

Actualización de los estudios con inhibidores DPP4: resultados cardiovasculares

Josep Redon i Mas

Unidad de Hipertensión. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad altamente prevalente que comporta un marcado incremento del riesgo de enfermedad microvascular, con el desarrollo de neuropatía, retinopatía y nefropatía, así como macrovascular, acelerando el desarrollo de arteriosclerosis. Como consecuencia de esta última, la mayor parte de los pacientes con diabetes mellitus fallecen de enfermedad cardiovascular, asemejando en muchos casos el riesgo de un individuo al que tienen los pacientes tras un infarto de miocardio. Un reciente estudio realizado en Suiza¹ evidencia este elevado riesgo de mortalidad, con una tasa de mortalidad 3,5 veces superior a la de la población de la misma edad y sexo. El exceso de mortalidad se produce a expensas de la mortalidad cardiovascular, de forma que esta es 5,2 veces superior a la población control. La tasa de mortalidad es muy superior en las mujeres que en los varones: 7,2 veces frente a 4,4, respectivamente. El elevado riesgo cardiovascular justifica que, desde hace años, el impacto del tratamiento farmacológico de la diabetes considere no solo el control glucémico, sino también el impacto que sobre el riesgo cardiovascular tengan las diferentes intervenciones terapéuticas.

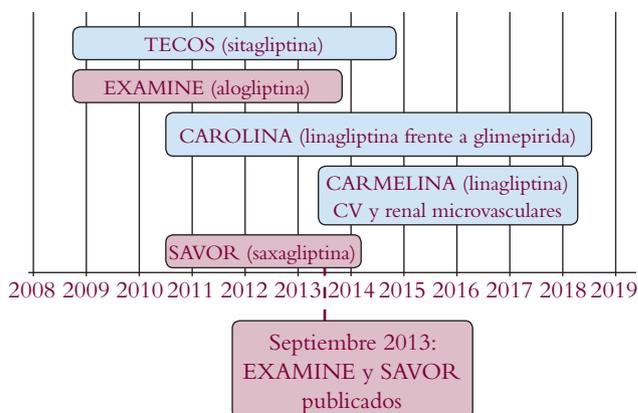
Los primeros estudios del impacto del riesgo cardiovascular se centraron fundamentalmente en observar los beneficios cuando el objetivo terapéutico se cifraba en una mayor o menor intensidad del tratamiento, así como en alcanzar determinados niveles objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c). La aparición de resultados en los cuales objetivos demasiado exigentes llevaban no solo a reducir la mortalidad cardiovascular, sino en ocasiones a aumentarla, hizo replantearse los objetivos terapéuticos en función de la menor o mayor vulnerabilidad del paciente. Junto a esta mirada hacia los objetivos terapéuticos de control glucémico, en un metaanálisis² se observó que, frente a la metformina, las sulfonilureas de primera y segunda generación, así como las glinidas, presentaban mayor riesgo cardiovascular en pacientes con o sin infarto de miocardio previo. Del mismo modo, en un estudio compa-

rativo de más de 250 000 individuos, la sulfonilurea tenía un riesgo cardiovascular superior a la metformina³.

La importancia de la enfermedad cardiovascular en el devenir de los pacientes con diabetes mellitus llevó a la Food and Drug Administration (FDA)⁴, en 2008, a solicitar para los nuevos fármacos antidiabéticos que desarrollasen estudios que incluyesen observación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vasculocerebral, además de otros aconsejables como hospitalización por síndrome coronario agudo o necesidad urgente de revascularización. Otros criterios, como duración al menos de dos años e inclusión de pacientes con alto riesgo cardiovascular, completaban las recomendaciones de la FDA.

La introducción de un nuevo grupo terapéutico para el tratamiento de la diabetes, los inhibidores de dipeptidyl peptidasa-4 (DPP-4), cuyas características podían predecir ventajas sobre los anteriores, llevó a la puesta en marcha de una serie de estudios (figura 1), de los cuales hasta el momento se han publicado dos: SAVOR⁵ (en el que participaron 16 492 pacientes) y EXAMINE⁶ (en el que participaron 5380 pacientes), aunque existen otros tres en marcha: TECOS⁷,

Figura 1. Estudios de morbimortalidad cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4



CV: cardiovascular.

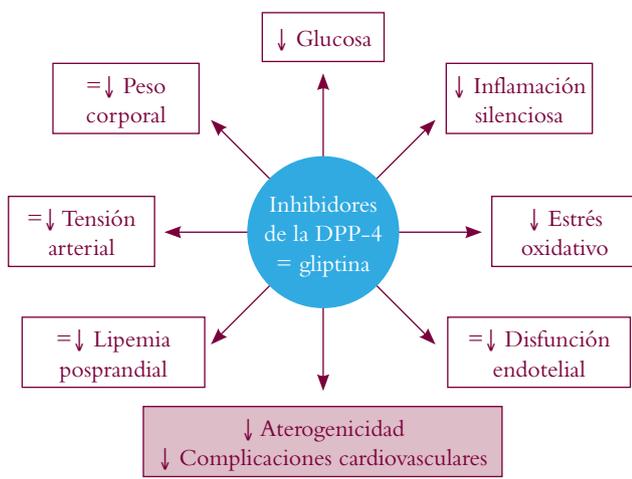
CAROLINA⁸ y CARMELINA, cuya fecha prevista de finalización se observa en la figura 1. Los fundamentos por los cuales se consideraba que podían producir efectos beneficiosos más allá del control glucémico se basaban en que la inhibición de DPP-4, junto a la reducción de los niveles de glucemia, son capaces de reducir la inflamación y el estrés oxidativo, además de mejorar la función endotelial. Todo ello, unido a un efecto neutro o beneficioso con el sobrepeso, los valores de presión arterial y la lipemia posprandial, conforman un escenario propicio para la reducción de la progresión de la arteriosclerosis y las complicaciones cardiovasculares (figura 2)⁹.

SAVOR Y EXAMINE

Características principales y diseño

Ambos estudios analizaron el impacto del tratamiento con un inhibidor de DPP-4 (saxagliptina en SAVOR y alogliptina en EXAMINE) en la mortalidad cardiovascular, así como en la incidencia de infarto de miocardio o accidente vasculocerebral no mortales en pacientes de alto riesgo cardiovascular, aunque diferían en los criterios para su reclutamiento. SAVOR incluía pacientes con enfermedad cardiovascular previa (> 40 años e historia documentada de enfermedad coronaria, cerebrovascular o con arteriopatía periférica) o con la presencia de múltiples factores de riesgo (varones de > 55 años, mujeres de > 60 años con dislipemia, hipertensión o fumadores). De forma paralela y para comprobar el efecto de saxagliptina en pacientes con disfunción renal, durante la aleatorización se incluyeron 800 pacientes

Figura 2. Inhibidores de DPP-4 y posibles mecanismos beneficiosos para reducir la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular



con filtrado glomerular inferior a 50 ml/min/1,73 m², de los cuales 300 tenían valores inferiores a 30 ml/min/1,73 m². Por su parte, EXAMINE incluía pacientes con un infarto de miocardio previo entre 15 o 90 días, que no hubiesen tenido una condición de inestabilidad vascular o hubiesen necesitado de diálisis. Cabe destacar que los pacientes incluidos en ambos estudios tenían un tratamiento de base que incluía una gran carga de medicación de protección cardiovascular: estatinas (78 % y 91 %), aspirina (75 % y 97 %), inhibidores del sistema renina angiotensina (78 % y 81 %) y betabloqueantes (61 % y 82 %).

Ambos estudios tenían un diseño similar en cuanto a la introducción de la gliptina, ya que esta se administraba en doble ciego frente a placebo y en dosis de saxagliptina de 2,5 o 5 mg, y en dosis de alogliptina de 25, 12,5 o 6,25 mg con relación a la función renal. La medicación se administraba, además de la que recibían los pacientes para el control glucémico, a juicio del investigador, pero sin la utilización de ningún otro fármaco que tuviese acción incretínica.

Resultados principales

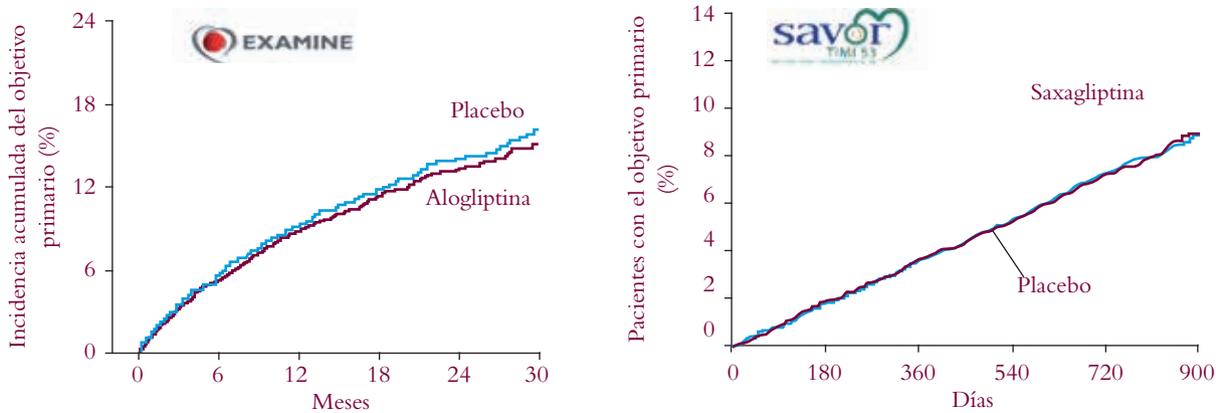
En ambos estudios, saxagliptina o alogliptina, los valores de HbA1c alcanzados mostraron una reducción frente a la rama placebo de aproximadamente 0,5 % para aquellos pacientes con valores basales superiores al 7 % o ligeramente superior en aquellos con valores más altos de HbA1c basal.

Los resultados principales que se pueden obtener de ambos estudios y que resultaron concordantes fueron:

1. Efecto neutro en el objetivo principal, lo que demostraba la seguridad respecto al riesgo cardiovascular de las gliptinas utilizadas (figura 3).
2. Ausencia de incremento de efectos secundarios de patología pancreática, en particular riesgo de pancreatitis o cáncer pancreático.
3. En el estudio SAVOR se observó una tendencia a la mejoría de la excreción urinaria de albúmina, con una mejoría de la microalbuminuria preexistente y menor riesgo de progresión de la misma.

Adicionalmente, en los pacientes del SAVOR se encontró un exceso de hipoglucemias y de insuficiencia cardíaca que no se observó en el EXAMINE, lo que a priori podría hacer sospechar la existencia de diferencias de seguridad entre ambas gliptinas. Sin embargo, las distinciones en estos dos efectos son explicables por las diferentes características de los pacientes reclutados en cada uno de los estudios, aunque, dada su implicación clínica, han sido motivo de una amplia y exhaustiva revisión.

Figura 3. Incidencia acumulada del objetivo primario (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente vasculocerebral no mortales) en SAVOR and EXAMINE^{5,6}



Lo primero que se aprecia cuando se comparan las características de las poblaciones de ambos estudios es que la población de SAVOR es de edad más avanzada (media de cuatro años), con un tiempo de duración de la diabetes cuatro años superior y con tratamiento insulínico de base hasta en un 40 %, un 11 % superior a la población de EXAMINE. Ello determina que la población de SAVOR tiene una mayor carga de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, pese a que aún no haya tenido un episodio de cardiopatía isquémica.

Referente a la hipoglucemia¹⁰, aunque fue superior globalmente en la rama de saxagliptina, el número de episodios que requirieron hospitalización fue similar en ambas ramas (0,6 %); en el caso de los episodios mayores, la diferencia fue de 0,4 %, mientras que en los episodios menores la diferencia fue tan solo de 1,7 %. Las hipoglucemias se concentraron en pacientes que basalmente tenían una HbA1c < 7 % y que recibían con mayor frecuencia sulfonilureas e insulina.

La insuficiencia cardíaca fue el otro elemento que preocupó a los investigadores¹⁰. El 13 % de los pacientes del SAVOR tenían diagnóstico de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio. En este grupo, y también en aquellos que no habían tenido previamente el riesgo de insuficiencia cardíaca, fue un 27 % superior en el grupo de saxagliptina en comparación con el grupo placebo. El riesgo de insuficiencia cardíaca era superior en aquellos pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca, filtrado glomerular < 50 ml/min/1,73 m², microalbuminuria y edad > 75 años, así como valores basales de prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro-BNP) superiores, un marcador de disfunción ventricular. No se observaron diferencias de riesgo en función de

los tratamientos concomitantes, tanto para el control glucémico como cardiovascular, a excepción de que los tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II presentaban una tendencia a menor riesgo.

Al observar las curvas de incidencia acumulada de eventos, se observa que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca se produce al inicio del tratamiento, durante los 6 primeros meses, manteniéndose posteriormente sin diferencias. De igual modo, no se observó que, tras la hospitalización, los pacientes tratados con saxagliptina tuviesen una peor evolución clínica ni que tuviesen signos clínicos de mayor sobrecarga de líquidos (edemas, peso) que el grupo placebo. Igualmente, a los dos años de seguimiento, los valores de biomarcadores de insuficiencia cardíaca (NT-pro-BNP, daño miocárdico, troponina de alta sensibilidad [hs-TNT] y de inflamación, y proteína C reactiva de alta sensibilidad [hs-PCR]) fueron similares en ambas ramas del estudio. Todo ello sugiere que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es debido a toxicidad miocárdica del fármaco. Por último, cabe señalar que la mayoría de los tratamientos hipoglucemiantes, comparativamente con metformina, tienen una tendencia a incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca por motivos no claramente explicables¹¹.

Conclusiones

De los resultados de ambos estudios se puede concluir la existencia de un adecuado perfil de seguridad de las gliptinas en relación con el riesgo cardiovascular, así como en el caso de patología pancreática.

El hecho de no haberse demostrado superioridad en la protección cardiovascular no invalida el posible papel beneficioso a largo plazo de estos fármacos en el desarrollo de arteriosclerosis.

En pacientes con una diabetes avanzada con gran riesgo cardiovascular y además con un gran componente de tratamientos para la protección cardiovascular, es prácticamente

imposible que cualquier otro fármaco añadido pueda demostrar efectos beneficiosos en términos de reducción de eventos cardiovasculares.

La seguridad cardiovascular demostrada abre un camino para poder estudiar el posible papel que estos fármacos puedan tener en estadios iniciales de la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allemann S, Saner C, Zwahlen M, Christ ER, Diem P, Stettler C. Long-term cardiovascular and non-cardiovascular mortality in women and men with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 30-year follow-up in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2009;139:576-83.
2. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
3. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157: 601-10.
4. FDA. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
5. 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.
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. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:983-9.
8. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:289-301.
9. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:73-84.
10. Bhatt DL. Results from SAVOR. Comunicación presentada en EADS 2013.
11. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731