



AVANCES EN MEDICINA

Seguridad cardiovascular de los inhibidores DPP4

Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors

C. Escobar^{a,c,*} y J.A. División^{b,c}



CrossMark

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

^c Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN

Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067-2076.

Resumen

Introducción: Los antidiabéticos no solo han de demostrar que reducen eficazmente la HbA1c, sino también que son seguros desde un punto de vista cardiovascular.

Métodos: El estudio EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care; NCT00968708) analizó 5.380 pacientes con diabetes tipo 2 y un infarto agudo de miocardio o angina inestable reciente, la eficacia y la seguridad de alogliptina frente a placebo, añadidos al tratamiento antidiabético previo. Fue un ensayo clínico doble ciego, y de no inferioridad, cuyo objetivo primario fue la variable compuesta por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal. La variable compuesta extendida, además incluyó

mortalidad total, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización urgente debido a angina inestable y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Resultados: Tras un seguimiento medio de 533 días, la variable compuesta extendida ocurrió en el 16,0% de los pacientes asignados a alogliptina y en el 16,5% de los sujetos asignados a placebo (HR: 0,98; IC 95%: 0,86-1,12). Las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca ocurrieron en el 3,1 y en el 2,9% de los sujetos, respectivamente (HR: 1,07; IC 95%: 0,79-1,46). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la variable combinada de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Estos resultados fueron independientes de los niveles basales de BNP.

Conclusiones: Alogliptina no aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome coronario agudo reciente.

Discusión

Dado que la diabetes aumenta el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares, lo lógico era pensar que reducir la HbA1c hasta los niveles recomendados traería consigo una disminución de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, de una parte, en determinados pacientes, sobre todo aquellos más frágiles y con una evolución más larga de la enfermedad, el tratamiento intensivo de la hiperglucemia podría ser perjudicial¹, y de otra, determinados fármacos antidiabéticos podrían ser perjudiciales desde el punto de vista de seguridad cardiovascular. Así, en el meta-análisis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes.carlos@hotmail.com
(C. Escobar).

de Nissen de 2007, el tratamiento con rosiglitazona se asoció con un incremento significativo en el riesgo de presentar infarto de miocardio, y con una tendencia aumentada de muerte de causa cardiovascular².

Esto hizo que, primero la FDA en el año 2008 y, posteriormente, la Agencia Europea del Medicamento establecieran que para que se pudiera aprobar un nuevo tratamiento antidiabético, debería quedar claramente establecida la seguridad cardiovascular en ensayos clínicos³.

Hasta el momento se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos siguiendo esta normativa. En el SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction; NCT01107886) realizado en cerca de 16.500 diabéticos y antecedentes o con riesgo de presentar eventos cardiovasculares, saxagliptina, añadido al tratamiento antidiabético habitual, no aumentó el riesgo de presentar la variable primaria compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus isquémico en comparación con placebo. Sin embargo, sí se describieron más casos de hospitalización por insuficiencia cardíaca, que si bien no se conocen los motivos de esta asociación o si simplemente fue un falso positivo, es necesario aclarar⁴. De hecho, esto ha sido motivo de preocupación por los diferentes organismos reguladores, sobre todo por si este riesgo podría ser extensible al resto de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)⁵.

En el estudio EXAMINE, alogliptina tampoco se asoció con un aumento en el riesgo de la variable primaria (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) en comparación con placebo⁶. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados de SAVOR-TIMI 53 con respecto al riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, era muy importante analizar específicamente este aspecto. Como se ha demostrado en este subanálisis de Zannad et al., alogliptina no se asoció con un aumento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca⁷. En consecuencia, en

cardíaca, esta alternativa terapéutica debería ser tenida en cuenta. Por otra parte, los resultados del estudio TECOS (A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control on Mono- or Dual Combination Oral Antihyperglycemic Therapy), que se presentarán próximamente, sin duda ayudarán a aclarar más esta situación.

Bibliografía

1. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al., ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419–30.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–71.
3. Prieto MA, Comas Samper JM, Escobar Cervantes C, Gasull Molinera V. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínicos. Posicionamiento científico SEMERGEN. *Semerger*. 2014;40:261–73.
4. 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.
5. [consultado 14 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442060.pdf>
6. 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.
7. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Pérez AT, et al., EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: A multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067–76.