

Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos

Cardiovascular safety of antidiabetic drugs.

Guillermo González-Gálvez,¹ María Guadalupe Castro-Martínez²

Resumen

En la actualidad, cualquier medicamento nuevo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 necesita someterse a estudios de desenlace cardiovascular para mostrarle a las instancias regulatorias que son medicamentos seguros desde el punto de vista cardiovascular. Los inhibidores de la DPP-4 han cumplido este requerimiento al demostrar en estos estudios la no inferioridad comparada contra placebo en el riesgo de eventos cardiovasculares mostrando un efecto neutro en este desenlace. Los ar-GLP1 han demostrado que no solo son seguros, sino que también son capaces de lograr reducción en la aparición de eventos cardiovasculares y los inhibidores de SGLT-2, además de haber demostrado que son seguros, también ofrecen el beneficio de reducción de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca de forma temprana después de su administración y el potencial de nefroprotección en los análisis secundarios de los estudios de desenlaces cardiovasculares.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 2; estudios de desenlaces cardiovascular; inhibidores de la DPP-4; inhibidores de SGLT-2.

Abstract

Currently, any new drug for the treatment of type 2 diabetes needs cardiovascular outcome studies to show regulators that they are safe drugs from a cardiovascular point of view. DPP-4 inhibitors have fulfilled this requirement by demonstrating in these studies the non-inferiority compared to placebo in the risk of cardiovascular events, showing a neutral effect in this outcome. The GLP1 receptor agonists have shown that they are not only safe, but they are also capable of achieving reduction in the development of cardiovascular events and the SGLT-2 inhibitors have not only shown that they are safe but also offer the benefit of reducing cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure early after its use and the potential for nephroprotection in secondary analyzes of cardiovascular outcome studies.

KEYWORDS: Type 2 diabetes; Cardiovascular outcome studies; DPP-4 inhibitors; SGLT-2 inhibitors.

¹ Servicio de Endocrinología, División de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca. Profesor de Endocrinología, CUCS, Universidad de Guadalajara. Director del Instituto Jalisciense de Investigación en Diabetes y Obesidad SC, Jalisco, México.

² Internista. Directora y profesora de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México. Profesora de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Asociación Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Ciudad de México.

Recibido: 22 de junio 2020

Aceptado: 23 de enero 2021

Correspondencia

Guillermo González Gálvez
doctorggg@gmail.com

Este artículo debe citarse como: González-Gálvez G, Castro-Martínez MG. Seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 244-255. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.5220>

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial y compleja que se asocia con incremento importante en el riesgo cardiovascular. La enfermedad coronaria, el accidente vascular cerebral y la enfermedad arterial periférica constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; su incidencia es dos a cuatro veces más alta que en la población no diabética. La esperanza de vida de una persona con diabetes mellitus tipo 2 a los 40 años de edad se acorta en aproximadamente 6-7 años en comparación con una persona sin diabetes¹ y si además esta persona tuviera un evento macrovascular, la expectativa de vida se reduce a la mitad. El Estudio de la Ciudad de México realizado de forma prospectiva en aproximadamente 150,000 adultos mexicanos seguidos durante un promedio de 12 años para determinar las causas específicas de mortalidad estableció que la diabetes se asocia con tasas de riesgo de muerte por enfermedad renal crónica de 20.1 veces y por enfermedades cardiovasculares de 3.7 veces más en comparación con las personas sin diabetes.²

Los fármacos que disminuyen o regulan la glucosa se han incrementado en los últimos años y, a consecuencia de ello, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se ha vuelto cada vez más complejo y cambiante. En 2007 surgió la preocupación acerca de la seguridad cardiovascular de los medicamentos para el tratamiento de la diabetes, debido a los hallazgos de un metanálisis publicado por los doctores Nissen y Wolsky, que encontraron incremento de 43% en el riesgo de infarto del miocardio ($p = 0.03$) y un incremento del 64% en el riesgo de muerte cardiovascular ($p = 0.06$) con la administración de rosiglitazona.³ Posteriormente el estudio RECORD reportó que la rosiglitazona no incrementaba el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular global en comparación con el tratamiento antihiper glucemiante estándar.⁴

En 2008, debido a la falta de certidumbre acerca de la seguridad cardiovascular de algunos fármacos antidiabéticos, la FDA presentó una guía para la industria, en la que estableció que para aprobar cualquier nuevo agente antidiabético es requisito demostrar que el tratamiento no causa aumentos inaceptables en el riesgo cardiovascular.⁵

Posteriormente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y otras agencias regulatorias establecieron lineamientos similares.⁶

Estas guías recomiendan evaluar los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) de 3 puntos, definidos como muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente vascular cerebral; también pueden incluirse otros criterios de valoración (MACE de 4 puntos o ampliado), como las interacciones debidas a angina inestable, los procedimientos de revascularización de urgencia o insuficiencia cardíaca. Además, en los estudios debe incluirse una población con riesgo elevado de eventos cardiovasculares (por ejemplo, con diabetes mellitus 2 avanzada, ancianos, insuficiencia renal), evaluar la seguridad durante al menos dos años y adjudicación prospectiva de eventos cardiovasculares por un comité independiente.

Los principales puntos de las recomendaciones de la guía de la FDA son:

1. En todos los estudios de fase II y III del desarrollo de un nuevo medicamento debe establecerse un comité independiente de adjudicación de eventos cardiovasculares o de especial interés de forma preespecificada, prospectiva y ciega que analice la existencia de eventos cardiovasculares mayores.
2. Deberá calcularse la razón de riesgo en los resultados de los metanálisis y subanálisis

de los estudios fase II y III de una nueva molécula.

Si el límite superior del intervalo de confianza (LSIC) del 95% bilateral para la razón de riesgos estimada es:

- Mayor de 1.8. Los datos son inadecuados para respaldar su aprobación. Indica incremento de riesgo comparado contra placebo u otro fármaco, por tanto, la solicitud de comercialización será rechazada.
 - De 1.3 a 1.8. La solicitud de comercialización será aceptada de forma condicionada a diseñar y conducir un estudio poscomercialización de seguridad cardiovascular que demuestre un LSIC menor de 1.3 o de no inferioridad.
 - Menor de 1.3. El medicamento será aceptado para su comercialización y no requerirá estudios específicos de seguridad cardiovascular poscomercialización. **Figura 1**
3. Los estudios de fase II y III deben diseñarse, conducirse y analizarse de forma tal que puedan ser analizados y subanalizados por subgrupos de interés clínico, como la edad, el grupo étnico, sexo, duración de la diabetes, las comorbilidades, los tratamientos de base, etc., de forma apropiada. Deben incluir sujetos con diabetes mellitus 2 de alto riesgo cardiovascular con periodos de seguimiento y de tratamiento de al menos dos años.
 4. Estos estudios, además de incluir pacientes con diabetes mellitus 2 y alto riesgo cardiovascular, de tener un comité independiente de adjudicación de eventos y de tener un seguimiento de dos años o más, deberán mantener el tratamiento estándar de los pacientes para alcanzar las metas

de control establecidas para la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad cardiovascular. En el control metabólico de la diabetes no debe existir idealmente una diferencia mayor de 0.3% en el nivel de HbA1c al final del estudio entre los grupos de comparación (activo vs placebo) para evitar la posible influencia del control metabólico en los resultados.

En los últimos años se han publicados ensayos destinados a demostrar la seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos, pertenecientes a las familias: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4), análogos del péptido similar al glucagón (AGLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), observándose en algunos de ellos posibles beneficios cardiovasculares. A continuación se describen los estudios realizados para demostrar seguridad cardiovascular.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA DIPEPTIDILPEPTIDASA TIPO 4 (DPP4)

Los dos primeros estudios de seguridad cardiovascular publicados fueron el estudio EXAMINE (*The Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care*) que administró alogliptina,⁷ y el estudio SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus*) que administró saxagliptina,⁸ ambos publicados en el 2013. Ambos demostraron no inferioridad con respecto a su seguridad cardiovascular en comparación con placebo cuando se agregan al tratamiento habitual de la diabetes.

Estudio SAVOR-TIMI 53

Se distribuyeron al azar 16,492 pacientes, que debían tener al menos 40 años de edad y haber tenido una historia documentada de eventos coronarios ateroscleróticos que afectaran los

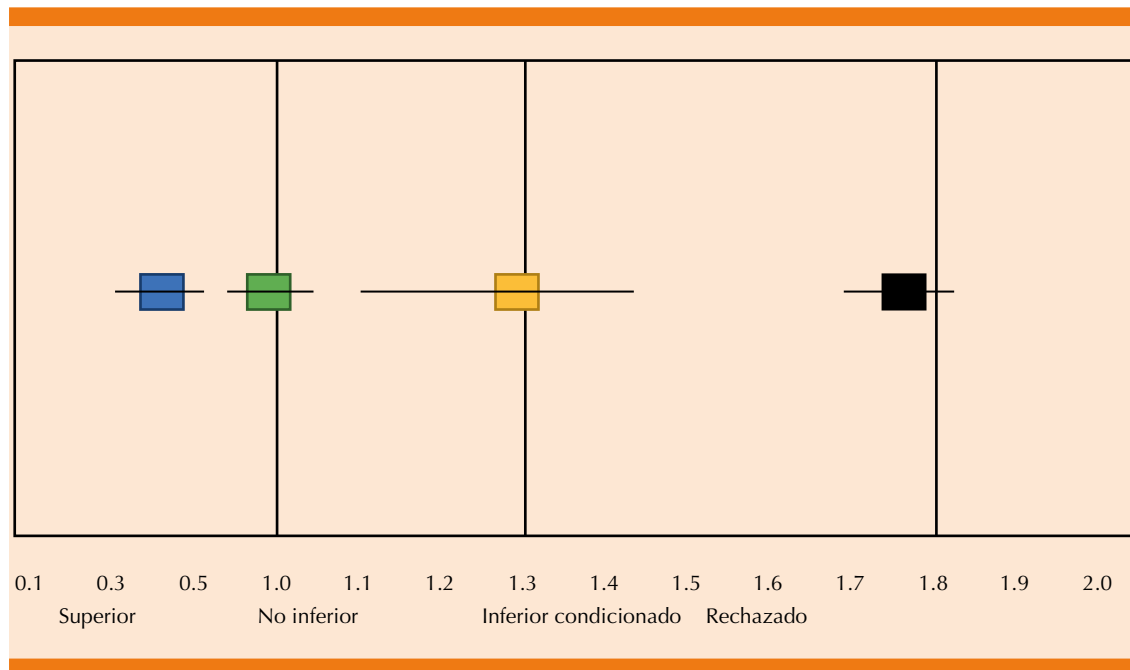


Figura 1. Criterios de la FDA para interpretar un estudio de seguridad cardiovascular.

En la interpretación de los estudios de desenlaces cardiovasculares lo que se busca es demostrar la no inferioridad de los nuevos medicamentos contra la diabetes en comparación con placebo cuando se adicionan a la terapia estándar de pacientes con diabetes tipo 2 y eventos cardiovasculares establecidos o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Para considerar que se cumple este criterio de no inferioridad, el límite superior del IC al 95% debe ser igual o menor a 1.3. Si además de lo anterior, el medicamento nuevo evaluado ofrece mecanismos sugerentes de cardioprotección o nefroprotección, entonces el límite superior del IC al 95% debe ser menor de 1.0 para demostrar incluso superioridad.

sistemas coronario, cerebrovascular o vascular periférico, o tener al menos 55 a 60 años de edad (según el sexo) y tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular adicionales: hipertensión arterial, dislipidemia o tabaquismo activo. El seguimiento promedio fue de 2.1 años y el desenlace compuesto primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral ocurrió en el 7.3% de los pacientes con saxagliptina vs 7.2% en los pacientes tratados con placebo (HR = 1.00, IC95% 0.89-1.12, $p = 0.99$ para superioridad, $p < 0.001$ para no inferioridad). En el análisis de los desenlaces secundarios del estudio SAVOR-TIMI 53 se encontró un inesperado incremento del 27% (3.5 vs 2.8% con placebo) en el riesgo relativo de

hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes tratados con saxagliptina ($p = 0.007$).⁸

Estudio EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care)

Se distribuyeron al azar 5380 pacientes que habían tenido recientemente un infarto de miocardio o una hospitalización por angina inestable dentro de los 15-90 días previos a su enrolamiento en el estudio. Los pacientes se siguieron durante un periodo máximo de 40 meses, con mediana de seguimiento de 18 meses. El desenlace compuesto primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral

ocurrió en el 11.3% de los pacientes tratados con alogliptina contra 11.8% de los pacientes asignados a placebo (HR = 0.96, límite superior del IC95% < 1.16, $p = 0.32$ para superioridad, $p < 0.001$ para no inferioridad). En este estudio la hospitalización por insuficiencia cardiaca se incrementó ligeramente, pero de forma no significativa en los pacientes que recibieron tratamiento con alogliptina en comparación con los que recibieron placebo 3.9 vs 3.3%, HR = 1.19, IC95% 0.90-1.58, $p = 0.22$.⁷

Todavía en la actualidad no se han determinado cuáles pudieran ser los mecanismos implicados en este inesperado desenlace que se observó en el estudio SAVOR-TIMI 53 y que no se vio en el estudio EXAMINE con alogliptina, que si bien se asoció con incremento del 19% en el riesgo de hospitalización de insuficiencia cardiaca, éste no fue estadísticamente significativo.⁹ Lo anterior provocó que se esperaran con gran interés los resultados del estudio TECOS,¹⁰ que comparó sitagliptina contra placebo para demostrar la no inferioridad con respecto a seguridad cardiovascular y poder determinar si el efecto del incremento en la hospitalización por insuficiencia cardiaca que se vio en el estudio SAVOR podría ser un efecto de clase o no, con los resultados de este tercer estudio.

Estudio TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*)

Incluyó 14,671 pacientes de al menos 50 años de edad y que tuvieran historial documentado de enfermedad cardiovascular establecida definida como antecedentes de enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular de tipo isquémica o enfermedad vascular periférica aterosclerótica. Los pacientes se siguieron durante un tiempo promedio de 3 años, y el desenlace compuesto primario se definió como la primera ocurrencia confirmada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, infarto cerebral u

hospitalización por angina inestable. No hubo diferencias observadas en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con los asignados a placebo en el desenlace cardiovascular compuesto 11.4 versus 11.6% (HR: 0.98, IC95% 0.88-1.09, $p < 0.001$ para no inferioridad). Los resultados del desenlace secundario en este estudio de hospitalización por insuficiencia cardiaca mostraron que la sitagliptina no se asoció con incremento en el riesgo de este desenlace (cociente de riesgos, 1.00; IC95% 0.83-1.20; $p = 0.98$).¹⁰ Lo anterior, dejó claro que el incremento de hospitalización por insuficiencia cardiaca observado en el estudio SAVOR-TIMI 53 con saxagliptina no es un efecto de clase.

Estudio CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in patients with Type 2 Diabetes*)

Se incluyeron 6979 pacientes con alto riesgo cardiovascular, con duración de 2.2 años. El objetivo primario fue determinar el efecto de la linagliptina en los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes mellitus 2 con alto riesgo cardiovascular y eventos renales. Se determinó el tiempo hasta que ocurría un evento cardiovascular, fuera muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral. La linagliptina demostró no inferioridad en el riesgo de MACE o en el riesgo renal. En este estudio se comparó linagliptina contra glibemipirida. El desenlace primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o infarto cerebral) ocurrió en 356 de 3023 participantes (11.8%) en el grupo tratado con linagliptina y en 362 de 3010 (12%) en el grupo tratado con glibemipirida (tasa de riesgo de 0.98, IC95% 0.84-1.14, $p < 0.001$ para no inferioridad), cumpliendo el criterio de no inferioridad pero no el de superioridad ($p = 0.76$). La linagliptina, en comparación con glibemipirida, tampoco se asoció con incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca.¹¹

Estudio CAROLINA (*The Cardiovascular Outcome Trial of Linagliptin Versus Glimepiride in patients with T2DM*)

A diferencia de los estudios previos, comparó linagliptina contra glimepirida para evaluar el efecto de estos dos medicamentos en la enfermedad cardiovascular y se esperan en poco tiempo los resultados.¹²

En general, los inhibidores de la DPP-4 han demostrado que son medicamentos seguros desde el punto de vista cardiovascular en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y tienen efecto neutro en los estudios de seguridad cardiovascular. La única excepción es saxagliptina que se asoció con incremento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1

Estudio ELIXA (*Evaluation of LIXisenatide in Acute coronary syndrome*)

Fue el primer estudio con este tipo de moléculas para evaluar la no inferioridad contra placebo en 6068 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que tuvieron un infarto de miocardio o que hubieran sido hospitalizados por angina inestable en los 6 meses previos al enrolamiento. Después de un periodo de seguimiento promedio de 25 meses este desenlace ocurrió en el 13.4% de los pacientes tratados con lixisenatide y en el 13.2% de los tratados con placebo además de la terapia estándar (HR, 1.02; IC95% 0.89-1.17) que demostró no inferioridad de lixisenatide comparada contra placebo ($p < 0.001$), pero falló en demostrar superioridad ($p = 0.81$).¹³

Estudio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*)

Demostró no solo la no inferioridad de liraglutida contra placebo en los eventos cardiovasculares,

sino también beneficio en el desenlace cardiovascular compuesto primario en pacientes con diabetes mellitus 2.¹⁴ Se incluyeron 9340 pacientes con diabetes mellitus 2. Después de un seguimiento promedio de 3.8 años, el desenlace primario ocurrió en 608 pacientes (13%) en el grupo de liraglutida y en 694 pacientes (14.9%) en el grupo placebo (HR, 0.87; IC95% 0.78-0.97) que demostró la no inferioridad de liraglutida comparada contra placebo ($p < 0.001$) y también la superioridad comparada contra placebo ($p = 0.01$). La mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa fueron significativamente menores en el grupo de liraglutida comparado con el grupo placebo.¹⁴

ESTUDIO SUSTAIN-6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*)

Comparó semaglutida, un agonista de receptor de GLP-1 de aplicación semanal;¹³ incluyó 3297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular previa, enfermedad renal crónica o ambas. Después de un seguimiento promedio de 2.1 años, el desenlace primario ocurrió en 108 pacientes (6.6%) en el grupo de semaglutida y en 146 pacientes (8.9%) en el grupo placebo (HR, 0.74; IC95% 0.58-0.95) que demostró la no inferioridad de semaglutida comparada con placebo ($p < 0.001$) y la superioridad de semaglutida comparada contra placebo en la reducción de eventos cardiovasculares ($p = 0.02$). La mortalidad cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de semaglutida en comparación con el grupo que recibió placebo en adición a su tratamiento estándar.¹⁵

ESTUDIO EXCSEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*)

Se comparó exenatida de liberación extendida contra placebo administrados una vez a la semana en 14,752 sujetos con diabetes tipo 2 (73% de

los pacientes tenían enfermedad cardiovascular previa) durante un periodo de 3.2 años. Los resultados mostraron que la incidencia del desenlace compuesto de 3 puntos: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e infarto cerebral no fatal (11.4 vs 12.2%), no difirieron significativamente en comparación con placebo, lo que señaló que exenatida es no inferior a placebo entre los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular previa.¹⁶ Este estudio tuvo varios problemas importantes en su desarrollo que pudieron haber repercutido en los resultados: alta tasa de discontinuación prematura del estudio debido a la complejidad del dispositivo de aplicación del medicamento y los esquemas de atención habitual no estandarizados.

Estudio HARMONY (*Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*)

Comparó albiglutida contra placebo en 9463 sujetos de 40 años o más con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. Después de 1.5 años de seguimiento, albiglutida no solo demostró no inferioridad, sino también superioridad en el desenlace compuesto primario en comparación con placebo (HR = 0.78; IC95% 0.68-0.90, valor p para no inferioridad < 0.0001, valor p para superioridad = 0.0006). Sin embargo, este medicamento dejó de ser comercializado a finales de 2018).¹⁷

Estudio REWIND (*Researching CV Events with a Weekly Incretin in Diabetes*)

El objetivo de este estudio fue demostrar la superioridad de dulaglutida vs placebo. Se incluyeron 9901 pacientes. Los resultados fueron significativos en MACE. El desenlace compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e infarto cerebral no fatal) ocurrió en 594 (12.0%) participantes

en el grupo de dulaglutida y en 663 (13.4%) de los participantes en el grupo placebo (HR 0.88, IC95% 0.79-0.99; p = 0.026). Este estudio difiere de los estudios de desenlaces cardiovasculares previos en varios aspectos. Primero, se diseñó no solo para demostrar la no inferioridad, sino también superioridad de dulaglutida contra placebo. Segundo, la mayoría de los participantes del estudio no tenían eventos cardiovasculares previos e incluyó un gran número de sujetos con múltiples factores de riesgo cardiovascular, lo que sugiere que dulaglutida podría ser efectiva en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.¹⁸

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT-2)

EMPA-REG OUTCOMES (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*)

Incluyó a 7028 pacientes, 23% tenían un infarto cerebral previo, 20% enfermedad arterial periférica y 25% tuvieron procedimientos de revascularización mediante injertos coronarios. Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 3.1 años. Empagliflozina disminuyó el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o de infarto cerebral no fatal en 14% comparado contra placebo (HR 0.86, IC95% 0.74-0.99, p < 0.001 para no inferioridad y p = 0.004 para superioridad). El efecto positivo fue principalmente una reducción del 38% en la muerte cardiovascular (HR 0.62, IC95% 0.49-0.77, p < 0.001) porque no tuvo diferencias significativas en el infarto de miocardio no fatal ni en el infarto cerebral no fatal. El otro desenlace que modificó rápidamente empagliflozina fue una reducción de la mortalidad por todas las causas de 32% (HR 0.68, IC95% 0.57-0.82, p < 0.001) y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca de 35% (HR 0.65, IC95% 0.50-0.85, p = 0.002).

De manera interesante, estos efectos benéficos ocurrieron de forma temprana en el estudio, lo que permite concluir que sus efectos hemodinámicos agudos diversos son de los factores principales, aunque a largo plazo su efecto en la glucemia, la presión arterial y el peso también podrían contribuir con este beneficio.¹⁹

Programa CANVAS (*The Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*)

Incluyó dos estudios similares, CANVAS y CANVAS-Renal, en los que se distribuyeron al azar 10,142 pacientes con diabetes mellitus 2 con enfermedad cardiovascular previa o con múltiples factores de riesgo cardiovascular. El periodo de seguimiento fue de 3.6 años. Los resultados del análisis combinado de estos estudios demostraron una reducción en los eventos adversos cardiovasculares mayores de 3 puntos con canagliflozina (26.9/1000 pacientes/año vs 31.5; HR 0.86 IC95% 0.75-0.97; p = 0.02), demostrando no solo seguridad contra placebo sino también superioridad.²⁰ Hubo también una reducción significativa en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca (5.5/1000 pacientes/año vs 8.7; HR 0.67; IC95% 0.52-0.87). Los resultados demostraron un posible beneficio de canagliflozina con respecto al desenlace compuesto secundario de una reducción sostenida de 405 en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe), enfermedad renal terminal o muerte por causas renales (5.5 vs 9.0, HR 0.60; IC95% 0.47-0.77), así como menor progresión de la albuminuria con canagliflozina principalmente en los pacientes del estudio CANVAS-R.²⁰

Estudio DECLARE-TIMI58 (*The Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events*)

Evaluó los efectos de dapagliflozina en 17,160 pacientes con diabetes tipo 2 incluidos, 41%

tenían enfermedad cardiovascular establecida y el resto fueron pacientes en riesgo alto de enfermedad cardiovascular; la cohorte evaluada en este estudio incluyó pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria). En general, aunque no hubo una reducción significativa en la variable de eventos adversos cardiovasculares mayores (8.8 vs 9.4%; HR 0.93, IC95% 0.84-1.03; p = 0.17 para superioridad; p < 0.001 para no inferioridad), se observó una reducción estadísticamente significativa de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (4.9 vs 5.8%; HR 0.83, IC95% 0.73-0.95; p para superioridad = 0.005) en favor de dapagliflozina.²¹

Estudio DAPA-HF

Se incluyeron 4744 pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II, III o IV de la NYHA y una fracción de eyección de 40% o menos, independientemente de si eran o no diabéticos. El desenlace primario fue un compuesto de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (hospitalización o una visita a urgencias que resultara en terapia intravenosa de la insuficiencia cardíaca) o muerte cardiovascular. Después de un seguimiento de 18.2 meses, hubo reducción de 26% estadísticamente significativa en el desenlace primario en el grupo que recibió dapagliflozina (HR 0.74; IC95% 0.65-0.85, p < 0.001), independientemente de la existencia o ausencia de diabetes tipo 2.²²

Estudio VERTIS-CV (*Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease*)

Terminó a finales de 2019; fue realizado con ertugliflozina y presentado en el Congreso de la ADA en junio de 2020. Los resultados indican que la ertugliflozina no es inferior al placebo para reducir los eventos adversos

cardiovasculares mayores en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular establecida, además de un potencial de este fármaco para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y se observa una tendencia para el efecto benéfico en los resultados renales, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Deberá esperarse la publicación del estudio completo para sacar más conclusiones.²³

INSULINAS

Estudio ORIGIN (*Reduction with an Initial Glargine Intervention*)

Se incluyeron 12,537 pacientes, edad media de 63.5 años, con diabetes mellitus 2 de diagnóstico reciente o prediabetes, con antecedentes de enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir tratamiento estándar o tratamiento estándar más insulina glargina. Los dos objetivos primarios del estudio fueron la combinación de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal o infarto cerebral no mortal, y el secundario la combinación de todos los anteriores más los procedimientos de revascularización y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. La media de seguimiento fue de 6.2 años (rango intercuartil 5.8 a 6.7). Las tasas de eventos cardiovasculares fueron similares en los grupos de insulina glargina y el tratamiento estándar: 2.94 y 2.85 por 100 persona-años, respectivamente (HR 1.02; IC95% 0.94-1.11; $p = 0.63$) para el primer objetivo y 5.52 y 5.28 por 100 persona-años, respectivamente (HR 1.04; IC95% 0.97-1.11; $p = 0.27$). Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad (HR 0.98; IC95% 0.90-1.08; $p = 0.70$) o eventos microvasculares (HR 0.97; IC95% 0.90-1.05; $p = 0.43$). El efecto de la intervención en los dos objetivos primarios fue similar entre los subgrupos.²⁴

Estudio DEVOTE (*Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes*)

Estudio doble-ciego, de no inferioridad, en el que se incluyeron 7637 pacientes con diabetes mellitus 2 que se distribuyeron al azar para recibir insulina degludec o insulina glargina U100. Entre los pacientes el 85% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o ambas. La edad promedio fue de 65 años. El desenlace primario (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o EVC no fatal) ocurrió en 325 pacientes (8.5%) en el grupo de degludec y en 356 (9.3%) en el grupo de glargina (cociente de riesgo, 0.91; IC95% 0.78-1.06; $p < 0.001$ para no inferioridad). A los 24 meses, la media en hemoglobina glucosilada fue de $7.5 \pm 1.2\%$ en cada grupo y la glucemia media en ayunas fue significativamente inferior en el grupo de insulina degludec en comparación con el grupo glargina (128 ± 56 vs 136 ± 57 mg/dL, $p < 0.001$). Los episodios de hipoglucemia severa ocurrieron en 187 pacientes (4.9%) en el grupo de degludec y en 252 (6.6%) en el grupo de glargina, diferencia absoluta 1.7% (riesgo relativo: 0.60; $p < 0.001$ para no inferioridad; razón de momios para superioridad, 0.73; $p < 0.001$). Las tasas de otros efectos adversos no difirieron entre ambos grupos.²⁵

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de una amplia variedad de agentes terapéuticos, con diferentes mecanismos de acción, lo que ha permitido que los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus 2 puedan lograrse a través de controlar la hiperglucemia y disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. **Cuadros 1 a 3**

Nuestro propósito fue sido realizar un análisis exhaustivo de la evidencia científica disponible acerca de la seguridad cardiovascular de los diferentes antidiabéticos no insulínicos que

Cuadro 1. Inhibidor del SGLT2

Estudio	EMPA-REG ¹	CANVAS ²	DECLARE ³
	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina
3pts MACE	0.86 0.74-0.99	0.86 0.75-0.97	0.93 0.84-1.03
Muerte CV	0.62 0.49-0.77	0.87 0.72-1.08	0.98 0.82-1.17
Infarto agudo de miocardio no fatal	0.87 0.70-1.09	0.85 0.69-1.05	0.89 0.77-1.01
Ictus no fatal	1.24 0.92-1.67	0.90 0.71-1.15	1.01 0.84-1.21
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	0.65 0.50-0.85	0.67 0.52-0.87	0.73 0.61-0.68
Muerte por cualquier causa	0.68 0.57-0.82	0.87 0.74-1.01	0.93 0.82-1.04
* Objetivo primario muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca			0.83 0.73-0.95

 Efecto neutro en el riesgo cardiovascular
 Reducción del riesgo cardiovascular
 Aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca

¹ N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

² N Engl J Med 2017; 377: 644-657.

³ N Engl J Med 2018; november 10. doi. 10:1056/NEJM oa1812389.

Cuadro 2. Ag.GLP-1

Estudio	ELIXA ⁴	LADER ⁵	SUSTAIN ⁶	EXSCEL ⁷	HARMONY ⁸	REWIND ⁹
	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide	Exenatide Lar	Albiglutide	Dulaglutide
3pt MACE	1.02 0.89-1.17	0.87 0.78-0.97	0.74 0.58-0.95	0.91 0.83-1.00	0.78 0.68-0.90	0.88 0.79-0.99
Muerte cardiovascular	0.98 0.78-1.22	0.78 0.66-0.93	0.98 0.65-1.48	0.88 0.76-1.02	0.78 0.68-0.90	0.91 0.78-1.06
Infarto agudo de miocardio no fatal	1.03 0.87-1.22	0.88 0.75-1.03	0.74 0.51-1.08	0.97 0.85-1.10	0.75 0.61-0.90	0.96 0.79-1.16
Ictus no fatal	1.12 0.79-1.58	8.89 0.72-1.11	0.61 0.38-0.99	0.85 0.70-1.03	0.86 0.66-1.14	0.76 0.61-0.95
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	0.96 0.75-1.23	0.87 0.73-1.05	1.11 0.77-1.61	0.94 0.76-1.13	0.85 0.70-1.04	0.93 0.77-1.12
Muerte por cualquier causa	0.94 0.78-1.13	0.85 0.74-0.97	1.05 0.74-1.50	0.86 0.77-0.97	0.95 0.79-1.16	0.90 0.80-1.01

 Efecto neutro en el riesgo cardiovascular
 Reducción del riesgo cardiovascular
 Aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca

⁴ N Eng J Med 2015; 373: 2247-57.

⁵ N Eng J Med 2016; 375: 311-322.

⁶ N Eng J Med 2016; 375: 1834-1844.

⁷ N Eng J Med 1917; 377: 1228-1239.

⁸ Lancet 2018.

⁹ Lancet 2019.

Cuadro 3. Inhibidor DPP-4

Estudio	SAVOR-TIMI ¹⁰	EXAMINE ¹¹	TECOS ¹²	CARMELINA ¹³
	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina	Linagliptina
3pt MACE	1.0 0.89-1.08	0.96 >1.16	0.98 0.89-1.08	1.02 0.89-1.17
Muerte cardiovascular	1.03 0.87-1.22	0.79 0.60-1.04	1.03 0.89-1.19	0.96 0.81-1.41
Infarto agudo de miocardio no fatal	1.95 0.80-1.22	1.06 0.88-1.33	0.95 0.81-1.11	1.12 0.90-1.40
Ictus no fatal	1.11 0.68	0.91 0.55-1.0	0.97 0.89-1.08	0.91 0.67-1.23
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1.27 1.07-1.51	1.07 0.78-1.15	1.00 0.83-1.20	0.90 0.74-1.08
Muerte por cualquier causa	1.11 0.96-1.27	0.88 0.71-1.09	1.01 0.90-1.14	0.98 0.84-1.13

- Efecto neutro en el riesgo cardiovascular
- Reducción del riesgo cardiovascular
- Aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca

¹⁰ N Eng J Med 2013; 369: 1317-26.

¹¹ N Eng J Med 2013; 369: 1327-35.

¹² N Eng J Med 2015; 373: 232-5.

¹³ JAMA 2018; 321 (1): 69-79.

permita facilitar al clínico el manejo de estos fármacos en su práctica diaria. Sin lugar a duda, estamos en una fase de buenos resultados para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes y en el futuro todos los nuevos estudios que se encuentran en marcha en la actualidad nos proporcionarán más información para seguir mejorando la atención integral del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

En la práctica clínica, para la elección del fármaco más apropiado para cada paciente deberá considerarse la eficacia y seguridad, así como los efectos secundarios, las contraindicaciones, la tolerabilidad, el cumplimiento terapéutico y la adecuación para el paciente. Es importante individualizar la terapia sobre la base del perfil de riesgo de cada paciente, modificar el estilo de vida y bajar de peso, entre otros.²⁶

REFERENCIAS

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al and the emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting

glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829-841. doi. 10.1056/NEJMoa1008862.

2. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L. et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. N Engl J Med 2016; 375: 1961-1971.

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: 2457-2471. doi. 10.1056/NEJMoa1605368.

4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicenter, randomized, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-2135. doi. 10.1016/S0140-6736(09)60953-3.

5. US Food and drug administration guidance for industry: Diabetes Mellitus-Evaluating CV risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, Center for drug evaluation and research, 2008. www.fda.gov/downloads/drugs/guidance-compliancereulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf

6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. May 14, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

7. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with T2D. N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335. doi. 10.1056/NEJMoa1305889.

8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, et al. Saxagliptin and CV outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. doi. 10.1056/NEJMoa1307684.
9. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with T2D taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067-2076. doi. 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
10. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, et al. Effect of sitagliptin on CV outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. doi. 10.1056/NEJMoa1501352.
11. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, et al. Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. doi. 10.1001/jama.2018.18269.
12. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1166. doi. 10.1001/jama.2019.13772.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. doi. 10.1056/NEJMoa1509225.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. doi. 10.1056/NEJMoa1603827.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. doi. 10.1056/NEJMoa1607141.
16. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, et al. Effects of once weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. doi. 10.1056/NEJMoa1612917.
17. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. doi. 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
18. Herstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. doi. 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. doi. 10.1056/NEJMoa1504720.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334. doi. 10.1056/NEJMoa1611925.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. doi. 10.1056/NEJMoa1812389.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N.Engl.J.Med.* 2019; 381: 1995-2008. doi. 10.1056/NEJMoa1911303.
23. Cannon CP, McGuire DK, Cherney D, et al. Results of the eValuation of Ertugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). Presented at: 80th American Diabetes Association Scientific Sessions; June 16, 2020.
24. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28. doi. 10.1056/NEJMoa1203858.
25. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargina in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2017; 377 (8): 723-732. doi. 10.1056/NEJMoa1615692
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701. doi. 10.2337/dci18-0033.