Kg, salvo en el de sitagliptina. Hipoglucemia similar entre todos los grupos
	Metf 1000 mg		-0,82*	23*	-27,3*	17%	-	
	Metf 2000 mg		-1,13*	38*	-29,3*	12%	-	
	Sit 100 mg		-0,66*	20*	-17,5*	21%	0,0*	
	Sit 100/ Metf 1000		-1,40*†	43*†	-47,1*†	8%	-	
	Sit 100 / Metf 2000		-1,90*†	66*†	-63,9*†	2%	-	
Scott 2008	Placebo	Metformina	-0,22	38	6,1	-	-0,8	No terapia de rescate Hipoglucemia similar entre los tres grupos
	Rosiglitazona 8 mg		-0,79*	63*	-24,5*§	-	1,5§	
	Sitagliptina 100 mg		-0,73*	55*	-11,7*	-	-0,4	

* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo; † Diferencia estadísticamente significativa vs monoterapia con cualquiera de los componentes; § Diferencia estadísticamente significativa vs sitagliptina

En los estudios en monoterapia frente a placebo, sitagliptina ha conseguido disminuciones del %HbA1c respecto al valor basal, variable principal estudiada, de entre 0,48 y 0,65^{5,6,7}. En terapia dual, adicionado a otros antidiabéticos orales (metformina, pioglitazona), ha alcanzado disminuciones de entre 0,56 y 1,0^{8,14,10,11,15}. Su efecto combinado con metformina es superior al de cualquiera de los fármacos por separado, observándose mayores disminuciones de la HbA1c con metformina que con sitagliptina en monoterapia¹³. En un estudio en terapia triple, adicionado a metformina+glimperida, la disminución fue de 0,45 en el %HbA1c⁹. Frente a placebo también ha conseguido mejoras en otras variables secundarias, como son la disminución de la glucemia en ayunas, % de pacientes que alcanzan una HbA1c<7%, o personas que requieren terapia de rescate con otros antidiabéticos orales.

Hay dos estudios comparativos frente a glipizida. En uno de ellos, en monoterapia, hay diferencias a favor de glipizida (no se ofrecen datos de significación estadística); en el otro,

asociando a metformina, no se encuentran diferencias en eficacia en la variable principal estudiada, aunque las pérdidas por falta de eficacia fueron mayores en el grupo de sitagliptina. En estos estudios las dosis y duración de cada brazo de tratamiento según el estudio podrían no ser comparables ^{12,14}. En el único estudio, en terapia dual con metformina, frente a rosiglitazona, no se encuentran diferencias en la disminución de la HbA1c, aunque sí en la de la glucemia basal, favorables a esta última ¹⁵.

Al comparar el efecto a las 12 semanas frente a 18-52 semanas, se produce con sitagliptina una disminución equivalente en la HbA1c, que no parece disminuir con el transcurso del tiempo ^{16,15}.

Sitagliptina 100 mg (datos no incluidos en las tablas) produce una disminución de la glucemia postprandial a las 18 semanas mayor a placebo (-35,4 mg/dl vs -4,9 mg/dl) pero menor a rosiglitazona 8 mg (-51,3 mg/dl) ¹⁵. En otro estudio a las 24 semanas consigue una diferencia frente a placebo de -51,9 mg/dl, similar a la conseguida con 1000 mg/día de metformina (-53,7 mg/dl) pero inferior a la conseguida con 2000 mg/día (-78 mg/dl) ¹³.

En algunos de los ensayos clínicos, los pacientes tratados con sitagliptina mostraron buenos resultados, superiores a placebo, en algunos de los índices de secreción de insulina y de mejora de la función de la célula beta pancreática: disminución en la proporción proinsulina/insulina en ayunas, al igual que rosiglitazona o metformina y a diferencia de glipizida, que la aumenta, e incremento del HOMA- β (*homeostasis model assessment β cell function index*), similar a rosiglitazona o metformina 1000 mg/día e inferior a glipizida o metformina 2000 mg/día ^{17,13,14,15}. No hay mejoras en la HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulina resistance index*), lo que sugiere que sitagliptina puede no afectar la sensibilidad periférica de insulina, a diferencia de rosiglitazona o metformina ^{13,14,7,15}.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Su efecto en la disminución del %HbA1c es superior a placebo, si bien es de menor magnitud que el producido por otros antidiabéticos. En el estudio de Nauck et al frente a glipizida no se observan diferencias en la disminución de la HbA1c frente a sitagliptina, ambas en asociación con metformina. Hay que señalar, sin embargo, el alto porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento en los dos grupos (34% vs 29%), mayor en el grupo de sitagliptina a causa de falta de eficacia (15% vs 10%); así como que la dosis media utilizada de glipizida fue 10,3 mg, lejos de la dosis máxima (40 mg). En el otro estudio en que se comparaba frente a glipizida, en monoterapia en pacientes con insuficiencia renal, la eficacia tiende a ser favorable a glipizida (disminución del %HbA1c del 1,0% vs 0,7%), sin datos de significación estadística, a pesar de que con sitagliptina se completaron 54 semanas de tratamiento frente a solo 42 con glipizida, lo que puede hacer que los resultados no sean totalmente comparables ¹².

Ningún ensayo ha sido lo suficientemente largo como para estudiar variables de relevancia clínica (complicaciones a largo plazo de la diabetes), en todos la variable principal era la disminución del %HbA1c respecto a los valores basales. Mejora el control glucémico, también el postprandial, en pacientes mal controlados en monoterapia (indicación no aprobada), en terapia dual asociada a metformina o una glitazona y como triple terapia asociada a metformina más una sulfonilurea; aunque sin ventajas frente a la terapia habitual. Todo lo anterior sugiere que por la eficacia demostrada puede ser una alternativa en terapia combinada cuando otros antidiabéticos no pueden utilizarse.

En cuanto a la mejora en los índices de secreción de insulina, resistencia a ésta y de la función de la célula beta pancreática, hay que precisar que no es superior a la conseguida con otros antidiabéticos orales. Las diferencias con glipizida son esperables en base su mecanismo de acción.

En todos menos uno de los EC (estudio de no inferioridad y en el que por tanto se utiliza un análisis PP (“por protocolo”), incluyendo a los pacientes que completan las 52 semanas de tratamiento), el análisis de los resultados no se hace estrictamente en pacientes por intención de tratar, sino en “todos los pacientes tratados”, definido como los pacientes que han tomado al menos una dosis de fármaco incluido en el estudio y al que se les ha hecho al menos una medida “postrandomización”, lo cual excluye algunos de los pacientes aleatorizados.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se han identificado tres revisiones sistemáticas ^{18,19,16} con los siguientes resultados:

	Amori 2007	Richter 2008 (Vasc Health Risk Manag)	Richter 2008 (Cochrane)
Nº de estudios	8	10	11
n	3539	6028	6743
↓ %HbA1c vs placebo	-0,74 (-0,84 a -0,63)	-0,73 (-0,85 a -0,62)	-0,7 (-0,8 a -0,6)
vs otros ADOs (monoterapia)	-	0,34 (0,09-0,58)	0,33 (0,18 a 0,48)
vs HbA1c basal	-	-	-0,54 (-0,58 a -0,50)
% pacientes HbA1c<7%	44% (39-51)	-	-
↓Glucemia basal (mg/dl)	-22 (-26 a -18)	-	-
Diferencia peso (Kg) vs placebo	0,52 (0,28-0,76)	0,67 (0,17 a 1,16)	0,69 (0,32 a 1,06)
vs otros ADO	-	-0,05 (-1,50 a 1,40)	-
vs peso basal	-	-	0,66 (0,3 a 0,94)
Hipoglucemia vs comparador (RR)	0,92 (0,30-2,87)	-	ns
Todas las causas de infecciones	-	OR 1,34 (1,10 a 1,64)	RR 1,15 (1,02-1,31)
Ef. adversos graves	-	OR 1,07 (0,82 a 1,40)	RR 0,97 (0,75 a 1,27)
Retirada por efectos adversos	-	OR 0,92 (0,69 a 1,24)	RR 1,05 (0,77 a 1,43)
<i>Los datos son de sitagliptina vs placebo, salvo que se indique lo contrario. Entre paréntesis (IC 95%) ns – diferencia no significativa</i>			

Sitagliptina produce una disminución en torno al 0,7 del %HbA1c frente a placebo y de poco más del 0,5 frente al valor basal, y menor a otros antidiabéticos con los que se ha comparado.

No aumenta el riesgo de hipoglucemia (no hay que olvidar que salvo en el estudio de Hermansen et al, único en el que se asociaba a metformina y a una sulfonilurea), y su efecto sobre la disminución del peso es menor que la que se produce con placebo (diferencia de 0,5-0,7 Kg), considerando que en los estudios los pacientes reciben consejo sobre medidas higiénico-dietéticas para un mejor control de la diabetes.

Las retiradas por efectos adversos, así como los efectos adversos graves no presentaron mayor riesgo en los pacientes tratados con sitagliptina, pero sí se observa un incremento en el riesgo de sufrir algún tipo de infección (por ejemplo nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores o infecciones urinarias).

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

En una reciente **declaración de consenso de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes** ⁴ sobre el algoritmo para el inicio y el ajuste de la terapia, los inhibidores de la DPP-4 no se incluyen en ninguno de los dos niveles de fármacos recomendados debido a su inferior efecto sobre la glucemia, sus limitados datos a nivel clínico y su mayor precio, si bien se considera que pueden ser una elección apropiada en pacientes seleccionados.

Guía NICE ²⁰: en el algoritmo de tratamiento tampoco aparecen los inhibidores de la DPP-4. Se recomienda en el primer escalón metformina, en caso de precisar terapia dual añadir una sulfonilurea y la adición de una tiazolidíndiona en caso de necesidad de terapia triple con fármacos orales. No se hace ninguna consideración sobre las “gliptinas”, en espera de la publicación en el presente año de la guía “Nuevos agentes para la glucemia en diabetes tipo 2”.

Guía de Práctica Clínica en el SNS ²¹: no se incluyen las incretinas entre las opciones ni en terapia dual ni en terapia triple con fármacos orales. Se concluye que se requieren ensayos adicionales con variables de morbilidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con incretinas en la DM2

Otras valoraciones, incluidas las de centros autonómicos de evaluación de medicamentos		
Castilla-La Mancha ²²	2008	Puede ser de utilidad en pacientes que estén en tratamiento con metformina pero que necesiten otro antidiabético y no toleren las sulfonilureas. Alternativa a los tratamientos actuales asociado a metformina+sulfonilurea. Menor eficacia que glipizida, menos hipoglucemias, pero seguridad desconocida a largo plazo.
Andalucía ^{*17}	2008	<i>No supone avance terapéutico.</i> Dado que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de un enzima con numerosos sustratos del organismo resulta necesario disponer de más datos sobre su seguridad a largo plazo. Queda por establecer su eficacia frente a otros antidiabéticos orales, especialmente en cuanto a sus efectos a largo plazo sobre la morbi-mortalidad asociada a la DM2.
Aragón ^{*23}	2008	<i>No supone un avance terapéutico.</i> Queda por establecer la eficacia comparada frente a fármacos más antiguos especialmente en su eficacia a largo plazo con resultados de morbi-mortalidad cardiovascular; así como su seguridad a largo plazo.
Cantabria ²⁴	2008	<i>Modesta mejora</i> terapéutica. Primero de una nueva clase de antidiabéticos orales. Sólo se han evaluado variables intermedias: no se conocen sus efectos ni su seguridad a largo plazo.

Otras valoraciones, incluidas las de centros autonómicos de evaluación de medicamentos		
Castilla y León²⁵	2008	No presenta ventajas en eficacia. Es un fármaco bien tolerado a corto plazo. La escasa experiencia de uso, la falta de estudios que demuestren beneficios respecto a otros ADO y su elevado coste justifican seguir recomendando la metformina sola o en asociación con sulfonilureas como tratamiento de elección en DM2.
Cataluña^{*26}	Mayo 2008	<i>No supone un avance terapéutico.</i> Continuar utilizando el tratamiento habitual para el tratamiento de la DM2, ya que en la evidencia comparativa disponible la sitagliptina muestra una eficacia modesta y un perfil de efectos adversos desconocido a largo plazo.
Euskadi^{*27}		<i>No supone un avance terapéutico.</i> Continuar utilizando la asociación metformina + sulfonilurea cuando se precise la terapia dual. En terapia triple, la adición de sitagliptina sería una alternativa a los tratamientos actualmente utilizados.
Galicia²⁸	Mayo 2008	<i>Experiencia clínica insuficiente.</i> En terapia dual hay que seguir recomendando como de elección metformina+sulfonilureas. Solo en el caso de contraindicación a éstas o hipoglucemias graves podría considerarse sitagliptina como alternativa
Madrid²⁹	Febrero 2008	<i>Fármaco de utilidad en situaciones concretas.</i> Sitagliptina puede ofrecer una alternativa al uso de sulfonilureas en la terapia combinada con metformina cuando estas no estén aconsejadas, o como una alternativa a glitazonas. Son necesarios EC a más largo plazo de sitagliptina que nos permitan obtener su perfil de seguridad, además de estudiar si reduce las complicaciones micro y macrovasculares.
Navarra^{*30}	2008	<i>No supone un avance terapéutico.</i> No se ha evaluado su efecto sobre la morbimortalidad. Resulta difícil establecer el papel de la sitagliptina dentro del tratamiento de la DM2 porque las evidencias disponibles frente a fármacos más experimentados son todavía limitadas.
DTB³¹	Julio 2008	Proporciona una modesta mejora del control glucémico frente a placebo. No se conoce el efecto sobre las complicaciones de la diabetes ni sobre la mortalidad, ni su seguridad a largo plazo. Parece que hay pocas razones convincentes para preferirlo a otros antidiabéticos orales.
MTRAC³²	Abril 2008	<i>Adecuado para prescripción restringida en condiciones definidas.</i> Puede ser una alternativa en el pequeño grupo de pacientes que no toleran una sulfonilurea en combinación con metformina. Puede utilizarse junto a una sulfonilurea y metformina si la terapia dual no ofrece un adecuado control glucémico. Ocupa un lugar "bajo" en AP. El NICE recomienda la adición de una sulfonilurea si con la monoterapia con metformina no se consigue un adecuado control.
<i>DTB: Drugs and therapeutic bulletin. MTRAC: Midlands therapeutics review and advisory committee * Comité Mixto de Evaluación de Medicamentos</i>		

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia/gravedad)¹

Se indican a continuación las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco con una frecuencia mayor (>0,2% y una diferencia > 1 paciente) a la de los pacientes tratados con placebo, según los ensayos clínicos. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); y muy raras ($< 1/10.000$).

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas por régimen de tratamiento			
	Sitagliptina con metformina	Sitagliptina con una sulfonilurea	Sitagliptina con metformina y una sulfonilurea	Sitagliptina con pioglitazona
Hipoglucemia *		Muy frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
Diarrea	Poco frecuente			
Náuseas	Frecuente			
Flatulencia				Frecuente
Estreñimiento			Frecuente	
Dolor abdominal superior	Poco frecuente			
Edema periférico				Frecuente
Descenso de glucosa en sangre	Poco frecuente			

* La incidencia de hipoglucemia con sitagliptina, tanto en monoterapia como asociada a metformina o pioglitazona, fue similar a placebo

Además, en estudios en monoterapia las reacciones adversas notificadas con una frecuencia superior a los pacientes tratados con placebo fueron: cefalea, hipoglucemia, estreñimiento y mareo.

También se han notificado en al menos el 5% de los pacientes y con una frecuencia superior a placebo resfriado y nasofaringitis. Según los resultados de las revisiones sistemáticas ^{19,16} aumenta el riesgo de sufrir algún tipo de infección, de carácter leve, con sitagliptina.

Con una incidencia global inferior al 5% pero superior al 0,5% respecto al grupo control se produjo artrosis y dolor en las extremidades.

En la mayoría de los ensayos se observó un pequeño aumento en el recuento de leucocitos, debido a un incremento de neutrófilos, pero no se consideró clínicamente relevante.

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, rash cutáneo, urticaria y enfermedades exfoliativas de la piel, incluyendo síndrome de Steven-Johnson.

Se considera que sitagliptina tiene un efecto neutro sobre el peso. En los estudios frente a comparador activo se observan diferencias (1,9-2,6 Kg) frente al aumento producido por rosiglitazona y glipizida ^{14,15}. Aún así el análisis conjunto de los datos de los estudios sugiere una menor disminución del peso (a los pacientes incluidos en los estudios se les hacen recomendaciones higiénico-dietéticas) en los pacientes tratados con sitagliptina respecto al producido con placebo, con diferencias de entre 0,5 y 0,7 Kg ^{19,16}.

Hipoglucemia: respecto a placebo, metformina o rosiglitazona no ha demostrado aumentar el riesgo de hipoglucemia, ni en el análisis conjunto de los datos de los estudios ^{19,16}. En los dos estudios frente a glipizida presenta menor riesgo (ver datos resumidos de los EC). Sin embargo aumentó la frecuencia de hipoglucemia de un 2% a un 12% frente a placebo cuando se asoció a glimepirida+metformina⁹.

Las retiradas por efectos adversos, así como los efectos adversos graves no presentaron mayor riesgo en los pacientes tratados con sitagliptina^{19,16}.

Aunque no existe un perfil específico de efectos adversos relacionado con la sitagliptina, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, por lo que es necesario conocer más datos sobre su perfil de seguridad, especialmente a largo plazo.

5.2 Precauciones de empleo en casos especiales ¹

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Cuando se combina sitagliptina con sulfonilurea, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se ha estudiado adecuadamente el uso de sitagliptina en combinación con insulina.

Como la experiencia es limitada, los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no deben ser tratados con sitagliptina.

Se han recogido notificaciones postautorización de reacciones graves de hipersensibilidad. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento con sitagliptina, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento, evaluar otras causas potenciales y establecer un tratamiento para la diabetes alternativo.

Interacciones

Sitagliptina no altera significativamente la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, rosiglitazona, warfarina o anticonceptivos orales.

Aumenta levemente la concentración plasmática de digoxina (AUC 11%, Cmax 18%). No se recomienda un ajuste de dosis de digoxina, pero los pacientes que presenten riesgo de toxicidad por digoxina deberán vigilarse cuando se administre concomitantemente con sitagliptina.

No se ven alterados los niveles de sitagliptina cuando se administra conjuntamente a metformina. Con ciclosporina aumentan los niveles de sitagliptina, pero se considera que sin significación clínica.

Uso en poblaciones especiales

Los datos de seguridad disponibles en pacientes de edad ≥ 75 años son limitados y debe actuarse con precaución, así como en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave donde la experiencia es limitada, por lo que no se recomienda su uso. No se ha estudiado sitagliptina en pacientes con insuficiencia hepática grave. Tampoco se recomienda utilizarla en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Embarazo: no hay datos adecuados sobre el uso de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han demostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Ante la falta de datos en humanos, no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia: se desconoce si sitagliptina se excreta en la leche materna humana. Los ensayos en animales han demostrado la excreción de sitagliptina en la leche materna. No debe utilizarse durante la lactancia.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Coste de tratamiento/día y coste de tratamiento/año	
	Sitagliptina 100 mg/día
Coste (€) / día (PVP+IVA)*	2,00
Coste (€) tratamiento / año	729,27
<i>*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la presentación más favorable</i>	

6.2 impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Metformina	Glipizida	Rosiglitazona	Sitagliptina
Dosis/día	2000 mg	10 mg	8 mg	100 mg
Coste/día (PVP+IVA)*	0,11 €	0,09 €	1,99 €	2,00 €
Coste/año de tratamiento	40,15 €	32,85 €	726,35 €	729,27 €
Coste diferencial/año vs sitagliptina	-689,85 €	-697,15 €	-3,65 €	-
	-95%	-96%	-1%	-
<i>*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la presentación más favorable</i>				

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

Sitagliptina es un antidiabético de una nueva clase de agentes antihyperglucemiantes orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4).

Eficacia- provoca una disminución del %HbA1c superior a placebo, si bien es de menor magnitud que la producida por otros antidiabéticos. Sitagliptina produce una disminución en torno al 0,7 del %HbA1c frente a placebo y de poco más del 0,5 frente al valor basal. Asociada a otros antidiabéticos la disminución ha sido similar a la producida por glipizida 10 mg/día (muy lejos de la dosis máxima), con más abandonos por falta de eficacia y menos casos de hipoglucemia, o rosiglitazona 8 mg/día. No presenta ventajas en la disminución de la glucemia postprandial, ni en ninguna otra variable secundaria. Ningún ensayo ha sido lo suficientemente largo como para estudiar variables de relevancia clínica (complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes).

Seguridad- Aunque no existe un perfil específico de efectos adversos relacionado con la sitagliptina, existe un número importante de sustratos sobre los que actúa la enzima DPP-4, por lo que es necesario conocer más datos sobre su perfil de **seguridad**, especialmente a largo plazo. Con los datos disponibles hasta ahora parece un fármaco bien tolerado. Las retiradas por efectos adversos, así como los efectos adversos graves no presentaron mayor riesgo en los pacientes tratados con sitagliptina. Sin embargo los resultados de las revisiones sistemáticas muestran un aumento del riesgo de sufrir algún tipo de infección (leve). En la mayoría de los estudios no aumenta la incidencia de hipoglucemia frente a placebo ni en los comparativos con otros tratamientos activos, donde muestra menor riesgo que glipizida. Sin embargo en el único estudio en terapia triple, asociado a glimepirida+metformina, la incidencia de hipoglucemia fue mayor con sitagliptina (12%) que con placebo (2%). Se puede considerar que su efecto es neutro en cuanto a la variación de peso, aunque en el análisis conjunto de los datos hay diferencias con placebo de +0,5 a +0,7 Kg.

Adecuación- Se administra una vez al día, independientemente de las comidas.

Coste- Muy superior al de metformina o sulfonilureas y similar al de rosiglitazona.

Conclusiones

En definitiva, es un fármaco con un nuevo mecanismo de acción pero con una eficacia modesta y sin ventajas demostradas frente a la terapia habitual, menos aún a largo plazo y en términos de disminución de las complicaciones de la DM2. Mejora el control glucémico (disminución de la HbA1c) en monoterapia (indicación no aprobada), en terapia dual con metformina (similar a metformina + glipizida 10 mg/día, con más abandonos por falta de eficacia y menos casos de hipoglucemia, o metformina + rosiglitazona 8 mg/día) o asociada a una glitazona, y como triple terapia con metformina más una sulfonilurea (aumentando el riesgo de hipoglucemia). En

contra tiene su menor experiencia de uso, el desconocimiento de su seguridad a largo plazo y su alto coste.

Todo ello justifica seguir recomendando la metformina sola o en asociación con sulfonilureas o insulina como tratamiento de elección en DM2 ⁴. En terapia triple, la adición de sitagliptina sería una alternativa a los tratamientos actualmente utilizados.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **no supone un avance terapéutico**

8.- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Januvia®. Ficha Técnica. Consultada el 7 de enero de 2009. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-PI-es.pdf>
- 2- Informe FDA Januvia® (Sitagliptin). Consultado el 9 de enero de 2009. En: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000_PRNTLBL.pdf
- 3- EMEA. Scientific Discusion – Sitagliptin. 2007. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm>
- 4- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203
- 5- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(12):2632-7
- 6- Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(2):291-8
- 7- Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(11):2564-71
- 8- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-43
- 9- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(5):733-45
- 10- Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):537-50
- 11- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28(10):1556-68
- 12- Chan JC, Scott R, rjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(7):545-55

- 13- Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1979-87
- 14- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
- 15- Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61(1):171-80
- 16- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 17- Sitagliptina. Ficha de Novedad Terapéutica. CADIME. 2008. En: <http://www.juntadeandalucia.es/ep-esuelasaludpublica/web/documentos/FNT/00012960documento.pdf>
- 18- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206
- 19- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):753-68
- 20- National Institute for Health and Clinical Excellence. The Management of Type 2 Diabetes. NICE clinical guideline 66. 2008. En: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG066NICEGuidelineCorrectedDec08.pdf>
- 21- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco - Osteba. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Tipo 2. Guías de Práctica Clínica en el MSyC; 2008. En: <http://www.quiasalud.es/>
- 22- García Darco D, Fernández-Shaw Toda C. Sitagliptina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha 2008;9(6). En: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/IX_06_Sitagliptina.pdf
- 23- Sitagliptina. *Pharmakon* 2008;(2/2008). Servicio Aragonés de Salud. En: <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SAS/PROFESIONAL/PUBLICACIONES/Informacion%20Medicamento/PHARMAKON>
- 24- Gómez Tijero N, Casado Casuso S, Sangrador Rasero A. Sitagliptina. Hoja de Evaluación de Medicamentos 2008;(2/2008). Servicio Cántabro de Salud. En: <http://www.scsalud.es/publicaciones/index.php>
- 25- Sitagliptina. *Sacylime* 2008. SACyL. En: http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/tkContent?pgseed=1235559963317&idContent=19564&locale=es_ES&textOnly=false
- 26- Comité d'Avaluació de Nous Medicaments. Dictamen: Sitagliptina. Mayo 2008. ICS. En: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_sitagliptina.pdf
- 27- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Sitagliptina. Nuevo Medicamento a Exámen 2008 Feb;(139). CEVIME. En: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/139_2008_sitagliptina_c.pdf
- 28- Sitagliptina. Boletín de Avaluación Farmacoterapéutica de Novos Medicamentos 2008;(2). SERGAS. En: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61839
- 29- Sitagliptina. Notas Farmacoterapéuticas 2008 Feb;15(4). Servicio Madrileño de Salud. En: <http://www.infodoctor.org/notas/>
- 30- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Sitagliptina. Ficha de Evaluación Terapéutica 2009;(2/2008). Servicio Navarro de Salud. En: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>



- 31- Three new drugs for type 2 diabetes. Drug and Therapeutics Bulletin 2008; 46[7]: 49-52.
- 32- Midlands therapeutics review and advisory committee. Sitagliptin for the treatment of type 2 diabetes. MTRAC . 2008. En:
<http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/S/Sitagliptin2.pdf>