



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



EDITORIAL

Seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos para la diabetes tipo 2

Cardiovascular safety of new type 2 diabetes drugs

La aparición de los nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha supuesto un cambio importante en la actitud terapéutica ante esta enfermedad^{1,2}.

El abordaje terapéutico de la diabetes, tras la comercialización de algunos fármacos, ha sufrido en los últimos años diferentes vicisitudes, que pusieron en alerta a las autoridades sanitarias responsables de su evaluación. A nadie se le debe olvidar la polémica con la rosiglitazona, su retirada de la prescripción y comercialización y su situación actual con una posible reintroducción en el mercado. Hay otros ejemplos en la esfera cardiovascular que nos hacen reflexionar, como la cerivastatina retirada tras su comercialización, o el torcetrapib, fármaco para el incremento de las partículas HDL que no llegó a comercializarse, o la posición actual de degludec por parte de la Food and Drug Administration. Todas estas situaciones han supuesto un reto para las autoridades y un cuestionamiento claro en cuanto a la regulación de los fármacos para su puesta en circulación y posibilidades de prescripción.

En este número de la revista, Masmiquel³ hace una amplia y adecuada revisión sobre la seguridad cardiovascular de los diferentes fármacos (excluyendo las insulinas) utilizados para el tratamiento de la DM2.

En diciembre de 2008 la Food and Drug Administration edita una guía⁴ realizando una serie de recomendaciones de obligado cumplimiento para todos los fármacos nuevos para el tratamiento de la DM2, de forma que los patrocinadores de estos fármacos deben demostrar que la terapia no se traducirá en un incremento inaceptable del riesgo cardiovascular, con especial hincapié en determinadas poblaciones como pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares, pacientes ancianos y pacientes con algún grado de insuficiencia renal; debido a que son poblaciones que no se suelen incluir en los ensayos y en cambio sí son tributarias de recibir este tipo de fármacos. Además modifica y establece un periodo mínimo de seguimiento de los pacientes (hasta ese momento solían ser series de 3-6 meses) durante un tiempo mínimo de 2 años y establece 3 segmentos de

seguridad para un intervalo de confianza del 95% de los ensayos: superior a 1,8; entre 1,3 y 1,8; e inferior a 1,3, proponiendo al patrocinador la obligatoriedad o no de realizar nuevos ensayos clínicos.

La entrada en vigor de esta regulación ha llevado a que todos los fármacos que han solicitado su comercialización posteriormente se hayan visto obligados a presentar estos ensayos, estando en principio exentos los comercializados previamente, aunque algunos, como sitagliptina y vildagliptina, sí lo han realizado desarrollando distintos estudios.

En el año 2013, Monami et al.⁵ presentaron un metaanálisis de 70 ensayos con 41.959 pacientes con un seguimiento medio de 44 semanas que concluye que el tratamiento con inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente el infarto de miocardio) y todas las causas de mortalidad en los pacientes con DM2. En la misma línea se pronuncian Sheen⁶ y Nauck⁷.

En la actualidad existen diferentes estudios de seguridad cardiovascular, sobre todo en los fármacos de la vía incretina. Podemos destacar en la vía de los péptidos similares al glucagón-1 el EXCELS con exenatide, LEADER con liraglutide, ELISA con lixasenatide y REWIND con dulaglutide y en la vía de los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 el TECOS con sitagliptina, EXAMINE con alogliptina, SAVOR con saxagliptina, CAROLINA con linagliptina; y existe además un ensayo con vildagliptina en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca congestiva y función ventricular izquierda.

Para dapaglifozina (un inhibidor de los cotransportadores sodio-glucosa del riñón) se realizó un metaanálisis⁸ de eventos cardiovasculares en el programa de desarrollo clínico, concluyendo que no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular.

Estos nuevos condicionamientos colocan a los distintos fármacos para el tratamiento de la DM2 en una situación exigente, pero a la vez de garantía, para los profesionales médicos que los deben prescribir, ya que otorga unos niveles de seguridad no existentes hasta este momento y aseguran

un uso correcto en las distintas poblaciones de diabéticos para las que va dirigido.

A la vista de los datos disponibles actualmente, y con la nueva reglamentación del año 2008, se puede deducir que los fármacos aprobados para su comercialización pueden considerarse seguros desde el punto de vista cardiovascular. Por otra parte, los estudios en marcha deben aportar nueva información que corroboren, o no, la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes.

Bibliografía

1. Mancera-Romero J, Hormigo-Pozo A, Fernández-Arquero J, Baca-Osorio A, Aparicio-Cervantes MJ, Muñoz-González L. Utilización de fármacos hipoglucemiantes en el ámbito de la atención primaria de Málaga durante los años 2008-2012. *Semergen*. 2014;40:4-11.
2. Turner LW, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Caleb Alexander G. Ambulatory treatment of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1997-2012. *Diabetes Care*. 2013. Pendiente de publicación.
3. Masmiqúel L. Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: situación actual. *Semergen*. 2014;40:79-87.
4. Guidance for industry diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
5. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diab Obes Metab*. 2013;15: 112-20.
6. Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: From risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med*. 2013;125:7-20, doi: 10.3810/pgm.2013.05.2659 Review.
7. Nauck MA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013;36:2126-32, doi:10.2337/dc12-2504.
8. Ficha técnica de Forxiga® [acceso Feb 2014]. Disponible en: <http://emea.europa.eu/>

A. Hormigo Pozo y J. Mancera Romero*
Grupo de Trabajo Diabetes Semergen

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jmancerar@semergen.es
(J. Mancera Romero).