



EDITORIAL

Ensayos clínicos de resultados de enfermedad cardiovascular en diabetes



Results from Cardiovascular Outcome Trials in Diabetes

Manuel Muñoz Torres^{a,*} y Araceli Muñoz Garach^b

^a UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

^b UGC Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) elevado tanto por la hiperglucemia como por otros factores de riesgo vascular asociados y, además, un peor pronóstico ante los eventos cardiovasculares. La diabetes acentúa la gravedad de todas las fases de la aterosclerosis, su desarrollo y sus complicaciones¹. En los pacientes con diabetes existe un exceso de mortalidad atribuida a causas cardiovasculares frente a la población no diabética (HR: 2,32; IC 95%: 2,11-2,56) y el infarto de miocardio y el ictus explican el 80% de las muertes en los pacientes con DM2^{2,3}. En este contexto se ha estimado que los pacientes con diabetes tienen un riesgo de presentar un evento cardiovascular unos 15 años antes que los no diabéticos⁴. Así, la intervención integral sobre los factores de riesgo de ECV en esta población es recomendada para mejorar el pronóstico. Un aspecto singular es la importancia del control de la glucemia en esta aproximación integral. Sin embargo, el efecto sobre el desarrollo y la progresión de la ECV de los fármacos antidiabéticos es, en la actualidad, insuficientemente conocido. En los años previos, una serie de ensayos clínicos (ADVANCE, ACCORD, VADT) han evaluado el efecto del control estricto de la

glucemia sobre las complicaciones microvasculares y la ECV⁵⁻⁷. Los resultados sobre la enfermedad microvascular fueron satisfactorios, pero ninguno de estos estudios, en su fase activa, mostró una disminución en la incidencia de ECV, e incluso en uno de ellos se detectó un aumento de mortalidad (ACCORD). No obstante, una publicación reciente con datos de seguimiento a 10 años de los pacientes del estudio VADT describe una reducción de eventos cardiovasculares mayores, aunque sin diferencias en mortalidad total o cardiovascular⁸. Las tasas de hipoglucemia y el aumento de peso fueron mayores en el grupo de terapia intensiva en estos estudios. El debate había comenzado en el año 2007 con la publicación de un polémico metaanálisis que indicaba que el tratamiento con rosiglitazona aumentaba de forma significativa el riesgo de infarto de miocardio, lo que supuso la retirada del fármaco en Europa⁹. Por lo tanto, definir el beneficio o el riesgo sobre la ECV de los fármacos antidiabéticos es de una gran importancia. La *Food and Drug Administration* (FDA) emitió en 2008 una guía sobre la evaluación del riesgo de nuevos fármacos para tratar la DM2 considerando la incertidumbre en torno a la seguridad CV de algunos de estos medicamentos, y posteriormente otras agencias han propuesto medidas similares¹⁰. Para los nuevos fármacos antidiabéticos las directrices de la FDA estipulan que se establezca un comité independiente para la valoración de los acontecimientos adversos de ECV durante todos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmt@mamuto.es (M. Muñoz Torres).

los ensayos clínicos de fase 2 y 3. Los acontecimientos adversos mayores canónicos de ECV (cMACE), que incluyen la muerte por ECV, el infarto de miocardio no fatal y el accidente cerebrovascular no fatal deben ser evaluados. Así, antes de presentar una aprobación para un fármaco nuevo se debe realizar un metaanálisis de los datos de los estudios de fase 2 y 3 para demostrar que no se asocia a un aumento inaceptable del riesgo de ECV. En su normativa se indica que si para el riesgo de cMACE el límite superior del intervalo de confianza al 95% del riesgo estimado es superior a 1,8 el fármaco no es aprobado, entre 1,3 y 1,8 se requieren más estudios, y por debajo de 1,3 se recomienda la aprobación. Sin embargo, estos estudios no están diseñados como ensayos clínicos de resultados de ECV, y solo ensayos clínicos aleatorizados específicos serán capaces de determinar el beneficio o riesgo sobre la ECV de un agente antidiabético.

Recientemente, han sido publicados varios ensayos de resultados de ECV con diferentes tipos de antidiabéticos, como inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4), agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Los criterios de inclusión no han sido uniformes, lo que debe ser considerado para su interpretación. En relación con los iDPP4 se han publicado estudios con 3 moléculas: saxagliptina, alogliptina y sitagliptina. En el estudio SAVOR-TIMI 16.492 pacientes con DM2 y factores de riesgo de ECV o eventos cardiovasculares previos fueron aleatorizados a saxagliptina o placebo, y seguidos por una mediana de 2,1 años¹¹. La variable primaria de valoración (cMACE) se presentó en el 7,3% de los pacientes tratados saxagliptina y en el 7,2% de los tratados con placebo (HR: 1,00; IC 95%: 0,89-1,12). Un hallazgo inesperado de este estudio fue que se detectaron más casos de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en el brazo tratado con saxagliptina (3,5% y 2,8%, respectivamente; HR: 1,27; IC 95%: 1,07-1,51), aunque esto no se asoció con un aumento de la mortalidad. En el estudio EXAMINE 5.380 pacientes con DM2 y antecedentes de infarto de miocardio u hospitalización por angina inestable fueron aleatorizados a alogliptina o placebo añadidos al tratamiento antidiabético previo, y seguidos durante una mediana de 18 meses¹². El 11,3% de los pacientes asignados a alogliptina presentaron un evento incluido en la variable primaria (cMACE), frente al 11,8% de los asignados a placebo (HR: 0,96; límite superior del intervalo de confianza 1,16; $p < 0,001$ para no inferioridad). No hubo diferencias en relación con la tasa de incidencia de hospitalizaciones por IC (3,1% vs 2,9%). Finalmente, en el estudio TECOS 14.671 pacientes con DM2 y ECV establecida fueron aleatorizados a sitagliptina o placebo (añadidos a su tratamiento habitual) y seguidos durante una mediana de 3 años¹³. La incidencia de cMACE fue del 11,4% en los tratados con sitagliptina frente al 11,6% en el grupo placebo (HR: 0,98; IC 95%: 0,89-1,08). Tampoco se identificaron diferencias en relación con la tasa de hospitalización por IC (3,1% vs 3,1%). Los resultados de los estudios con iDPP4 han promovido una mayor atención a la relación entre DM2 e IC, cuyos mecanismos fisiopatológicos son poco conocidos¹⁴.

Dentro del grupo de los GLP-1 RA se ha publicado el estudio ELIXA. En este estudio 6.608 pacientes con DM2 y un evento coronario agudo reciente se aleatorizaron a lixisenatida o placebo, y fueron seguidos durante una mediana de 25 meses¹⁵. La variable primaria de valoración (muerte por

ECV, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y hospitalización por angina inestable) ocurrió en el 13,4% de los pacientes tratados con lixisenatida frente al 13,2% en el grupo placebo (HR: 1,02; IC 95%: 0,89-1,17). Tampoco hubo diferencias en otras variables de valoración secundarias que incluían la hospitalización por IC (4,2% vs 4%).

El más reciente de estos estudios es el denominado EMPA-REG OUTCOME trial. En este estudio 7.020 pacientes con DM2 y ECV previa fueron aleatorizados a empaglifozina (10 o 25 mg/día) o placebo (añadidos a su tratamiento habitual) y seguidos durante una mediana de 3,1 años¹⁶. La variable de valoración primaria (cMACE) fue significativamente reducida (RRR: 14%) en el grupo tratado con empaglifozina valorando de forma conjunta ambas dosis de empaglifozina (10,5% vs 12,1%, HR: 0,86; IC 95%: 0,74-0,99). Además, se observó una reducción significativa de la mortalidad por causa cardiovascular (3,7% vs 5,9%, RRR: 38%), hospitalización por IC (2,7% vs 4,1%, RRR: 35%) y mortalidad por todas las causas (5,7% vs 8,3%, RRR: 32%). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las tasas de infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. Como es lógico pensar, los resultados de este estudio han tenido un gran impacto por la consistencia de los resultados sobre la mortalidad de causa cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. Los beneficios de empaglifozina en el estudio EMPA-REG se notaron pronto, y se mantuvieron durante todo el seguimiento en una población mayoritariamente tratada con estatinas y medicación antihipertensiva. El debate sobre si empaglifozina es un fármaco efectivo para la prevención secundaria de la ECV en los pacientes con DM2 ha comenzado. La falta de eficacia sobre la reducción de infarto de miocardio e ictus no fatales alimenta la controversia. En este sentido, sus efectos favorables sobre la tasa de hospitalizaciones por IC es de gran interés y muy diferente a lo descrito para otros antidiabéticos. Se puede interpretar que empaglifozina es eficaz para mejorar el pronóstico de los pacientes con DM2 que han sufrido un evento cardiovascular. El número necesario de tratamientos para prevenir una muerte con empaglifozina durante 3 años fue de 39, lo que es muy inferior a lo descrito para otros fármacos como ramipril o simvastatina. No obstante, los resultados del estudio EMPA-REG deberían ser cuidadosamente interpretados para evaluar su impacto en el manejo del paciente con DM2 y sus complicaciones. Los resultados expuestos suscitan nuevas cuestiones relacionadas con la generalización de los beneficios a poblaciones con menos riesgo de ECV, o el posible efecto clase de estos hallazgos para otros fármacos del grupo de los iSGLT2.

La valoración global de los ensayos clínicos de resultados de ECV en diabetes, desarrollados bajo la nueva normativa de la FDA, publicados hasta la fecha, nos deja un mensaje tranquilizador sobre la seguridad cardiovascular de estas intervenciones farmacológicas. Sin embargo, el análisis pormenorizado, incluyendo desenlaces específicos como la IC, plantea sin duda importantes interrogantes. En los próximos años conoceremos los resultados de nuevos estudios en marcha que deben aportar información relevante sobre este problema. Los fármacos evaluados incluyen iDPP4 como linaagliptina, GLP-1 RA como liraglutida, exenatida, dulaglutida y semaglutida e iSGLT2 como dapaglifozina y canaglifozina. Por lo tanto, la última palabra sobre la capacidad de los fármacos antidiabéticos para prevenir la ECV y sus consecuencias en los pacientes con diabetes debe esperar

hasta conocer los resultados de nuevos ensayos clínicos de larga duración en pacientes con diferentes niveles de riesgo usando estrategias terapéuticas que optimicen el control glucémico, minimicen el riesgo de hipoglucemias y eviten la ganancia de peso.

Bibliografía

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570–81.
2. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829–41.
3. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fulloer JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:S14–21.
4. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29–36.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group-Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–59.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al., VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129–39.
8. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al., VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197–206.
9. 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.
10. Food and Drug Administration Guidance for industry: Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2008.
11. 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.
12. 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.
13. 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;373:232–42.
14. Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet*. 2015;385 Suppl 1:S86.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al., ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–57.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.