

# Eficacia y seguridad cardiovascular del control glucémico en personas con diabetes

Jorge Navarro Pérez

Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universitat de València. CIBERESP

La hiperglucemia de la diabetes mellitus (DM) se asocia claramente con complicaciones microvasculares que pueden dar lugar a mortalidad prematura, aunque la principal causa de muerte en personas con DM es la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con DM tienen de dos a cuatro veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular que los individuos sin DM. La mortalidad por enfermedad coronaria es dos veces más frecuente en los varones con DM, y aún más (hasta casi cinco veces) en las mujeres con DM.

La DM, por tanto, posee una gran importancia como factor de riesgo adicional en la cardiopatía isquémica. Ello lleva a considerar que las personas con DM tienen un riesgo cardiovascular alto o muy alto, lo que implica unos objetivos de control más estrictos sobre los factores de riesgo cardiovascular (hiperglucemia, hipertensión, dislipemia, alteraciones de la coagulación, etc.).

Aunque los estudios epidemiológicos han probado claramente la asociación entre los valores elevados de glucemia y la enfermedad cardiovascular, la efectividad de la reducción de los valores glucémicos mediante tratamiento intensivo no había conseguido demostrar un claro beneficio en la prevención cardiovascular.

Tanto en pacientes con DM tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2), estudios prospectivos han demostrado una asociación entre el grado de hiperglucemia y el aumento del riesgo de complicaciones microvasculares (como retinopatía y nefropatía), de episodios macrovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica) y de mortalidad global. Hay tempranas y sólidas evidencias que evidencian que el riesgo de complicaciones microvasculares se puede reducir mediante un control glucémico intensivo en pacientes con DM1 y DM2.

Estos resultados llevaron a la American Diabetes Association (ADA) a recomendar un objetivo de control glucémico de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $< 7\%$ . Y dado que es-

tudios epidemiológicos y metanálisis mostraron una relación directa entre  $HbA_{1c}$  y enfermedad cardiovascular, se hizo necesario realizar estudios dirigidos a valorar el potencial efecto de un control glucémico intensivo sobre la reducción de episodios cardiovasculares.

## PRIMEROS ESTUDIOS DE EFICACIA

Los primeros estudios sobre prevención cardiovascular en personas con DM mediante el control estricto de la glucemia no aportaron evidencias definitivas. Tanto en prevención primaria (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], estudio UGDP, estudio Kumamoto y United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS]) como en prevención secundaria (Veterans Administration Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes [VA-CSDM] y DIGAMI) mostraron resultados contradictorios.

El término «terapia intensiva» se utilizó por primera vez en el DCCT<sup>1</sup>, realizado en pacientes con DM1. El DCCT es un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado que comparaba el efecto del tratamiento convencional con insulina frente al tratamiento con múltiples dosis de insulina que casi normalizaba los valores de la glucemia. Demostró una asociación entre valores de glucemia en sangre y progresión de las complicaciones microvasculares en pacientes con DM1, con reducción significativa en torno al 30-40 % de las complicaciones (retinopatía, nefropatía y neuropatía), para valores de  $HbA_{1c}$  por encima de los límites del 6 % al 11 %, después de una media de seis años de seguimiento. Se registró el riesgo más bajo en los que presentaban valores dentro de los límites de la normalidad ( $< 6\%$ ).

En el DCCT, el control glucémico intensivo ( $HbA_{1c}$  del 7,0 % frente al 9,0 %) redujo un 60 % el desarrollo o progresión de la retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas tras un seguimiento de 6,5 años. Un estudio tras el DCCT después de 9 años mostró una reducción del 41 % de even-

tos cardiovasculares y de un 57 % en el riesgo de infarto de miocardio no fatal, ictus o muerte cardiovascular.

En el estudio UGDP<sup>2</sup> hubo que suspender los grupos con fármacos orales (fenformina y tolbutamida) por aumento de la morbimortalidad cardiovascular. No hubo diferencias significativas en morbimortalidad cardiovascular entre el grupo de insulina y el de placebo.

Con el objetivo de comprobar la efectividad de las múltiples dosis de insulina, se efectuaron dos ensayos clínicos controlados en personas con DM2: el estudio Kumamoto y el VA-CSDM. El estudio Kumamoto, llevado a cabo en población japonesa con DM2, analizó el control intensivo de la glucemia y obtuvo resultados similares a los del DCCT en la prevención de complicaciones microvasculares<sup>3</sup>.

En 1998 se publicaron los primeros resultados del UKPDS, en los que se demostró que el tratamiento a largo plazo de la hiperglucemia puede reducir, también en la DM2, la aparición de complicaciones microvasculares. En el UKPDS se observa que toda reducción de HbA<sub>1c</sub> disminuyó el riesgo de complicaciones relacionadas con la DM. En el UKPDS, con personas con diagnóstico reciente de DM2 y 10 años de seguimiento, el control glucémico intensivo (HbA<sub>1c</sub> del 7,0 % frente al 7,9 %) redujo en un 25 % las complicaciones microvasculares. Se trata de un estudio observacional y de intervención aleatorizado, multicéntrico, desarrollado en 4075 pacientes con DM2 que recibieron diferentes tratamientos para optimizar el control glucémico. El UKPDS<sup>4</sup> observó una reducción no significativa del 16 % de complicaciones cardiovasculares. Demostró que por cada reducción de un 1 % de HbA<sub>1c</sub> se produjo un descenso del 14 % en la aparición de infarto de miocardio, de un 12 % en la incidencia de ictus y de un 14 % de reducción de la mortalidad global. En los pacientes obesos que recibieron metformina se observaron mayores beneficios: un 39 % de reducción de infarto de miocardio, un 42 % de reducción de muertes relacionadas con la DM y un 36 % de reducción de la mortalidad por cualquier causa.

En prevención secundaria, los primeros estudios fueron el VA-CSDM y el DIGAMI. El VA-CSDM<sup>5</sup> compara la eficacia de múltiples dosis de insulina frente a una dosis de insulina por la mañana. No se encontraron diferencias significativas por el escaso número de pacientes y el corto período de tiempo. El DIGAMI es un estudio de intervención precoz con tratamiento intensivo mediante insulina en pacientes con DM e infarto de miocardio<sup>6</sup> que mostró una reducción del 25 % del riesgo de mortalidad cardiovascular; el valor de la glucemia fue un factor pronóstico potente e independiente de la mortalidad a largo plazo.

Un metanálisis<sup>7</sup> observó que, entre los hipoglucemiantes orales, la metformina se asoció con una reducción significativa del riesgo de mortalidad cardiovascular (*odds ratio* [OR]: 0,74; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,62-0,89) y la rosiglitazona se asoció con un incremento no significativo del riesgo de morbimortalidad cardiovascular (OR: 1,68; IC del 95 %: 0,92-3,06).

El estudio STENO-2<sup>8</sup> combina el diseño de intervención intensiva con el de abordaje multifactorial. Analiza el efecto de una intervención terapéutica integral sobre distintos factores de riesgo modificables en comparación con la práctica clínica habitual sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 con microalbuminuria. La variable principal de este estudio abierto incluía mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, cirugía de revascularización o amputación.

Los pacientes sometidos a la intervención integral mostraron una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 0,47; IC del 95 %: 0,24-0,73), nefropatía (HR: 0,39; IC del 95 %: 0,17-0,87), retinopatía (HR: 0,42; IC del 95 %: 0,21-0,86) y neuropatía autonómica (HR: 0,37; IC del 95 %: 0,18-0,79). Con ello se concluyó que, tras 7,8 años, la intervención multifactorial en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto (microalbuminuria) reducía el riesgo cardiovascular y los eventos microvasculares alrededor de un 50 %. Se continuó con el seguimiento de este una vez finalizado a los 21,2 años de iniciado (13,2 de finalizar la intervención) y se determinó cuál era la traducción de esta intervención en forma de mejoría de la esperanza de vida, los «años de vida ganados» por esta en este tipo de pacientes.

En este tiempo fallecieron 35 pacientes del grupo de tratamiento intensivo y 55 del grupo de tratamiento convencional, lo que generó una HR de mortalidad de 0,55 (IC del 95 %: 0,36-0,83;  $p = 0,005$ ). Los pacientes del grupo intensivo vivieron una media de 7,9 años más que los del grupo de tratamiento convencional. El tiempo medio transcurrido hasta que sucedió el primer evento cardiovascular tras la aleatorización se demoró 8,1 años en el grupo intensivo ( $p = 0,001$ ). El riesgo de complicaciones microvasculares disminuyó en el grupo intensivo, excepto en la neuropatía periférica (HR: 1,12). Concluyen los autores que, tras 21,2 años de seguimiento de una intervención intensiva multifactorial de 7,8 años en pacientes con DM2 evolucionados, se constató una ganancia de vida media de 7,9 años, debido fundamentalmente a la reducción o demora en la aparición de los eventos cardiovasculares.

Los estudios UKPDS y STENO-2 demuestran que en la prevención de morbimortalidad cardiovascular en DM2

es muy importante el control de todos los factores de riesgo cardiovascular y no solo el control glucémico.

### NUEVOS ESTUDIOS DE INTENSIFICACIÓN

Para esclarecer dicha relación entre control glucémico intensivo y reducción de episodios cardiovasculares se diseñaron tres nuevos estudios: ACCORD<sup>9</sup>, ADVANCE<sup>10</sup> y VADT<sup>11</sup>. El objetivo de control glucémico fue de HbA<sub>1c</sub> < 6 % para el ACCORD y VADT y HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % para el ADVANCE. Los estudios ADVANCE y VADT mostraron una reducción no significativa en resultados cardiovasculares, y el ACCORD constató un incremento de la mortalidad. Estos resultados motivaron que la ADA y el American College of Cardiology (ACC) revisaran las recomendaciones para el control glucémico de las personas con DM e indicaran un control menos estricto en pacientes con historia de hipoglucemia grave, limitada expectativa de vida, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas o con comorbilidades que afectasen a la calidad de vida.

Los pacientes incluidos en los tres estudios tenían una media de edad de 60-66 años, con enfermedad cardiovascular entre un 32 y un 40 %, y su HbA<sub>1c</sub> basal media oscilaba entre el 7,2 y el 9,4 %. Finalizó el estudio un porcentaje de pacientes con insulina en el grupo intensivo entre el 40 y el 89 %.

En su conjunto, estos estudios no mostraron un efecto beneficioso del control intensivo de la glucemia en resultados cardiovasculares en pacientes con DM2. Los resultados fueron los que se detallan en la tabla 1.

En estudios como el ADVANCE, el ACCORD o el VADT, no se evidenciaron beneficios cardiovasculares con el tratamiento hipoglucemiante intensivo. Hay que remarcar que eran estudios en los que la intervención intensiva se realizó en pacientes con varios años de evolución (entre 8 y 11 años) y que ya presentaban complicaciones, con un objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 6 % en el ACCORD y el VADT y ≤ 6,5 % en el ADVANCE. Los pacientes en el grupo intensivo pre-

sentaron entre dos y tres veces más hipoglucemias graves que los del grupo control. El ACCORD presentó un 22 % (riesgo relativo: 1,22; IC del 95 %: 1,01-1,46) de exceso de mortalidad en el grupo con tratamiento intensivo sin haberse identificado una causa clara de la pérdida del beneficio cardiovascular. Al analizar los datos de forma más específica, se observó un beneficio cardiovascular en la subpoblación de pacientes con menor duración de la DM, con menor valor de HbA<sub>1c</sub> al inicio o ausencia de enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria). Por lo tanto, el tratamiento de la hiperglucemia debe ir dirigido a prevenir las complicaciones microangiopáticas más que la macroangiopatía, ya que ningún fármaco para la hiperglucemia ha demostrado prevención de morbilidad cardiovascular, excepto la metformina en el estudio UKPDS en un subgrupo de pacientes obesos. Otro factor muy importante que se ha de tener en cuenta es el riesgo de hipoglucemias que se asocian a un incremento de los episodios cardiovasculares. Se sabe que hasta un 30 % de los pacientes que toman secretagogos puede padecerlas. Por ello, deben buscarse preguntando al paciente por mareos, temblores, sudoración, pesadillas, etc., ya que la sintomatología puede ser muy diversa.

En el ACCORD se observó una relación lineal entre hipoglucemias graves e incremento de la mortalidad cardiovascular.

Los estudios con glitazonas tampoco fueron concluyentes. El estudio RECORD (rosiglitazona) evidencia que no aumenta el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular; sin embargo, se confirmó que la rosiglitazona aumentaba el riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas óseas (principalmente, en mujeres); los resultados sobre el riesgo de infarto de miocardio no fueron concluyentes<sup>12</sup>. En el estudio PROactive (pioglitazona) no se vieron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal compuesta: el 19,7 % con pioglitazona frente al 21,7 % con placebo (HR: 0,90; IC del 95 %: 0,80-1,02)<sup>13</sup>. En un metanálisis<sup>14</sup> se observa que, en comparación con la pioglitazona, la rosiglitazona incrementa significativamente el riesgo de infarto de miocardio (HR: 1,17; IC del 95 %: 1,04-1,32), de insuficiencia cardíaca (HR: 1,18; IC del 95 %: 1,02-1,36) y de mortalidad total (HR: 1,13; IC del 95 %: 1,08-1,20).

En un metanálisis<sup>15</sup> se analizaron unos 27 000 pacientes y 2370 eventos vasculares de cuatro ensayos (ACCORD, ADVANCE, VADT y UKPDS). El control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9 % (HR: 0,91; IC del 95 %: 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15 % en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,76-0,94). No se objetivó disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular. El grupo de tratamiento intensivo presentó un mayor

**Tabla 1.** Comparación de resultados de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Resultado primario compuesto*	0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,88 (0,74-1,05)
Mortalidad	1,22 (1,01-1,46)	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)

\* Eventos cardiovasculares adversos mayores.

porcentaje de episodios de hipoglucemia (HR: 2,48; IC del 95 %: 1,91- 3,21). En otro metanálisis<sup>16</sup>, que incluye a más de 33 000 pacientes de cinco estudios (UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE y VADT), se identificó un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular (el 15 %; IC del 95 %: 0,77-0,93) e infarto de miocardio no fatal (el 17 %; IC del 95 %: 0,75-0,93), sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total.

El UKPDS demostró, en la fase de intervención, una reducción del 16 % de complicaciones cardiovasculares, pero sin significación estadística ( $p = 0,052$ ) salvo en el caso de los obesos tratados con metformina, en los cuales la reducción fue mayor y significativa. Una nueva publicación del estudio UKPDS (UKPDS *post-trial*)<sup>17</sup> muestra que, 10 años después de finalizar el ensayo, los pacientes con DM que recibieron tratamiento intensivo en el momento del diagnóstico siguen presentando menos complicaciones (reducción del 15-33 % de infarto de miocardio;  $p < 0,05$ ) e incluso menos mortalidad (el 13-27 % de menor mortalidad por todas las causas;  $p < 0,05$ ) que el grupo de tratamiento convencional, a pesar de que los valores de HbA<sub>1c</sub> se igualaron en los dos grupos al finalizar el estudio (tabla 2). Por ello, se ha acuñado el término *legacy effect* o «efecto memoria» que el buen control precoz tiene. Esto apoyaría el beneficio de un diagnóstico precoz para permitir un tratamiento lo más pronto posible.

**Tabla 2.** Resultados en el UKPDS *post-trial*

	UKPDS <i>post-trial</i>
Resultado primario	SI: 0,91 (0,83-0,99) M: 0,79 (0,66-0,95)
Mortalidad	SI: 0,87 (0,79-0,96) M: 0,73 (0,59-0,89)

M: grupo de metformina; SI: grupo de sulfonilureas-insulina.

## ÚLTIMOS ESTUDIOS EN EFICACIA Y SEGURIDAD

Desde 2008, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) exigen estudios de seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos hipoglucemiantes. Si bien se centran en pacientes de riesgo alto, los criterios de selección difieren en cada uno de los estudios. Los principales estudios fueron SAVOR-TIMI<sup>18</sup> (saxagliptina), TECOS<sup>19</sup> (sitagliptina), ELIXA<sup>20</sup> (lixisenatida), EXAMINE<sup>21</sup> (alogliptina), EMPAREG-OUTCOME<sup>22</sup> (empagliflozina), LEADER<sup>23</sup> (liraglutida) y SUSTAIN-6<sup>24</sup> (semaglutida). Todos en pacientes con DM2, frente a placebo, y teniendo como objetivo principal el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (los estu-

dios TECOS y ELIXA incluyen, además, angina inestable). La edad, la HbA<sub>1c</sub> basal y el índice de masa corporal medios variaron entre los estudios. Los porcentajes de las medicaciones (hipoglucemiantes y de prevención cardiovascular) concomitantes también variaron. Más recientemente, se han publicado los estudios CANVAS<sup>25</sup> (canagliflozina), EXSCEL (exenatida)<sup>26</sup>, DEVOTE (degludec)<sup>27</sup> y ACE (acarbosa)<sup>28</sup>.

En los estudios SAVOR-TIMI, TECOS, ELIXA Y EXAMINE, los resultados del grupo intervención no difieren del grupo control (placebo), lo que confirma la no inferioridad de los nuevos tratamientos en seguridad cardiovascular (tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación de resultados (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4)

	SAVOR-TIMI	EXAMINE	TECOS
Fármaco	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina
N	18 206	5380	14 724
Compuesto MACE	1,0 (0,89-1,12)	0,96	0,98 (0,89-1,08)
Muerte cardiovascular	1,03 (0,87-1,22)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)
Infarto agudo de miocardio	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (0,81-1,11)
Ictus	1,11 (0,88-1,39)	0,91 (0,55-1,50)	0,97 (0,79-1,19)
Hospitalización por AI	1,19 (0,89-1,60)	0,90 (0,60-1,37)	0,90 (0,70-1,16)
Hospitalización por IC	1,27 (1,07-1,51)	1,19 (0,90-1,58)	1,00 (0,83-1,20)

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Respecto a hospitalización por angina inestable, el TECOS lo incluye como objetivo primario y el SAVOR-TIMI y el EXAMINE como objetivo secundario. Respecto a hospitalización por insuficiencia cardíaca, los resultados de EXAMINE y TECOS no difieren entre los grupos, pero en el SAVOR-TIMI se encuentra un incremento significativo del 27 %, independiente de la edad y confirmado en un posterior estudio de eficacia y seguridad en ancianos.

No se objetivaron más hipoglucemias graves en el grupo intervención del SAVOR-TIMI. Sí se observaron más pancreatitis agudas en los tres estudios. Finalmente, tampoco se hallaron diferencias en los tres estudios en relación con la función renal.

En hospitalización por insuficiencia cardíaca se constató en el SAVOR-TIMI un aumento estadísticamente significativo.

Respecto al objetivo primario de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), el ELIXA (que incluye la angina inestable) no mostró diferencias entre ambos grupos. En cambio, los estudios LEADER y SUSTAIN-6 sí presentaron una reducción del riesgo del 13 y del 26 %, respectivamente. El EXSCEL mostró una reducción del 9 %, pero no alcanzó la significación estadística (tabla 4).

En este grupo de fármacos, otros datos de interés son la reducción en el LEADER del 22 % de muerte cardiovascular, la reducción en el SUSTAIN-6 del 39 % del ictus no fatal y las reducciones en el LEADER y EXSCEL de las muertes por cualquier causa del 15 y del 14 %, respectivamente.

Un metanálisis<sup>29</sup> muestra que las terapias basadas en incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP1]) no incrementan el riesgo de MACE (dejando claro que la liraglutida lo reduce). Otro metanálisis<sup>30</sup> sobre eficacia cardiovascular de los arGLP1 evidencia reducciones significativas en mortalidad por cualquier causa (HR: 0,88; IC del 95 %: 0,79-0,97), mortalidad cardiovascular (HR: 0,84; IC del 95 %: 0,74-0,96) e infarto de miocardio (HR: 0,90; IC del 95 %: 0,80-1,00). No se observa beneficio en ictus (HR: 0,89; IC del 95 %: 0,76-1,04) ni en insuficiencia cardíaca (HR: 0,92; IC del 95 %: 0,81-1,06). No analiza la seguridad cardiovascular.

En el EMPA-REG OUTCOME se observa no solo no inferioridad frente a placebo, sino también superioridad en el resultado compuesto principal. Además, se constata una reducción en la incidencia de muerte cardiovascular, de hospitalización por angina inestable y de hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el CANVAS se vio también una reducción en el objetivo principal compuesto MACE y en hospitalización por angina inestable (tabla 5).

**Tabla 5.** Comparación de resultados (inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2)

	EMPA-REG	CANVAS
Fármaco	Empagliflozina	Canagliflozina
N	7000	3900
Compuesto MACE	<b>0,86 (0,74-0,99)</b>	<b>0,86 (0,75-0,97)</b>
Muerte cardiovascular	<b>0,62 (0,49-0,77)</b>	0,87 (0,72-1,06)
Infarto agudo de miocardio	0,87 (0,70-1,09)	0,85 (0,69-1,05)
Ictus	1,24 (0,92-1,67)	0,90 (0,71-1,15)
Hospitalización por AI	<b>0,65 (0,50-0,85)</b>	<b>0,67 (0,52-0,87)</b>
Hospitalización por IC	<b>0,68 (0,57-0,82)</b>	0,87 (0,74-1,01)

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Un metanálisis<sup>31</sup> reciente observa que en conjunto los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,70; IC del 95 %: 0,59-0,83), la mortalidad cardiovascular (HR: 0,43; IC del 95 %: 0,36-0,53) y la tasa de infartos de miocardio (HR: 0,77; IC del 95 %: 0,63-0,94), pero no de ictus (HR: 1,09; IC del 95 %: 0,86-1,38).

Otros estudios recientes que cabe mencionar son el DEVOTE<sup>27</sup> (insulina degludec) y el ACE<sup>28</sup> (acarbose). En ninguno de los dos estudios se observa una reducción significativa del objetivo primario compuesto MACE.

En el DEVOTE, la degludec fue no inferior a la glargina (100 UI), con una reducción no significativa del compuesto (HR: 0,91; IC del 95 %: 0,78-1,06); asimismo, mostró reducción de hipoglucemias graves, relacionadas con mayor mortalidad (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,60-0,89). El ACE mostró una reducción no significativa tanto del objetivo compuesto (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,86-1,11) como de la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,81-1,19) (tabla 6).

**Tabla 4.** Comparación de resultados (agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1)

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL
Fármaco	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatida
N	6076	9340	3299	14 000
Compuesto MACE	1,02 (0,89-1,17)	<b>0,87 (0,78-0,97)</b>	<b>0,74 (0,58-0,95)</b>	0,91 (0,83-1,00)
Muerte cardiovascular	0,98 (0,81-1,11)	<b>0,78 (0,66-0,93)</b>	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)
Infarto de miocardio no fatal	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,95 (0,84-1,09)
Ictus no fatal	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	<b>0,61 (0,38-0,99)</b>	0,86 (0,7-1,07)
Hospitalización por AI	1,11 (0,47-2,62)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)	0,94 (0,78-1,13)
Hospitalización por IC	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	<b>0,86 (0,77-0,97)</b>

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca.

**Tabla 6.** Otros grupos de fármacos

	DEVOTE	ACE
Fármaco	Insulina degludec	Acarbosa
N	7637	6522
Compuesto MACE	0,91 (0,78-1,06)	0,98 (0,86-1,11)
Muerte cardiovascular	0,96 (0,76-1,21)	0,89 (0,71-1,11)
Infarto agudo de miocardio	0,85 (0,68-1,06)	1,12 (0,87-1,46)
Ictus	0,90 (0,65-1,23)	0,97 (0,70-1,33)
Hospitalización por AI	–	1,02 (0,82-1,26)
Hospitalización por IC	–	0,89 (0,63-1,24)

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

## CONCLUSIONES

En conjunto, la línea de investigación sobre complicaciones macrovasculares mediante el control glucémico intensivo ha tenido sus luces y sombras. Los diseños de los ensayos clínicos aleatorizados son muy heterogéneos: pacientes con DM1 o con DM2, poblaciones con diagnóstico reciente o con muchos años de evolución, frente a placebo o frente a otros fármacos, en prevención primaria, en pacientes de riesgo alto o con un porcentaje muy alto de pacientes con episodios cardiovasculares, que buscan resultados en eficacia o en seguridad (no inferioridad), etc.

El UKPDS traza un camino centrado en lograr la reducción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 disminuyendo la HbA<sub>1c</sub>. Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT muestran que una excesiva intensificación puede ser perjudicial.

Ante la aparición de nuevos fármacos, se les exige que sobre todo demuestren ser seguros en lo cardiovascular. En el grupo de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 se observa una clara seguridad cardiovascular, aunque aparece un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el SAVOR-TIMI. En el grupo de los iSGLT2, tanto el EMPA-REG como el CANVAS muestran claras reducciones de la morbimortalidad cardiovascular (con unos datos añadidos muy interesantes sobre hospitalización por insuficiencia cardíaca). Y en el grupo de los arGLP1, los estudios LEADER y SUSTAIN-6 concluyen claras reducciones del objetivo primario compuesto, de muerte cardiovascular (LEADER), de ictus (SUSTAIN-6) y, secundariamente, de las muertes por cualquier causa (LEADER y EXSCCEL).

Además, los iSGLT2 y arGLP1 evidencian efectos nefroprotectores: los estudios LEADER y CANVAS redujeron el objetivo compuesto renal (HR: 0,78 [IC del 95 %: 0,67-0,92] y HR: 0,60 [IC del 95 %: 0,47-0,77], respectivamente) y los estudios EMPA-REG y SUSTAIN-6 disminuyeron la aparición o deterioro de nefropatía (HR: 0,61 [IC del 95 %: 0,53-0,70] y HR: 0,64 [IC del 95 %: 0,46-0,88], respectivamente).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999;138: 346-452.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
5. Abraira C, Colwell JA, Nuttall F, Sawin C, Jhonsson Nael N, Comstock L. Veterans Administration Cooperative Study on glycemic control and complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1113-23.
6. Malmberg K; DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314: 1512-5.
7. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
8. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298-307.
9. Gernstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB; the Action to Control Cardiovascular Risk in

- Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M; the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
  11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
  12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.; the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
  13. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008;155:712-7.
  14. Chen X, Yang L, Zhai SD. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:4301-6.
  15. 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.
  16. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
  17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
  18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
  19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
  20. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
  21. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
  22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
  23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
  24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
  25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
  26. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
  27. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.
  28. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-86.
  29. Mannucci E, Monami M. Cardiovascular safety of incretin-based therapies in type 2 diabetes: systematic review of integrated analyses and randomized controlled trials. *Adv Ther* 2017;34:1-40.
  30. Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;240:414-21.
  31. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017;54:19-36.