

Seguridad cardiovascular y agonistas de los receptores del GLP-1

Josep Franch Nadal

Médico de familia. Centro de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona

Cuando un médico prescribe un tratamiento, sin ninguna duda su intención es ayudar al paciente curando o mejorando la enfermedad que padece; pero la administración de un fármaco puede producir efectos negativos (llamados indeseables, adversos, yatrogénicos, etc.). Por tanto, siempre que se prescribe una medicación deben valorarse los potenciales efectos beneficiosos y los riesgos que implica. En el caso de la diabetes, los fármacos antidiabéticos no solo deben reducir la glucemia, sino que además deben intentar tener efectos beneficiosos sobre los otros factores de riesgo (presión arterial, dislipemia, peso, etc.), pero sobre todo no deben presentar efectos negativos (hipoglucemias, riesgo cardiovascular [CV], neoplasias, etc.).

Uno de los grandes temas que en los últimos años ha generado un gran interés es la seguridad CV de los fármacos, puesto que algunos estudios han mostrado que los pacientes sometidos a un determinado fármaco¹⁻³ o a un control muy estricto⁴ presentaban una mayor incidencia de eventos CV adversos, que en ocasiones han motivado incluso la práctica retirada del producto, como en el caso de la rosiglitazona⁵.

Esto ha hecho que las agencias reguladoras que deben aprobar el uso de los fármacos, como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), se hayan preocupado mucho por este tema.

Desde julio de 2008, la FDA solicita para los nuevos fármacos antidiabéticos que desarrollen estudios que incluyan observación de mortalidad CV, infarto de miocardio y accidente vasculocerebral, además de otros aconsejables como hospitalización por síndrome coronario agudo o necesidad urgente de revascularización o descompensaciones de la insuficiencia cardíaca. Además, solicita otros criterios, como la duración al menos de dos años de los estudios y la inclusión de pacientes con alto riesgo CV.

En la práctica, se revisan todos los ensayos clínicos realizados con el nuevo fármaco y se estima la incidencia de los eventos

CV adversos (llamémosle A) y se compara con la incidencia de eventos de los fármacos que ya están autorizados (llamémosle B). Se divide A entre B y así se calcula el riesgo relativo (RR) estimado (supongamos que puede ser de 1, es decir, mismo número de efectos con ambas posibilidades). Posteriormente, en función del tamaño de las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos, se calcula el intervalo de confianza (IC) y se toma como referencia el límite superior de este IC:

- Si el límite superior del IC del 95 % del RR es **< 1,3**, se considera **acceptable**.
- Si el límite superior del IC del 95 % del RR es **> 1,8**, se considera **no acceptable**.
- Si el límite superior del IC del 95 % del RR es **1,3-1,8**, se **precisan estudios específicos** para demostrar la seguridad CV.

En la figura 1 se muestran cinco posibilidades y la decisión que tomaría la FDA⁶.

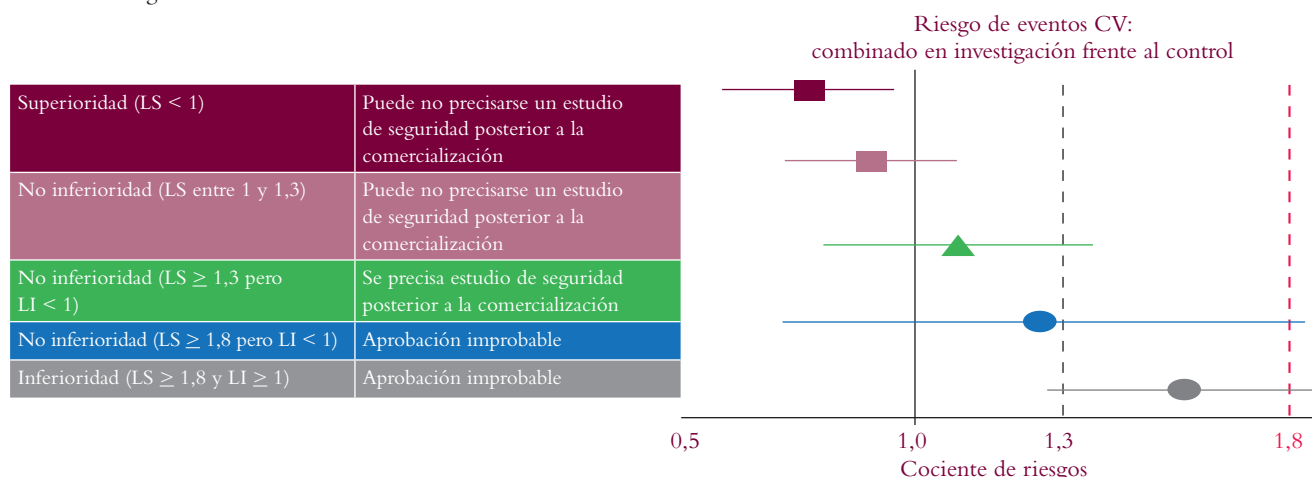
Sin embargo, es importante tener en cuenta dos aspectos fundamentales:

- Seguridad CV es totalmente distinto de reducción de la enfermedad CV. Seguridad demuestra que no se aumenta el riesgo, pero no implica que se reduzca.
- El hecho de no demostrar superioridad en la protección CV no invalida los efectos beneficiosos a largo plazo sobre el desarrollo de arteriosclerosis.

EL ESTUDIO ELIXA

En este contexto surge el estudio ELIXA^{7,8}, que pretende demostrar la no inferioridad de la lixisenatida (agonista receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 [GLP-1]) con respecto a placebo en el tema de la seguridad CV. Se trata de un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo y dirigido por eventos. En el estudio se incluyeron 6068 personas con diabetes mellitus tipo 2 y un síndrome coronario agudo en los últimos 180 días reclutados en 49 países diferentes.

Figura 1. Cinco situaciones supuestas en los estudios de seguridad cardiovascular con consecuencias regulatorias de aprobación por la Food and Drug Administration



LI: límite inferior del intervalo de confianza al 95 %, LS: límite superior del intervalo de confianza al 95 %.

FDA Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>, Diciembre del 2008 (Fecha de consulta: julio 2015).

Lo que se definía como síndrome coronario agudo podía ser un infarto agudo de miocardio o angina inestable. Se aleatorizaron los participantes a 10 µg/día de lixisenatida antes del desayuno, aumentando a 20 µg/día si había buena tolerancia. El ensayo duró 176 semanas hasta que se alcanzaron un mínimo de 844 eventos, lo que proporcionaba suficiente potencia para cumplir con el objetivo del estudio. Se midió el tiempo hasta la primera aparición de cualquiera de los eventos clínicos, adjudicados positivamente por un comité independiente, de forma ciega. El evento principal del estudio fue un combinado de muerte CV, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal u hospitalización por angina inestable. Secundariamente, también se midió la hospitalización por insuficiencia cardíaca o por procedimientos de revascularización coronaria. Asimismo, se valoró el porcentaje de cambio en la tasa albúmina/creatinina en orina a las 108 semanas. Además, se recogieron todos los acontecimientos adversos como hipoglucemias, pancreatitis, cualquier tipo de neoplasia (en especial la de páncreas) o las reacciones alérgicas asignadas por un comité independiente de forma ciega.

Respecto a las características basales, no hubo diferencias significativas ni clínicamente relevantes en ambos grupos del ensayo. Los tratamientos accesorios también fueron similares en ambos grupos.

Centrándonos en el objetivo principal del estudio, el riesgo (*hazard ratio* [HR]) de desarrollar el evento principal del estudio fue de 1,02 (IC del 95 %: 0,89–1,17), por lo que se observó que la lixisenatida es segura desde el punto de vista CV (figura 2).

Después de los resultados del estudio SAVOR-TIMI⁹, otro de los datos más esperados fue el efecto de la lixisenatida sobre el ingreso hospitalario por descompensación de la insuficiencia cardíaca. Se observó que los pacientes que ingresaron en el estudio con insuficiencia cardíaca se comportaron de manera distinta de aquellos que no presentaban esa condición. En ambos casos la aleatorización a la lixisenatida se asoció a un efecto neutro (HR de 0,96; IC del 95 %: 0,75–1,23) (figura 3).

No hubo diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemias sintomáticas (el 16,6 % con lixisenatida frente al 15,2 % con placebo) ni con las hipoglucemias graves (el 0,5 % con lixisenatida frente al 0,8 % con placebo).

No hubo diferencias significativas en la aparición de pancreatitis ni del cáncer de páncreas.

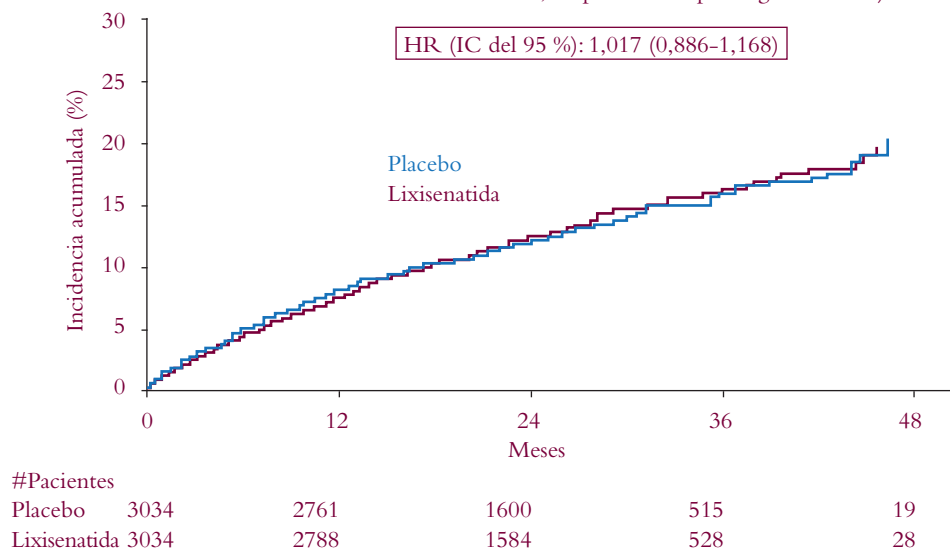
Tampoco se registraron diferencias significativas en la aparición de neoplasias. Hubo 3 casos de cáncer de páncreas en el grupo de la lixisenatida y 9 en el grupo placebo. Además, hubo 89 cánceres en el grupo de lixisenatida y 78 en el grupo placebo.

Por último, el 22 % de los participantes del grupo de la lixisenatida tuvo náuseas frente al 6 % del grupo placebo.

Pero es que el diseño del estudio era de seguridad, no de eficacia; es decir, idóneamente no hubiera tenido que existir ninguna diferencia en el control glucémico, ni de ningún otro factor de riesgo, para poder atribuir las diferencias en la incidencia de la enfermedad CV solo al fármaco. El

Figura 2. Comprobación de la seguridad cardiovascular mediante el objetivo principal del estudio⁸

Objetivo principal: tiempo hasta la primera aparición *endpoint* combinado principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal, hospitalización por angor inestable)



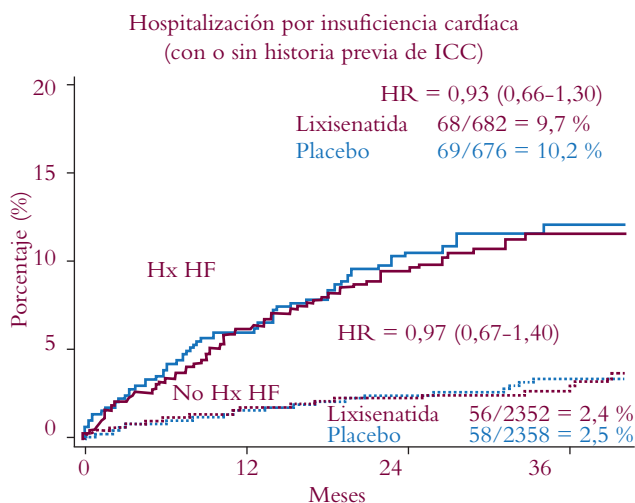
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

diseño del estudio permitía modificar los tratamientos para mantener unos niveles de glucemia similar en los dos grupos. Por tanto, no se puede extraer ninguna conclusión de estos últimos datos, sino que simplemente sirven para describir mejor a la población del estudio.

Uno de los temas que probablemente se han malinterpretado son los resultados de eficacia del fármaco. Los pacientes del grupo de la lixisenatida, con respecto al grupo

placebo (que también era un tratamiento activo contra la hiperglucemia), han presentado una reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) superior en solo 0,27 puntos (IC del 95 %: 0,22-0,32), han perdido una media de 0,7 kg (IC del 95 %: 0,5-0,9), tuvieron un descenso de la presión arterial de 0,8 mmHg (IC del 95 %: 0,3-1,3) y un aumento de la frecuencia cardíaca de 0,4 latidos/min (IC del 95 %: 0,1-0,6). El cociente albúmina/creatinina a los 24 meses en el grupo de la lixisenatida era de 11,9 y en el grupo placebo de 13,4 ($p < 0,01$).

Figura 3. Hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca⁸



HF: insuficiencia cardíaca; HR: hazard ratio; Hx: historia; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Las principales conclusiones que podríamos obtener de este estudio son:

- El ELIXA es el primer estudio de seguridad CV a largo plazo de un agonista del receptor del GLP-1. Incluye a más de 6000 adultos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo CV alto.
- La lixisenatida es el agonista del receptor del GLP-1 que ha demostrado seguridad CV a largo plazo.
- La lixisenatida cumplió el criterio preespecificado de la *no inferioridad* frente a placebo de muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y hospitalización por angina inestable con una HR de 1,017 (IC del 95 %: 0,886-1,168).
- No se observó un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca, pancreatitis, cáncer pancreático o hipoglucemias sintomáticas graves.
- No se observó un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con una HR de 0,96 (IC del 95 %: 0,75-1,23).

CONCLUSIONES

Por tanto, los profesionales que atendemos a personas con diabetes nos podemos felicitar de los resultados de

este estudio, pues nos ha demostrado que una de las herramientas que estamos empezando a utilizar para controlar la diabetes mellitus tipo 2 es cardiovascularmente segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patorno E, Patrick AR, Garry EM, Schneeweiss S, Gillet VG, Bartels DB, et al. Observational studies of the association between glucose-lowering medications and cardiovascular outcomes: addressing methodological limitations. *Diabetologia* 2014;57(11):2237-50.
2. Seong JM, Choi NK, Shin JY, Chang Y, Kim YJ, Lee J, et al. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One* 2015;0(5):e0124287.
3. Younk LM, Lamos EM, Davis SN. The cardiovascular effects of insulin. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(7):955-66.
4. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364(9):818-28.
5. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170(14):1191-201.
6. Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S101-6.
7. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al.; ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J* 2015;169:631-8.
8. Resultados del Congreso de la American Diabetes Association del 8 de junio de 2015. Disponible en: URL: <http://professional.diabetes.org/webcasts.aspx>. Último acceso: julio de 2015.
9. 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(14):1317-26.