

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA-4 (IDPP-4)

Los pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2) tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y de muerte cardiovascular (CV). El control glucémico por sí mismo no ha demostrado producir beneficios cardiovasculares.

Las principales agencias reguladoras -la Agencia Europea del Medicamento ([EMA](#)) y la Food and Drug Administration ([FDA](#))- exigen que los nuevos fármacos antidiabéticos demuestren un efecto neutro o beneficioso sobre el riesgo cardiovascular (RCV) o sobre parámetros asociados (peso, lípidos y tensión arterial) mediante ensayos de 18 a 24 meses de duración. Los ensayos deben incluir pacientes con RCV alto, ancianos, duración de diabetes entre 8 y 10 años, pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), etc. Para valorar dicho RCV se propone una variable compuesta de **eventos CV mayores** (MACE), formada por muerte CV, infarto agudo de miocardio e ictus; también pueden considerarse otros eventos como ingreso por angina inestable, procedimientos de revascularización urgente y/o el empeoramiento de la IC.

Algunos autores, como [McMurray y cols.](#), estiman conveniente incluir la IC, y en concreto, los **ingresos por empeoramiento de insuficiencia cardíaca** dentro de los MACE, como parte de la variable combinada que mide el RCV.

Los ensayos

En los últimos años se han realizado varios ensayos con el objetivo de establecer la seguridad CV en pacientes con DM2 en tratamiento con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP-4), también conocidos como gliptinas. Las evidencias encontradas en estos ensayos son las siguientes:

Eventos Cardiovasculares Mayores (MACE): En ninguno de los tres ensayos principales (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE Y TECOS) se identificó un aumento o un descenso de los MACE.

El ensayo no publicado de vildagliptina (VIVID) encontró mayor número de muertes CV (7 vs 4) y mayor número de muertes globales (11 vs 4) con vildagliptina que con placebo.

Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en los cambios de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en pacientes con IC, si bien la validez de esta variable ecocardiográfica ha sido cuestionada.

1. **Ingreso hospitalario por Insuficiencia cardíaca:**

- La **saxagliptina** en el ensayo **SAVOR-TIMI 53** se asoció con un aumento inesperado del 27% en la tasa de ingreso por IC (HR 1,27; IC95% [1,07-1,51]) lo que originó la preocupación por la seguridad cardiovascular de los IDPP-4. Los ingresos por IC sucedieron sobre todo en los primeros 12 meses de tratamiento y se asociaron con episodios de IC anterior, niveles basales elevados de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) o enfermedad renal crónica.
- En el ensayo **EXAMINE**, el número de ingresos por IC fue similar en el grupo de **alogliptina** y en el de placebo (3,1% vs 2,9%). En un análisis *post hoc* donde se analizaba la variable

compuesta hospitalización o muerte CV, el número de casos se igualó en ambos grupos (7,4% vs 7,5%).

- En el ensayo **TECOS**, el tratamiento con **sitagliptina** no se asoció con mayor riesgo de ingreso por IC. Tampoco hubo diferencias en la variable combinada de ingresos o muerte por IC.

Ensayo	Nº pacientes	Características del paciente	Duración	Ingresos por IC
SAVOR-TIMI 53 NEJM (2013)	SAXA: 8.280 PBO: 8.212	ECV establecida: >40 años o alto RCV Factores de riesgo múltiple: varones > 55 y mujeres > 60 con 1 factor de riesgo (fumador, HTA, dislipidemia)	2,1 años	SAXA:3,5%; PBO: 2,8% HR: 1,27; IC _{95%} [1,07-1,51]
EXAMINE The Lancet (2015)	ALO: 2.701 PBO: 2.679	SCA 15–90 días antes de la incorporación al ensayo	1,5 años	ALO: 3,1%; PBO: 2,9% HR: 1,07; IC _{95%} [0,79-1,46]
VIVID EHF Congress (2013)	VILDA: 128 PBO: 124	HbA _{1c} 6.5–10% IC sistólica con FEVI <40%.	1 año	VIL: 10,15%; PBO:8,06% OR:1,31; IC _{95%} [0,55-5,12]
TECOS NEJM (2015)	SITA: 7.339 PBO: 7.332	> 50 ECV establecida. Sin enfermedad renal.	3 años	SITA: 3,1%; PBO: 3,1% HR: 1,00; IC _{95%} [0,83-1,20]

SAXA: saxagliptina; ALO: alogliptina; VILDA: vildagliptina; SITA: sitagliptina; PBO: placebo; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; SCA: síndrome coronario agudo; HTA: hipertensión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

Los Meta-análisis

Los meta-análisis no incluyen los resultados del ensayo TECOS publicado en Junio de 2015, el cual estudia un gran número de pacientes cuya aportación puede ser relevante para futuros meta-análisis.

- **Clifton:** Los resultados globales identificaron un riesgo del **19%** de ingreso por IC asociado al tratamiento con IDPP-4.
- **Monami y cols:** El riesgo global de **IC aguda** fue más alto con IDPP-4 que con los tratados con placebo u otros comparadores activos. El mayor número de casos los aportan los ensayos SAVOR-TIMI y EXAMINE; la combinación de los dos objetiva un aumento de riesgo de ingreso por IC del **24%**. Cuando se analizaron por separado los ensayos que no incluían variables CV no se detectó señal de riesgo.
- **WU:** Los IDPP-4 comparados con placebo u otros comparadores no mostraron diferencias en mortalidad global, mortalidad CV, síndrome coronario agudo o ictus, aunque sí se observó un incremento significativo en los resultados de IC del **16%**. Estos estudios no sugieren ni daño ni beneficio con IDPP-4; se precisan grandes ensayos con resultados CV para ver el papel del exceso de riesgo de IC.

Ensayo	Nº pacientes	Duración	Riesgo de IC aguda, IIC o resultados de IC
CLIFTON (2014) 4 cohortes y 5 análisis de ECA	100.200 ECA (EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, VIVID), 1 metaanálisis (Evans) y 1 análisis combinado (Scherthaner): 47.469 Cohortes (Kannan, Km, Weir y Yu): 52.731	18 meses-2,4 años	Global: 1,19; IC _{95%} [1,06-1,33] ECA: 1,24; IC _{95%} [1,08-1,42] Cohortes: 1,10; IC _{95%} [0,91-1,32]
MONAMI (2014) 84 ECA	69.615	De al menos 24 semanas	IC: OR: 1,19; IC _{95%} [1,03-1,37]
WU (2014) 50 ECA	55.141	Mediana: 45,3 semanas	IC: RR:1,16 IC _{95%} [1,01-1,33]

ECA: ensayo clínico aleatorio; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; IIC: ingresos por IC

CONCLUSIÓN

Respecto a la seguridad cardiovascular de gliptinas en pacientes con DM2:

- Los resultados de los ensayos clínicos han demostrado que no existe un mayor riesgo de **eventos cardiovasculares mayores (MACE)** asociados al tratamiento con IDPP-4.
- En lo que se refiere a los **ingresos por insuficiencia cardiaca**, los resultados de los ensayos no son totalmente coincidentes. Los datos procedentes del ensayo SAVOR-TIMI 53 indican un mayor riesgo que no se ha encontrado en los resultados del ensayo TECOS de reciente publicación.
- Los meta-análisis identifican un cierto aumento de riesgo entre el 16-24%, aunque tampoco aquí hay una total coincidencia. Es necesario disponer de nuevos meta-análisis que integren los resultados del ensayo TECOS y que esclarezcan el riesgo de empeoramiento de insuficiencia cardiaca asociado a IDPP-4.
- La **evidencia actual no es todavía suficiente** para identificar pacientes en los que el riesgo de ingreso por insuficiencia cardiaca sea mayor. Sin embargo para pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardiaca con diabetes de larga duración, puede ser aconsejable cierta precaución en la utilización de IDPP-4, hasta que se disponga de datos más concluyentes.

Autores: M^a Rosa Miranda Hidalgo y Alejandra García Ortiz