

Seguridad cardiovascular de los tratamientos antidiabéticos

Manuel Montero Pérez-Barquero

Departamento de Medicina Interna. IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba

La diabetes mellitus (DM) afecta a 26 millones de personas en EE. UU., el 8,3 % de la población, y es la séptima causa de muerte. La mayoría de las muertes en estos pacientes (> 65 %) se debe a enfermedades cardiovasculares, y el total del coste total de la DM en EE. UU. se estima en unos 174 millones de dólares por año.

Debido a la significativa morbilidad y mortalidad de la DM y su relación con las complicaciones micro y macrovasculares, es crucial prescribir en esta enfermedad un adecuado tratamiento.

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Durante los pasados años, ha aparecido un significativo aumento de nuevos tratamientos para la DM tipo 2 (DM2). El objetivo de este trabajo es revisar los efectos cardiovasculares y la seguridad de los tratamientos antidiabéticos, del que hemos excluido a la insulina.

Aunque el objetivo de tratamiento en nuestros pacientes diabéticos parece estar enfocado a obtener una glucemia y una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en valores óptimos, el objetivo último debería ser reducir la mortalidad y el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Como la medicina basada en la evidencia nos enseña, nuestro objetivo no debería reducirse simplemente a mirar las cifras de laboratorio, sino más bien considerar los posibles eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio fatal y no fatal) y todas las causas de muerte.

Recientes ensayos clínicos han cambiado drásticamente los objetivos del tratamiento de la DM2 revelando que reduciendo la HbA_{1c} por debajo del 7 % no necesariamente se consigue un beneficio cardiovascular y que un muy estricto control puede, en realidad, incrementar la mortalidad^{1,2}.

Ya que la respuesta para reducir la enfermedad cardiovascular no puede estar ligada al estricto control de la glucosa, nosotros revisaremos otras características de los agentes

antidiabéticos que pueden ayudar a definir unos perfiles de pacientes además del control de la glucosa.

En aras de la brevedad, obviaremos el mecanismo de acción de los diferentes fármacos y nos sumergiremos en los aspectos de la seguridad cardiovascular.

BIGUANIDAS (METFORMINA)

La metformina mejora varios factores de riesgo cardiovascular, ya que estimula la oxidación de los ácidos grasos, disminuye el colesterol y los triglicéridos y previene la ganancia de peso.

Un metaanálisis de 40 ensayos clínicos mostró un 26 % de reducción del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular al comparar la metformina con otros antidiabéticos orales o placebo³.

En pacientes con DM y persistente enfermedad cardiovascular, hay una más baja mortalidad en pacientes en tratamiento con metformina frente a sulfonilureas. Un estudio realizado en Dinamarca ($n = 107\,806$) se asoció a una reducción del 19-40 % de la mortalidad por todas las causas y por causa cardiovascular al comparar metformina con sulfonilureas en monoterapia⁴.

SULFONILUREAS

Hay datos conflictivos sobre si existen diferencias entre las diversas sulfonilureas y los efectos cardiovasculares. Comparando la glipizida, la glimepirida y la gliburida, no había diferencias en la mortalidad en un análisis retrospectivo ($n = 11\,141$)⁵.

En cuanto a la mortalidad en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, no hubo diferencias entre glimepirida, glipizida, gliburida, gliclazida o tolbutamida⁶.

Entre los pacientes con enfermedad coronaria previa, la gliburida y la glipizida incrementaron el riesgo de mortalidad⁷.

En comparación con la metformina, como hemos comentado anteriormente, se encontró un aumento del riesgo de muerte del 59-68 %. Otro problema que se ha de considerar es el tema de las hipoglucemias.

Cuidadosas consideraciones se deberían dar para prescribir sulfonilureas en pacientes con enfermedad cardiovascular existente. Son necesarios ensayos clínicos para conocer el beneficio o perjuicio cardiovascular del tratamiento a largo plazo con sulfonilureas en estos pacientes.

TIAZOLIDINEDIONAS

Este tipo de fármacos ha demostrado que reduce los triglicéridos entre un 15 y un 39 %, y aumenta el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad un 16-23 %.

Pero es necesario diferenciar entre la pioglitazona y la rosiglitazona.

En el estudio PROACTIVE ($n = 5238$), en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular conocida, la pioglitazona frente a placebo redujo un 16 % de forma significativa el objetivo secundario (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio e ictus)⁸.

La rosiglitazona, desafortunadamente, no ha tenido los mismos resultados. En un metaanálisis de 42 ensayos clínicos se observó que la rosiglitazona estuvo asociada con riesgo de infarto de miocardio⁹.

Actualmente la pioglitazona es la única aprobada por la Food and Drug Administration.

A raíz de los hallazgos con la rosiglitazona, las agencias evaluadoras exigen una valoración exhaustiva del perfil de seguridad cardiovascular de los nuevos tratamientos antidiabéticos. Así, se ha puesto en marcha un proyecto que recoge los estudios de seguridad.

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA

La acarbosa, la voglibosa y el miglitol son una clase de antidiabéticos orales cuya diana es la hiperglucemia posprandial. De ellos, la acarbosa ha sido el más estudiado. Y, a pesar de su relativa modesta reducción de HbA_{1c} , existe evidencia de su efecto protector cardiovascular. El estudio ACE ($n = 7500$) trata de dilucidar si la acarbosa frente al placebo tiene un significativo efecto en la prevención cardiovascular¹⁰.

TERAPIAS BASADAS EN INCRETINAS

Uno de los nuevos fármacos de la DM incluye las terapias basadas en incretinas, de las cuales hay dos categorías: péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1)

La exenatida, la liraglutida, la lixisenatida, la albiglutida y la dulaglutida, que se usan por vía inyectable, tienen efectos multifactoriales que parecen asociarse con una mejora en el perfil cardiovascular, independientemente del control de la glucemia, ya que mejoran la función endotelial.

En un análisis retrospectivo de 400 000 pacientes tratados con exenatida frente a otras terapias, se encontró que los pacientes tratados con exenatida tenían menos eventos cardiovasculares (*hazard ratio* [HR]: 0,81) y menor proporción de hospitalizaciones de causa cardiovascular (HR: 0,88)¹¹.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Los inhibidores de la DPP-4 disponibles en nuestro país incluyen la sitagliptina, la saxagliptina, la linagliptina y la vildagliptina. Se administran por vía oral, disminuyen la HbA_{1c} aproximadamente un 0,5-1 %, mejoran el perfil lipídico y reducen la presión arterial.

En el estudio SAVOR-TIMI 53, ensayo clínico de seguridad de la saxagliptina en 16 492 pacientes con DM2 y antecedentes de eventos cardiovasculares o con riesgo de sufrirlos, se comparó de forma aleatoria la saxagliptina con placebo durante un seguimiento de 2,1 años. Fue neutro para la tasa de episodios isquémicos, pero hubo un aumento en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca¹².

El estudio EXAMINE evaluó los resultados clínicos cardiovasculares con alogliptina comparada con placebo en pacientes con DM2 que recientemente habían sufrido un síndrome coronario agudo. Se asignó aleatoriamente un total de 5380 pacientes con una mediana de seguimiento de 18 meses, y concluyó que las tasas de mayores eventos adversos cardiovasculares (MACE) no aumentaron con el uso de alogliptina (HR: 0,96; $p < 0,001$ para no inferioridad)¹³.

En el estudio TECOS, sobre el efecto de la sitagliptina en los resultados cardiovasculares en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular, se asignaron aleatoriamente 14 671 pacientes a sitagliptina o placebo durante un seguimiento de tres años. La sitagliptina no incrementó el riesgo de MACE ni las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca¹⁴.

Un metaanálisis con 17 446 pacientes, de los que 9599 recibieron vildagliptina, informó de que MACE ocurrieron en 83 pacientes (0,86 %) con vildagliptina frente a 85 (1,2 %) de los comparadores (HR: 0,82; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,61-1,11). Este metaanálisis indica que la vildagliptina no estuvo asociada con un incremento del riesgo de MACE¹⁵.

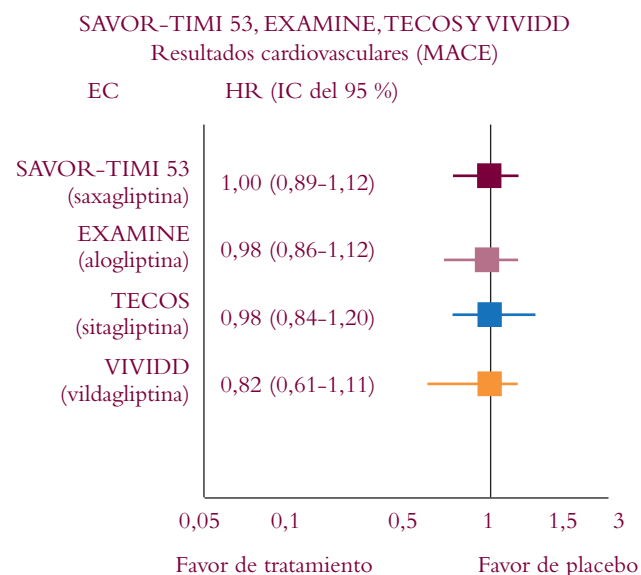
El estudio VIVID, con vildagliptina en pacientes con DM2 y disfunción ventricular izquierda, se ha presentado, pero no está publicado. Es un interesante ensayo clínico con pacientes con DM2 y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35 %) que precisaban tratamiento antidiabético. 128 pacientes fueron aleatorizados a recibir vildagliptina y 125 asignados a placebo. No se encontraron diferencias en los ingresos por insuficiencia cardíaca (el 18,0 frente al 17,6 %, respectivamente)¹⁶.

En la figura 1 se muestra el riesgo de MACE de los inhibidores de la DPP-4 comentados. Y en la figura 2 se recoge el riesgo de hospitalizaciones de los inhibidores de la DPP-4 comentados.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (ISGLT2)

Muy recientemente, ha aparecido un nuevo antidiabético: los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina), que reducen la reabsorción de la glucosa aumentando la cantidad eliminada de esta por la orina.

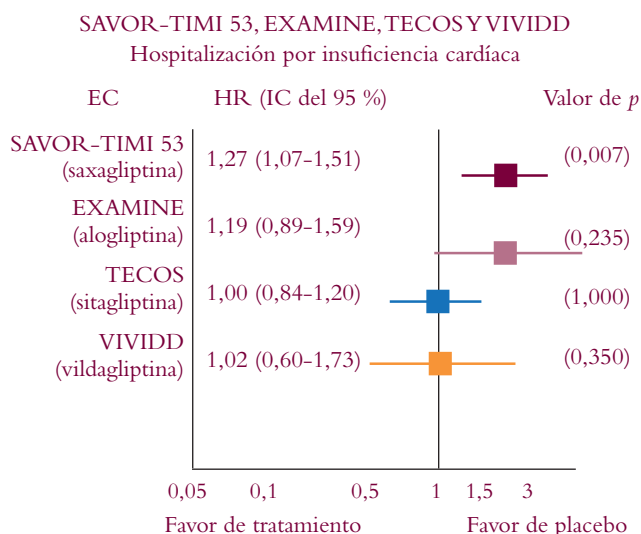
Figura 1. Resultados cardiovasculares (mayores eventos adversos cardiovasculares [MACE]) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4



Construida con los datos de los estudios indicados¹²⁻¹⁵.

EC: ensayo clínico; HR; *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Figura 2. Hospitalización por insuficiencia cardíaca e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4



Adaptada de la presentación de Van de Werf F Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. Londres. Septiembre de 2015.

EC: ensayo clínico; HR; *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

La empagliflozina comparada con placebo tiene una menor proporción de MACE (0,84; IC del 95 %: 0,74-0,95)¹⁷.

La dapagliflozina reduce el riesgo de ingresos por insuficiencia cardíaca (0,36; IC del 95 %: 0,16-0,84)¹⁸.

CONCLUSIONES

En el momento de elegir un determinado tratamiento para los pacientes diabéticos, es importante evaluar el perfil clínico y los factores de riesgo cardiovascular de nuestros pacientes.

Es importante tener en cuenta que la DM no se puede controlar bien sin modificaciones del estilo de vida, incluyendo una dieta adecuada y el ejercicio. La DM es una enfermedad crónica que requiere un enfoque multidisciplinar para optimizar la glucemia, la presión arterial y el control de los lípidos.

Con el fin de lograr un tratamiento óptimo en cada paciente, hay que tener en cuenta los efectos secundarios de cada medicamento y considerar los factores de riesgo cardiovascular y el perfil clínico de los pacientes diabéticos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ha habido colaboraciones científicas con Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi y Servier.