

Colección
Metanálisis

Serie

Hipoglucemiantes Orales y Riesgo Cardiovascular



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Hipoglucemiantes Orales y Riesgo Cardiovascular

Objetivos:

- Resumir las principales características de los estudios referidos a la linagliptina
- Describir los diversos efectos de los hipoglucemiantes y el riesgo cardiovascular
- Enumerar las ventajas terapéuticas de este fármaco en el tratamiento de los efectos vasculares asociados con la diabetes tipo 2

Metodología:

Revisión bibliográfica y análisis de las publicaciones de referencia acerca de la la terapia con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 para reducir el riesgo cardiovascular asociado con la diabetes tipo 2

El vínculo entre la terapia con hipoglucemiantes orales y el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 es motivo de debate. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, en especial la linagliptina, se caracterizan por un perfil de seguridad favorable y con potenciales beneficios en términos del riesgo vascular, que podrían ser demostrados en los estudios que están en curso en esta población de pacientes.

Introducción

La diabetes tipo 2 es una afección relacionada con complicaciones macrovasculares (arteriopatía periférica, enfermedad cardiovascular) y microvasculares (neuropatía, nefropatía, retinopatía). Se ha comprobado que el control adecuado de la glucemia se asocia con repercusiones favorables en términos de la prevención de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, en relación con la afección macrovascular, en los estudios *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* y *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Control Evaluation (ADVANCE)* no fue posible demostrar una disminución de la incidencia de eventos macrovasculares a pesar del tratamiento intensificado, pese a la reducción significativa de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Además, se advirtió que algunas terapias hipoglucemiantes podrían vincularse con un incremento del riesgo cardiovascular.

Por consiguiente, se reconoce la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para atenuar el riesgo vascular que caracteriza a los pacientes diabéticos.

Hipoglucemiantes y riesgo vascular

Entre las variables útiles para el seguimiento cardiovascular y para definir la utilidad del tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 con síndrome coronario

agudo, se destacan los índices combinados de mortalidad de origen cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular. Deben considerarse las diferencias en las características de los participantes de los estudios clínicos para una correcta comparación de los resultados. En este sentido, cuando se analizan aquellos trabajos en los que los pacientes habían experimentado eventos coronarios previos, la incidencia de este criterio combinado de valoración varía entre el 9% (estudio PROVE-IT-TIMI 22) y el 14% (estudio TIMI 38). En cambio, en aquellos protocolos en los cuales participaron individuos con diabetes y alto riesgo de eventos coronarios, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, este índice fue del 4%.

Además del antecedente de enfermedad coronaria, se distingue el tiempo de seguimiento como otra variable trascendente para la interpretación de los resultados. En este sentido, la exposición a un fármaco con acción cardioprotectora potencial puede requerir un período prolongado de exposición para lograr la reversión del proceso de aterosclerosis. En el ensayo *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, fueron necesarios 10 años de seguimiento a partir de la intervención inicial para demostrar los beneficios del control intensificado de la glucemia sobre el riesgo cardiovascular en sujetos con diabetes de reciente diagnóstico y bajo riesgo cardiovascular inicial.

Tabla 1. Características demográficas iniciales de los participantes del estudio CAROLINA (*).

Características	n = 5 958 (**)
Edad	64 ± 10 años
Hemoglobina glucosilada	7.2% ± 0.6%
Índice de masa corporal	30.1 ± 5.3 kg/m ²
Presión sistólica	138 ± 17 mm Hg
Presión diastólica	80 ± 10 mm Hg
Frecuencia cardíaca en reposo	72 ± 10 latidos/minuto
Filtrado glomerular calculado	77 ± 20 ml/minuto/1.73 m ²

(*) *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes* (CAROLINA).

(**) Si bien 6 103 participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir linagliptina o glimepirida, sólo recibieron tratamiento 5 958 pacientes.

Tabla 2. Información descriptiva del estudio CAROLINA (*).

Objetivo: Definir la repercusión a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad por causa cardiovascular, los parámetros relevantes de eficacia y la seguridad de la linagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 con riesgo cardiovascular elevado, en comparación con glimepirida
Diseño: Estudio en fase III, aleatorizado, controlado, a doble ciego
Criterios de inclusión: Diabetes tipo 2 Incremento de la hemoglobina glucosilada (6.5% a 8.5% en pacientes sin tratamiento previo o con uso de metformina, un inhibidor de la alfa glucosidasa, o ambos; 6.5% a 7.5% en caso de tratamiento previo con sulfonilureas + metformina o un inhibidor de la alfa glucosidasa) Enfermedad cardiovascular previa, o lesión de órgano blanco como consecuencia de la diabetes, o edad no menor de 70 años, o al menos dos factores predefinidos de riesgo cardiovascular
Criterios de exclusión: Diabetes tipo 1 Terapia con otros antidiabéticos (tiazolidindionas, otros inhibidores de la DDP-4, análogos o agonistas del GLP-1 o insulina) Contraindicaciones para recibir glimepirida como consecuencia del deterioro de la función renal según los criterios de prescripción de cada país
Edad: 40 a 85 años
Finalización estimada: Septiembre de 2018

(*) *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes* (CAROLINA).

DDP, dipeptidil peptidasa tipo 4; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón.

Nuevos hipoglucemiantes

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) constituyen un nuevo grupo de antidiabéticos, cuyo mecanismo de acción es evitar la degradación de las incretinas (péptido 1 similar al glucagón [GLP-1], péptido insulínico dependiente de glucosa). En consecuencia, se verifica una mayor estimulación de la secreción de insulina y una reducción de la liberación de glucagón a nivel del páncreas. Como beneficio agregado, los inhibidores de la DPP-4 se correlacionan con bajo riesgo de hipoglucemia, por lo que podrían disminuir el riesgo cardiovascular (Monami *et al*).

Además de la menor probabilidad de hipoglucemia, se postula que la protección cardiovascular asociada con la terapia con inhibidores de la DPP-4 involucra otros mecanismos, como el aumento de los niveles de GLP-1. Los receptores de esta incretina se expresan en el tejido cardíaco y su activación ha sido relacionada con mejora de la función endotelial y mayor disponibilidad de células progenitoras del endotelio en modelos experimentales de isquemia.

Se acota que algunos de estos procesos parecen evidentes incluso en seguimientos a corto plazo. En este sentido, se dispone de los resultados de un metanálisis

de 70 estudios clínicos con datos de más de 40 000 individuos diabéticos que recibieron inhibidores de la DPP-4. Si bien los protocolos originales habían sido diseñados para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de estos fármacos, el análisis de los datos relacionados con los eventos adversos permitió reconocer que la terapia con inhibidores de la DPP-4 se asocia con menor riesgo de eventos cardiovasculares a corto y mediano plazo, con especial énfasis en la probabilidad de IAM y mortalidad por todas las causas. Esta disminución fue mayor que la estimada como consecuencia del control de los factores convencionales de riesgo. En virtud de la ausencia de datos de resultados a largo plazo, son necesarios nuevos estudios con la meta específica de cuantificar la incidencia de eventos cardiovasculares en períodos más prolongados.

Estudios específicos

En el ensayo *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care* (EXAMINE), se analizó el efecto de un inhibidor de la DPP-4 (alogliptina) en pacientes diabéticos con un evento coronario agudo reciente. El estudio EXAMINE fue diseñado para evaluar la no inferioridad de este fármaco (n = 2 701)

con respecto al placebo ($n = 2\ 679$), en cuanto a los eventos cardiovasculares graves (mortalidad por causa cardiovascular, IAM no mortal, accidente cerebrovascular no letal). Participaron pacientes con diabetes tipo 2 y antecedentes recientes de angina inestable o IAM, con necesidad de hospitalización en los 15 a 90 días previos al comienzo del estudio. La alogliptina o el placebo fueron agregados al tratamiento habitual de la diabetes.

Después de una media de seguimiento de 18 meses, se describieron eventos cardiovasculares graves en el 11.3% de los individuos tratados con alogliptina y el 11.8% de los participantes que recibieron placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.96; límite superior del intervalo de confianza: 1.16; $p < 0.001$ para la no inferioridad). Los valores de HbA_{1c} resultaron significativamente inferiores para el grupo de intervención, en comparación con el placebo (media de la diferencia: -0.36%; $p < 0.001$). En cambio, no se demostraron diferencias entre ambos grupos en términos de la incidencia de hipoglucemia, cáncer, pancreatitis o inicio de diálisis. Por consiguiente, en el estudio EXAMINE se comprobó que, en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo vascular, la administración de inhibidores de la DPP-4 no incrementaba la incidencia de eventos cardiovasculares graves, en comparación con el placebo.

En otro orden, en el ensayo controlado y aleatorizado *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction-53* (SAVOR-TIMI 53), se evaluó la eficacia y la seguridad de otro inhibidor de la DPP-4 (saxagliptina) en participantes con diabetes y antecedentes de múltiples factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida. Se definió como criterio principal de valoración a la tasa de mortalidad por causa cardiovascular, el IAM no mortal y el evento cerebrovascular no letal. Durante un seguimiento promedio de 2.1 años, se agregó al tratamiento habitual ya sea saxagliptina ($n = 8\ 280$) o bien placebo ($n = 8\ 212$), con una incidencia respectiva de eventos cardiovasculares graves del 7.3% y el 7.2% (HR: 1.00; intervalo de confianza del 95%: 0.89 a 1.12; $p = 0.99$ para superioridad; $p < 0.001$ para no inferioridad). El fármaco se asoció con un incremento de los índices de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Las discrepancias entre los resultados de los distintos ensayos pueden atribuirse a las diferencias en el diseño o las características iniciales de los participantes. Dada la necesidad de definir las repercusiones a largo plazo de la terapia con este fármaco, se encuentran en curso nuevos ensayos clínicos para esclarecer estas inquietudes. Sobresale el estudio *Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment with Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inade-*

quate Glycemic Control (TECOS), iniciado en 2008, en el cual se propuso la evaluación de los efectos cardiovasculares del tratamiento a largo plazo con sitagliptina, en comparación con la terapia convencional.

Estudios con linagliptina

El ensayo *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes* (CAROLINA) se diseñó con el objetivo de comparar el agregado de linagliptina o glimepirida a pacientes con diabetes tipo 2 que recibían metformina o inhibidores de la alfa-glucosidasa. Se incluyeron 6 103 individuos de alto riesgo (antecedente de complicaciones vasculares, signos de daño de órgano blanco, edad no menor de 70 años o presencia de al menos dos factores convencionales de riesgo cardiovascular).

Con el fin de definir si la linagliptina puede optimizar el pronóstico cardiovascular, en comparación con la terapia estándar, se estableció como criterio principal de valoración al tiempo transcurrido hasta la confirmación de un primer evento cardiovascular (mortalidad por causa cardiovascular, IAM no letal, accidente cerebrovascular no mortal, angina inestable con necesidad de hospitalización).

Se postula que los resultados de este análisis podrán ser útiles para mejorar los conocimientos acerca de los efectos cardiovasculares de la linagliptina, en comparación con la glimepirida, en individuos diabéticos con elevado riesgo vascular y, de ese modo, dar lugar a una mejor elección del tratamiento de segunda línea (Tablas 1 y 2).

El estudio *Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk* (CARMELINA) consistirá en un protocolo controlado y aleatorizado en el que se evaluará el efecto de la terapia con una dosis diaria de linagliptina en términos de la evolución cardiovascular y renal de pacientes diabéticos adultos con riesgo de estas complicaciones.

Este estudio multicéntrico e internacional contará con la participación de más de 8 000 pacientes y se espera su finalización en 2018. Se ha definido como criterio principal de valoración a la aparición de mortalidad por causa cardiovascular, IAM no mortal, accidente cerebrovascular no letal u hospitalización por angina inestable.

Se destaca que no se encontraron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas de importancia clínica entre la linagliptina y los fármacos frecuentemente prescritos para la diabetes tipo 2. Entre éstos se citan otros hipoglucemiantes (metformina, glibenclamida, pioglitazona), fármacos cardiovasculares (simvastatina, warfarina, digoxina) y los anticonceptivos orales.

Conclusiones

Los estudios CAROLINA y CARMELINA permitirán confirmar con mayor certeza los resultados de los modelos preclínicos y clínicos a corto y mediano plazo, en los cuales se

informó que la terapia con inhibidores de la DPP-4 podría reducir el riesgo cardiovascular asociado con la diabetes tipo 2, con potenciales repercusiones de gran importancia sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía consultada

Bethel MA, Green JB, Tajar A, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Presentación Póster. Congreso Mundial de Diabetes, Melbourne, -PD06, 2013.

Clinical trials.gov. CARMELINA: Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Vascular Risk.

Clinical Trials.gov. CAROLINA trail, disponible en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424?term=carolina+linagliptin&rank=1>. Consultado el 22/7/14.

Graefe-Mody U1, Retlich S, Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin Pharmacokinet*. 51(7):411-27, 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=carmelina+linagliptin&rank=1>. Consultado el 18/01/14.

Marx N et al. Baseline characteristics of participants enrolled in the cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in early type 2 diabetes (CAROLINA). ADA 2013, Abstract 2013-A-1931.

Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Baseline characteristics of participants enrolled in the cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in early type 2 diabetes (CAROLINA). 49th Reunión Anual de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) 2013. Oral Presentation No. 73.

Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 112-120, 2013.

Rosenstock J, Marx N, Woerle HJ et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 10(4):289-301, 2013.

Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, et al. Rationale and design of the CAROLINA Trial: An active comparator CARdiovascular outcome study of the DPP-4 inhibitor LINagliptin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. Poster: 1103-P, 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Diego, California, June 24–28, 2011.

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1307684, 2013.

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus—Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. *Am Heart J* 162:818-825.e6, 2011.

White WB Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1305889, 2013.

White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, et al. EXamination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE): A cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 162:620-626.e1, 2011.

Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V y Shi L. Impact of Hypoglycemia Associated With Antihyperglycemic Medications on Vascular Risks in Veterans With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 35:1126-1132, 2012.

El presente artículo fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección Metanálisis son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2014. Colección Metanálisis Registro Nacional de la Propiedad intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.