

Seguridad cardiovascular de los viejos y nuevos antihiper glucemiantes

Cardiovascular Safety of Old and New Antihyperglycemic Agents

Emilio Buchaca Faxas, Lays Rodríguez Amador

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Es un hecho bien reconocido que la diabetes mellitus ha prevalecido en varias regiones geográficas en las últimas décadas. Al mismo tiempo, se acepta que las formas más frecuentes de complicaciones están relacionadas con el daño micro-macrovascular asociadas al trastorno metabólico que la acompaña. Un metanálisis de 102 estudios prospectivos, que involucró a unas 700 000 personas ha apoyado el criterio de que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares a nivel coronario y cerebral de una manera significativa.¹

En las últimas dos décadas se han venido incorporando un número creciente de fármacos con probado efecto antihiper glucemiante. Ninguno de ellos, a excepción de la metformina, había logrado un impacto relevante en la reducción de estos eventos macrovasculares.²

Durante los períodos donde se detectan personas con disglucemia no diabética (prediabetes) no se ha demostrado que el uso de nuevas drogas como las glinidas (Estudio NAVIGATOR)³ o los análogos de insulina de acción prolongada (Estudio ORIGIN), tengan un impacto en la reducción del riesgo cardiovascular.⁴ En el estudio BARI 2D no se demostró algún beneficio en la supervivencia global o libre de eventos mayores cardiovasculares al comparar el uso de insulina o drogas que mejoran la sensibilidad a la insulina.⁵

Los datos del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demostraron el impacto que tiene un control glucémico satisfactorio en las complicaciones vasculares. En un análisis de estos datos, se estimó que una disminución del 1 % en hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se correlaciona con una reducción del 21 % en el riesgo de muertes relacionadas con diabetes ($P<0,0001$), del 37 % en el riesgo de complicaciones microvasculares ($P<0,0001$) y del 14 % en el riesgo del infarto del miocardio ($P<0,0001$). Estas reducciones, que impactan en el riesgo, forman la base de los principios de manejo de la diabetes que recomiendan objetivos agresivos en el control de la HbA_{1c} en individuos con diabetes de tipo 2.⁶

El seguimiento de la cohorte incluida en este estudio ha reportado que el control intensivo de la glucemia con combinaciones de fármacos, como insulina y sulfonilureas, puede asociarse a una reducción en la incidencia de nuevos infartos del miocardio en un 15 %, y en todas las causas de mortalidad en otro 13 %, lo que refuerza el concepto de que el control glucémico, desde el debut de la enfermedad, deja un beneficio metabólico que se expresa como memoria en el territorio vascular. Este mismo equipo de investigadores fue uno de los primeros en demostrar que los pacientes tratados con metformina tuvieron una mayor reducción del riesgo relativo de infartos del miocardio (33 %) comparados con aquellos que recibieron insulina o sulfonilureas (15 %).⁷

Varios estudios han llamado la atención sobre la probable asociación entre el uso de sulfonilureas y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares al compararlo con el uso en monoterapia de metformina, con un efecto independiente del sexo, la edad, el índice de Charlson, la hemoglobina glucosilada basal o el antecedente de daño renal.⁸ El efecto "no cardioprotector" de las sulfonilureas se ha reforzado al observar que la combinación con metformina evita menos accidentes cardiovasculares fatales y no fatales que al tratar a los enfermos con metformina e inhibidores de las dipeptidilpeptidasas 4 (DPP-4).⁹ De igual manera, *Baxter y otros* realizaron un análisis comparativo del riesgo de eventos adversos mayores (EAM) entre sulfonilureas con el resto de los drogas antihiperglucemiantes¹⁰ que se resumen en:

- Riesgo de todas las causas de muerte de 1,26 (1,10-1,44) vs todos los tratamientos.
- Riesgo de muerte cardiovascular de 1,46 (1,21-1,77) vs todos los tratamientos.
- Riesgo de infarto agudo del miocardio de 2,54 (1,14-6,57) vs los inhibidores de la DPP-4 y de 41,8 (1,64-360,4) al compararlo con los inhibidores de la familia de las gliflozinas (SGLT-2: sodio glucose transport type 2).
- Aumento significativo del riesgo de accidente cerebrovascular vs inhibidores de DPP-4, agonistas de GLP-1 (glucagon like peptide type 1), tiazolidinonas (glitazonas) e insulina.

Desde la pasada década se ha establecido una controversia sobre el probable efecto deletéreo de las "glitazonas" (rosiglitazona) cuando *Nissen y otros* realizaron un metanálisis que asociaba su uso con un aumento de 1,43 veces en el riesgo de eventos cardiovasculares,¹¹ algo que no se ha demostrado con el uso de pioglitazona.¹² Las glitazonas se asocian a un empeoramiento de los cuadros de insuficiencia cardíaca por lo que se recomienda precaución en personas con cardiopatía estructural sin síntomas (estadio B) y no la recomendamos en los estadios más avanzados (III-IV).

La Food and Drug Administration (FDA) recomienda a partir de 2008 la evaluación del impacto en el riesgo cardiovascular de las nuevas terapias antihiper glucemiantes que la industria farmacéutica propusiera introducir en la práctica clínica. Este objetivo se asegura a través de la inclusión de resultados finales de corte cardiovascular en los estudios fase 2 y 3.

El estudio ACCORD fue detenido al monitorearse un aumento de muertes cardiovasculares en el grupo de pacientes con diabetes en control intensivo de la glucemia cuyo objetivo terapéutico fue alcanzar 6,5 % de HbA1c, aunque en este propio grupo se reportó una reducción de un 23 % de nuevos casos con infarto agudo del miocardio. Este último hecho ha sido confirmado en un análisis conjunto de las cohortes incluidas en cuatro grandes estudios que han abordado el tema (ACCORD-ADVANCE-UKPDS-VADT).¹³

Teniendo en cuenta los resultados de todos estos estudios se considera que las estrategias orientadas a un control glucémico desde el momento del diagnóstico positivo de la diabetes mellitus y evitar los eventos de hipoglucemias frecuentes, repercute positivamente en la reducción de las complicaciones ateroscleróticas, independientemente del grupo farmacológico antihiper glucemiante que se utilice, aun cuando se escoja a alguna sulfonilurea de segunda o tercera generación.

En abril de año 2012 la Asociación Americana de Diabetes (ADA), junto a la EASD, emitieron una declaración que sugiere tener en cuenta, si es posible, las preferencias del paciente, los riesgos potenciales de hipoglucemia, la duración de la enfermedad, la coexistencia de comorbilidades y de complicaciones vasculares en el momento de trazar una estrategia de tratamiento para el control estricto de la glucemia, aunque ratifica el objetivo de lograr metas glucémicas dirigidas a la reducción del riesgo cardiovascular, lo cual se logra, habitualmente, con el tratamiento combinado de fármacos.¹⁴

En el 2013 se presentan los primeros resultados de seguridad cardiovascular con gliptinas a través del estudio EXAMINE, que incluyó más de 5 000 pacientes con diabetes tipo 2 que habían sufrido de un síndrome coronario agudo en los tres meses previos. La observación durante un promedio de 18 meses no demostró inferioridad de la alogliptina, comparada contra placebo, en nuevos eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal y accidente cerebrovascular no fatal).¹⁵ Este hecho se repite en el propio año cuando el estudio SAVOR-TIMI 53 reporta un resultado similar con saxagliptina en más de 8 000 personas con DM-2 y en riesgo, o con historia previa, de eventos cardiovasculares, aunque registró un aumento significativo de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un 27 %, ¹⁶ lo que no se ha repetido con ninguna otra molécula de esta familia de antihiper glucemiantes, como es la sitagliptina en el estudio TECOS¹⁷ o con un análogo de GLP-1 (Lixisenatida)¹⁸ (tabla 1).

Morgan y otros. reportan en el 2014 que la combinación de metformina con inhibidores de DPP-4 se asocia con menor riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores y menor mortalidad por todas las causas al compararlo con la combinación de metformina y sulfonilureas.¹⁹

Tabla 1. Estudios de seguridad cardiovascular con medicamentos con efecto incretina

Estudios	No. Pacientes con DM-2 ^a incluidos	Criterios de inclusión	ECV ^b mayores	Hospitalización por ICC ^c
EXAMINE: Alogliptina	5380	Síndrome coronario agudo en 3 meses previos	No inferioridad	No diferencia
SAVOR-TIMI 53: Saxagliptina	8280	Riesgo o ECV previa	No inferioridad	Aumento de 27 % p=0,007
TECOS: Sitagliptina	7332	ECV previa	No inferioridad	No diferencia
ELIXA: Lixisenatida	3034	Síndrome coronario agudo en 6 meses previos	No inferioridad	No diferencia

^aDiabetes Mellitus tipo 2, ^bEventos cardiovasculares mayores (Muerte cardiovascular, Infarto cardiaco no fatal, accidente cerebrovascular no fatal), ^cInsuficiencia cardiaca congestiva

¿Seguridad o protección cardiovascular?

En el evento anual de la Asociación Europea para el estudio de la diabetes de 2015 se presentan los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME que demuestra, por vez primera, una reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares del 14 % con empagliflozina (HR=0,86, IC 95 %: 0,74-0,99), un medicamento de la familia de los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 1. Este efecto se registró a expensas, fundamentalmente, en la reducción de las muertes cardiovasculares, en un 38 % (HR=0,62, IC 95 %:0,49-0,77) y de los eventos de insuficiencia cardiaca en un 35 %.²⁰ Este último hecho se ha relacionado con:

- Reducción del volumen intravascular asociada a un aumento del hematocrito y un mayor suministro de oxígeno a la célula del miocardio.
- Mayor aporte energético asociado a una hipercetonemia ligera relacionada con el aumento de betahidroxibutirato.

El estudio LEADER (Liraglutida)²¹ y el estudio SUSTAIN-6 (Semaglutida)²² han demostrado, con sendas moléculas del grupo de los análogos de la GLP-1 (glucagon-like peptide tipo1), superioridad contra placebo en la protección cardiovascular, registrando una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores, aunque el estudio FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment) no demostró beneficios de la liraglutida en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en cuanto a su estabilidad clínica poshospitalización.²³

En los próximos años se concluirán otros estudios de intervención con nuevas drogas que aportarán nuevas evidencias sobre la seguridad cardiovascular de moléculas con efecto antihiperglucemiante. (tabla 2).

Tabla 2. Estudios de seguridad cardiovascular en ejecución

Estudio	Antihiper glucemiante	Termina	Criterio inclusión
CANVAS	Canagliflozina	Junio 2017	ECV o FRCV
CARMELINA	Linagliptina	Enero 2018	Riesgo CV
EXSCEL	Exenatida	Abril 2018	DM-2
CAROLINA	Linagliptina	Septiembre 2018	ECV/Edad/FRCV
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozina	Abril 2019	FRCV
REWIND	Dulaglutide	Abril 2019	ECV/Edad/FRCV

ECV: Enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; CV: cardiovascular; DM-2: diabetes mellitus tipo 2.

El impacto que puedan tener los nuevos antihiper glucemiantes en la práctica clínica habitual tendrá que tener en cuenta, necesariamente, el balance entre los efectos adversos con los beneficios que se vienen reportando en la reducción de complicaciones micro y macrovasculares, que son las principales causas que reducen la supervivencia de los pacientes con diabetes mellitus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
2. Sena CM, Bento CF, Pereira P, Seica R. Diabetes mellitus: new challenges and innovative therapies. *EPMA Journal*. 2010;1:138. DOI 10.1007/s13167-010-0010-9.
3. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. The NAVIGATOR Study Group. *N Engl J Med*. 2010;362:1463-76.
4. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2012;367:319-8.
5. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. The BARI 2D Study Group. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. On behalf of the UK Prospective. Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.

8. Morgan CLI, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(10):957-62.
9. Eriksson JW, Bodegard J, Norhammar A, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, et al. Second-line treatment with sulfonylurea compared to DPP4 inhibitors is associated with risk of cardiovascular disease, all-cause mortality and severe hypoglycaemia. *EASD anual meeting 2015, abstract 129. Diabetologia*. 2015;58(Suppl 1):S64.
10. Baxter CA, Das R, Langerman H, Mills EJ, Druyts E, Siliman G, et al. Increased risk of cardiovascular-related events associated with sulfonylureas compared to other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *EASD anual meeting 2015, abstract 128. Diabetologia*. 2015;58(Suppl 1):S64.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. A Meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(10):1189-95.
12. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-8.
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
14. Inzucchi Se, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
15. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
17. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-57.
19. Morgan LI, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16:977-83.

20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozina, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.

21. Marso SO, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, EMBA, Mann J, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.

22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-44.

23. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. For the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):500-8.

Recibido: 21 de febrero de 2017.

Aprobado: 21 de abril de 2017.

Emilio Buchaca Faxas. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba. Correo electrónico: ebuchaca@infomed.sld.cu