



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



AVANCES EN MEDICINA

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y el riesgo de enfermedad cardiovascular: el caso de la sitagliptina



Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease: The case of sitagliptin

M. Seguí Díaz^{a,b}

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Unidad Básica de Salud Es Castell, Menorca, España

^b Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN

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;373:232-242

Resumen

Fundamento: Existe una carencia de datos a largo plazo sobre los efectos cardiovasculares de la utilización de la sitagliptina, un antidiabético oral de la familia de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (inh DPP-4) en pacientes afectados con diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV).

Método: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego (ECA) en el que se aleatorizaron a 14.671 pacientes a ser tratados mediante sitagliptina o placebo añadidos a su tratamiento habitual. El propósito fue determinar si la sitagliptina no era inferior al placebo utilizando un riesgo relativo (RR) de 1,3 como margen superior de estos objetivos. El objetivo primario cardiovascular estuvo compuesto por muerte cardiovascular (MCV), infarto agudo de

miocardio no fatal (IAM), accidente cerebrovascular no fatal (AVC) u hospitalización por angina inestable.

Resultados: Durante un seguimiento medio de 3,0 años hubo una pequeña diferencia en los niveles de HbA1c entre ambos grupos de $-0,29\%$ (IC 95%: $-0,32$ a $-0,27$). Globalmente el objetivo primario se cumplió en 839 pacientes que utilizaban sitagliptina (11,4% o en 4,06 por 100 personas/año) y en 851 en el grupo placebo (11,6% o en 4,17 por 100 personas/año). Según este, la sitagliptina no fue inferior al placebo en el objetivo primario compuesto cardiovascular, *hazard ratio* (HR): 0,98 (IC 95%: 0,88-1,09; $p < 0,001$). Las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) no difirieron entre los 2 grupos HR: 1,00 (IC 95%: 0,83-1,20; $p = 0,98$). No hubo diferencias significativas en las tasas de pancreatitis agudas ($p = 0,07$) ni en el cáncer de páncreas ($p = 0,32$) entre los 2 grupos.

Conclusiones: Se concluye que entre los pacientes con DM2 y ECV, establecida la prescripción de sitagliptina al tratamiento habitual, no parece incrementar el riesgo de ECV mayores, la hospitalización por IC u otros efectos adversos.

Discusión

El *affaire* de la pioglitazona hace algunos años instó a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) a obligar a las compañías farmacéuticas a que comercializaran nuevos fármacos antidiabéticos a realizar estudios de no inferioridad

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.09.011>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

cardiovascular frente a placebo. La seguridad cardiovascular de los inh DPP-4 salió a la palestra recientemente al publicarse una alerta de la FDA con respecto a la saxagliptina y la alogliptina que instó al etiquetado de algunos de estos posibles efectos adversos en ambos productos en EE. UU.¹. Así, la saxagliptina, en el estudio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus)² en 16.492 pacientes afectados de DM2, mostró que no era inferior al placebo en ECV en pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV). Sin embargo, se detectó un incremento en los ingresos por insuficiencia cardíaca (IC) (3,5 versus 2,8%; HR: 1,27; IC 95%: 1,07-1,51; $p=0,007$). En una revisión de los datos posterior se documentó un aumento significativo de la mortalidad por cualquier causa (MCC). La alogliptina, por su parte, en el estudio Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)³, en pacientes con DM2 que ya habían padecido un síndrome coronario agudo reciente (o sea con ECV previa), documentó un HR del 0,96 para el objetivo primario sin otras repercusiones (límite superior del IC 95%: 1,16; $p<0,001$ en no inferioridad). En el EXAMINE el riesgo de IC no fue concluyente. Sin embargo, en la revisión de la FDA se documentaron que 89 pacientes del grupo placebo y 106 del grupo de la alogliptina presentaron un episodio de IC que requirió hospitalización, HR: 1,19 (IC 95%: 0,90-1,58). Un metaanálisis de Monami M et al. (2014)⁴ sobre 84 ECA (69.615 pacientes) y 448 casos de IC identificados en el grupo de DPP-4 y 361 en el grupo control, mostraron un riesgo de IC mayor en el grupo de DPP-4 que en el del placebo o comparadores activos; siendo el *odds ratio* (OR) de 1,19 (IC 95%: 1,03-1,37; $p=0,015$), si bien es cierto que la mayoría de eventos fueron aportados por el SAVOR-TIMI 53 y el EXAMINE.

Los datos de la sitagliptina, que comentamos, se presentaron en la reunión anual del ADA en EE. UU. de este año, con el estudio Trial to Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Se trató de un ECA realizado en 673 lugares distintos de 38 países. La población sujeto de estudio fueron pacientes con DM2 y con ECV establecida, y con al menos 50 años de edad, y con una HbA1c entre 6,5 y 8,0%, en tratamiento con uno o 2 fármacos antidiabéticos (fueran

metformina, pioglitazona o sulfonilurea). Se les aleatorizó a sitagliptina a dosis de 100 mg diario (o 50 mg si el filtrado glomerular estaba entre 30-50 ml/min/1,73 m²) o placebo. Los niveles de HbA1c se determinaron a los 4 y 8 meses, y anualmente. Se evaluó la hipótesis de no inferioridad para determinar si el HR del riesgo del objetivo primario cardiovascular no excedía del 1,3 en el grupo de sitagliptina frente al grupo control, en un análisis por intención de tratar. Se incluyeron a 14.735 pacientes con DM2 entre 2008 y 2012, de los que 14.671 fueron aleatorizados en 7.332 a recibir sitagliptina y 7.339 a recibir un placebo. El estudio finalizó en marzo del 2015 cuando se llegó a la cifra de 1.300 pacientes, y cuando el objetivo primario se cumplió (3,0 años de seguimiento medio). La HbA1c media fue de $7,2 \pm 0,5\%$, con una diferencia del $-0,29\%$ entre el grupo de sitagliptina frente a placebo. Se determinó que la sitagliptina no era inferior al placebo en el objetivo primario cardiovascular, HR: 0,98 (IC 95%: 0,88-1,09; $p<0,001$). Y lo que era más importante, y que lo diferenciaba del resto de moléculas de esta familia farmacológica, que las tasas de hospitalización por IC no difirieron entre los 2 grupos (228 casos en el grupo de sitagliptina frente a 229 en el del placebo) HR: 1,00 (IC 95%: 0,83-1,20; $p=0,98$). La sitagliptina se desmarcaría de la tendencia en hospitalización por IC con respecto al resto de inh DPP-4.

Bibliografía

1. Ault A. FDA Panel Backs New Safety Warnings on Two Diabetes Drugs. April 14, 2015 [consultado 29 Ago 2015]. Disponible: <http://www.medscape.com/viewarticle/843179>
2. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al., the 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.
3. 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.
4. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97.