

## Evidencia actual en seguridad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se asocian, entre otras, con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el año 2008, la Asociación Americana de los medicamentos y de los alimentos (FDA), requirió que para autorizar antidiabéticos se realizaran ensayos de seguridad cardiovascular con gran tamaño muestral.

Los requerimientos de estos ensayos se recogen en una guía de la FDA 2008 e incluyen, entre otros:

- Para los resultados de los ensayos clínicos, en orden a excluir un riesgo CV, se consideraría inaceptable un aumento de eventos mayores cardiovasculares (MACE) > 1,8 en el límite superior del IC del 95%, previa a la comercialización y > 1,3 postcomercialización.
- Deben realizarse metaanálisis con fármaco vs placebo, más terapia estándar y ensayos controlados y/o un estudio de gran tamaño.
- La selección de los pacientes debe centrarse en los de alto riesgo, incluyendo aquellos con enfermedad avanzada, mayores y con lesión renal.
- Los ensayos deben tener una duración de al menos 2 años para obtener datos de seguridad CV.
- Deben realizarse estudios prospectivos que midan eventos CV que incluyan mortalidad CV, IAM, e ictus, e ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo, revascularización urgente y otros resultados.

En una publicación reciente se recogen los resultados de los ensayos de antidiabéticos que se adecúan a la guía de la FDA de 2008 y se presentan los que están en marcha. Se han iniciado más de 15 ensayos de media-larga duración; los resultados de 7 de ellos ya están disponibles y el resto (EXSCEL (exenatida), Carolina (linagliptina), DECLARE (dapaglifozina), CARMELINA (linagliptina), Ertuglifozin trial (ertuglifozina), TOSCA-IT (pioglitazona), CANVAS (canaglifozina) están en marcha y se irán completando a lo largo de estos años hasta 2020.

En comparación con los ensayos de antidiabéticos anteriores a 2008, el número de pacientes ha aumentado considerablemente. También ha aumentado el número de países que participan por ensayo, lo que contribuye a una mayor representatividad de diferentes poblaciones.

	SAVOR-TIMI53	EXAMINE	TECOS	ELIXA	EMPA-REG OUTCOME	LEADER	SUSTAIN-6
RESULTADOS CV	Saxagliptina (n=18.206)	alogliptina (n=5380)	sitagliptina (n=14.724)	lixisenatida (n=6076)	empaglifozina (n=7000)	liraglutida (n=9340)	semaglutida (n=3299)
MACE (muerte CV, IAM o ictus)	1,00 (0,89-1,12)	0,96 (≤ 1,16)*	0,98 (0,89-1,08)	1,02 (0,89-1,17)	0,86 (0,74-0,99)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)
Muerte CV	1,03 (0,87-1,22)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)	0,98 (0,78-1,22)	0,62 (0,49-0,77)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)
IAM	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,03)	0,95 (0,81-1,11)	1,03 (0,87-1,22)	0,87 (0,70-1,09)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)
Ictus	1,11 (0,88-1,39)	0,91 (0,55-1,50)	0,97 (0,79-1,19)	1,12 (0,79-1,58)	1,18 (0,89-1,56)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)
Hospitalario por angina inestable	1,19 (0,89-1,60)	0,90 (0,60-1,37)**	0,90 (0,70-1,16)	1,11 (0,47-2,62)	0,99 (0,74-1,34)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)
Hospitalización por IC	1,27 (1,07-1,51)	1,07 (0,79-1,46)**	1,00 (0,83-1,20)	0,96 (0,75-1,23)	0,65 (0,50-0,85)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)

Tomada y adaptada de *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:139.

\* Límite superior del intervalo de confianza repetido unilateral 1,16; P< 0,001 para no-inferioridad. En el estudio EXAMINE, los resultados en IAM e ictus son los considerados como no fatales. En la variable hospitalización por angina inestable, en algunos casos, el dato es solo de angina sin hospitalización.

\*\* Ver los datos de hospitalización por angina inestable y por IC en el estudio EXAMINE: *ZINNAD* 2015

### Variable compuesta primaria MACE (muerte CV, IAM, e ictus)

- Para saxagliptina, sitagliptina, lixisenatida y alogliptina, los resultados no difirieron entre los grupos y se confirmó la no-inferioridad del grupo tratado en las variables de seguridad CV en las condiciones particulares de cada ensayo.
- En el EMPA-REG OUTCOME, se demostró la no-inferioridad y también la superioridad respecto a placebo. En el estudio LEADER ocurrió algo similar al EMPA-REG OUTCOME, y solo para pacientes con ECV establecida.

- En todos los ensayos finalizados, el tratamiento con los respectivos antidiabéticos no incrementó la muerte CV en comparación con placebo. Tanto en el **EMPA-REG OUTCOME** como en el estudio **LEADER** los resultados de la variable primaria se obtienen sobre todo por la reducción en mortalidad CV.
- En el ensayo **EMPA REG OUTCOME**, sin embargo, cuando se realizó un análisis de sensibilidad que eliminaba todas las muertes "no evaluables" del criterio de valoración primario, la empaglifozina ya no demostró ser superior al placebo en la variable compuesta (IAM, Ictus, Mortalidad CV) (HR= 0,90; IC 95%: 0,77 a 1,06), aunque se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa en la variable mortalidad CV (HR 0.59 IC 95% 0.44 a 0.79).
- En el ensayo **SUSTAIN-6**, publicado recientemente también se demostró superioridad de semaglutida vs placebo; sin embargo, a diferencia del **EMPA-REG OUTCOME** y el **LEADER**, los resultados no derivaron en un descenso de mortalidad CV, sino de ictus no fatal.
- Ninguno de los ensayos mostró incremento de ictus en comparación con placebo. Sin embargo, en el **EMPA-REG OUTCOME**, hay una tendencia al aumento de ictus.

## Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (IC):

- En el ensayo **SAVOR-TIMI** se encontró un aumento de ingresos por hospitalización por IC (3,5% vs 2,8%, saxagliptina vs placebo).
- Las tasas de hospitalización por IC no difirieron entre los tratados con el antidiabético y los tratados con placebo en los estudios **EXAMINE**, **TECOS**, **ELIXA**, o **SUSTAIN-6** (alogliptina, sitagliptina, lixisenatida y semaglutida respectivamente).
- En el estudio **LEADER** se encontró además un descenso significativo de ingresos por IC en pacientes tratados con liraglutida.
- En el ensayo **EMPA-REG OUTCOME** el tratamiento con empaglifozina redujo el número de pacientes ingresados por IC (2,8 vs 4,5%, empaglifozina vs placebo)

## Limitaciones en la comparación de los distintos ensayos de ADOS con resultados CV

- Las diferencias en las características basales de los pacientes, en los diseños y las distintas duraciones de los estudios.
- Las diversas definiciones de la variable principal en los diferentes ensayos.
- La definición diferente de riesgo CV y/o enfermedad cardiovascular para cada ensayo.
- El diferente grado de severidad de los pacientes con enfermedad CV anterior en los distintos estudios.
- La diferencia en la fisiopatología de los resultados CV: el IAM tiene un origen trombótico; la muerte CV como resultado principal de la arritmia; el ictus puede tener un origen trombótico o hemorrágico.
- La duración de los ensayos es demasiado corta para evaluar los resultados a largo plazo, en la vida real.
- Son ensayos sencillos, controlados con placebo, de no-inferioridad diseñados para asegurar que no existe un aumento de riesgo CV y no hay ensayos con comparaciones directas que permitan valorar eficacia

A diferencia de los ensayos de seguridad anteriores en los que se comparaban los antidiabéticos frente a placebo, un estudio de **cohortes** comparó la seguridad CV de los agonistas de los receptores de la glucoproteína-1 (GLP-1) con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (IDPP-4), sulfonilureas o insulina en adición a metformina, en condiciones habituales. En cuanto a la seguridad CV muestra resultados similares entre los grupos comparados. Además, en los diseños de estos estudios se requiere que se incluyan otros efectos adversos, como complicaciones microvasculares, renales y pancreáticas, o la incidencia de cáncer, como sucede en ensayos que están en marcha, tales como el ensayo **CARMELINA** (linagliptina) o el ensayo **CANVAS** (canaglifozina).

## CONCLUSIONES

**Desde el año 2008, se incluye la valoración de la seguridad CV en los estudios de los antidiabéticos a petición de las Agencias Reguladoras.**

**Los ensayos realizados han mostrado que no existe un incremento en el riesgo CV e incluso, en algunos casos, tales como empaglifozina, semaglutida o liraglutida, los resultados podrían sugerir cierta protección cardiovascular. No obstante, sería necesario confirmar este posible efecto con ensayos diseñados con este objetivo.**

**Autora:** M<sup>a</sup> Rosa Miranda Hidalgo