

Nuevos hallazgos de resultados cardiovasculares en ECA con antidiabéticos

Ojo de Markov número 80- febrero 2019

En 2008, la Asociación americana de los medicamentos y de los alimentos (FDA) elaboró una guía para la industria que requería realizar ensayos de gran tamaño muestral con resultados cardiovasculares para la autorización de antidiabéticos.

Posteriormente, se han completado ensayos en los que se han incluido resultados cardiovasculares (CV) en pacientes con diabetes mellitus (DM) con alto riesgo cardiovascular (RCV) para los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) y agonistas del péptido similar al glucagón del tipo 1 o agonistas del receptor (GLP-1). Los ensayos estudiaron la seguridad CV para todos los medicamentos antidiabéticos, observándose una posible reducción del RCV con empagliflozina, semaglutida y liraglutida.

En enero de 2017, en el Portal del Medicamento se publicó el **Ojo de Markov número 57 "Evidencia actual en seguridad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2"** en el que se concluía lo siguiente: *"Los ensayos realizados hasta el momento han mostrado que no existe un incremento en el riesgo CV e incluso, en algunos casos, tales como empagliflozina, semaglutida o liraglutida, los resultados podrían sugerir cierta protección cardiovascular. No obstante, sería necesario confirmar este posible efecto con ensayos diseñados con este objetivo"*.

Asimismo, en 2017 se publicaron los resultados de los ensayos **DEVOTE, IRIS, CANVAS, EXSCEL y ACE** que evaluaron la seguridad CV de insulina degludec, pioglitazona, canagliflozina, exenatida y acarbosa.

Recientemente se han completado ensayos de gran tamaño muestral con fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DM2 que valoran el efecto CV: **CARMELINA** (linagliptina), **HARMONY** (albiglutida), **DECLARE-TIMI** (dapagliflozina) (ver tabla 1)

Ensayos de gran tamaño muestral realizados en pacientes con DM2

Ensayo **EXSCEL**(n= 14.752)

Se observó que **exenatida** administrada una vez a la semana en pacientes con DM2 (73% con enfermedad CV previa) mostró no ser inferior a placebo en seguridad ($p < 0,001$ para inferioridad), pero no fue superior en eficacia en variables CV ($p = 0,06$ para superioridad). Las tasas de muerte por causas CV, IAM fatal o no fatal, ictus fatal o no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y hospitalización por síndrome coronario agudo, no difirieron significativamente entre los dos grupos.

Ensayo **DEVOTE** (n=7.637)

Se vio que **insulina degludec**, insulina basal administrada una vez al día, en enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, enfermedad renal crónica (ERC) o ambas, no fue inferior a insulina glargina en eventos CV mayores (MACE). No hubo diferencias significativas en la incidencia de muerte entre ambos grupos tratados.

Fortalezas del estudio: doble-ciego, gran número de pacientes con alto RCV y baja tasa de abandonos.

Limitaciones. La duración media del estudio (2 años), por lo que los efectos podrían ser inciertos si los resultados se extrapolaran a una exposición más prolongada y los pacientes presentaran menor número de eventos CV..

Programa CANVAS integrado (CANVAS Programme)

Formado por dos ensayos: CANVAS y CANVAS-R; n=10.142; pacientes con **DM2 y alto RCV**: historia de enfermedad cardiovascular (65,6%), cerebrovascular (20%), coronaria (60%) e IC (15%); duración del Programa: 3,5 años; edad media: 63,3; duración media de la diabetes: 13,5 años.

Este Programa se llevó a cabo con dos ECA de forma integrada, para maximizar el poder estadístico y poder detectar mejor el efecto de canaglifozina en los resultados CV, renales y de seguridad. Se obtuvo un **beneficio significativo** con canaglifozina frente a placebo en la prevención de la **variable primaria combinada (muerte por causas CV, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o ictus no fatal)**, pero no en las variables individuales. También hubo beneficio en la reducción de **hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC)**.

Fortalezas del estudio: el gran tamaño de los ensayos combinados, la larga duración de los mismos, el diseño aleatorizado, la amplitud en los criterios de inclusión de los participantes (con y sin enfermedad cardiovascular establecida), permitiendo así una extrapolación de los resultados a gran parte de la población, y el alto nivel de los criterios fijados de las variables, sobre todo las renales, por comités de expertos. La amplia consistencia interna y externa refuerzan los resultados.

Limitaciones: el número moderado de eventos para muchos resultados importantes, en particular, la escasez de eventos de enfermedad renal en etapa terminal; la proporción relativamente pequeña de participantes con enfermedad renal establecida, lo que limita la generalización a esa población; el probable riesgo aumentado de falsos positivos, al existir gran cantidad de análisis pero pocos eventos; la interrupción de la terapia aleatorizada; el mayor uso de otros agentes hipoglucemiantes en el grupo placebo durante el programa, que puede explicar la coincidencia en el tiempo de los niveles de hemoglobina glicosilada, pero subestimar los beneficios y riesgos asociados con canaglifozina.

Ensayo HARMONY (n= 9.463; duración ≈ 1,6 años)

Se observó que la **albiglutida** administrada 1 vez al día **redujo el riesgo de** eventos CV mayores "**MACE**" (**22%**) en comparación con placebo, cuando se añadió a la terapia estándar en pacientes con DM2 y ECV; se precisarían 50 pacientes en tratamiento con albiglutida para la prevención de 1 evento. También se encontró una reducción de los IAM. Estos datos sugirieron que ciertos análogos del GLP-1 en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) podrían reducir el riesgo de eventos aterotrombóticos. Sin embargo, no se observó una reducción significativa en muerte por causas CV, a diferencia del ensayo LEADER con la liraglutida. El estudio tampoco permitió extraer conclusiones en la variable combinada muerte por causas CV o ingreso hospitalario por IC.

Fortalezas: los investigadores pudieron utilizar otros antidiabéticos orales, como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o los inhibidores del SGLT-2 y, aún a pesar de los criterios de inclusión y de exclusión, se aseguraron una alta tasa de eventos cardiovasculares.

Limitaciones: La corta duración del seguimiento (para proporcionar tolerabilidad y seguridad se precisan hasta 3 años), la ausencia de medición de la eliminación de lípidos y albúmina urinaria y la falta de información detallada sobre las complicaciones microvasculares. Por otro lado, un 25% de los pacientes interrumpieron el tratamiento. Aunque este porcentaje es consistente con las tasas de abandono de otros ensayos que utilizaron agonistas del receptor de GLP-1, se considera una cantidad bastante alta.

Ensayo internacional CARMELINA (n=6.979; duración= 2,2 años)

Incluyó pacientes con DM2 y alto RCV. Linagliptina, en comparación con placebo, demostró no-inferioridad en riesgo de MACE.

En un análisis secundario de este estudio (McGuire_2018), sobre resultados CV en participantes con DM2 y ECV ateroesclerótica y/o enfermedad concomitante, la **linagliptina no afectó el riesgo de ingreso hospitalario por IC** u otros resultados relacionados con IC, entre los participantes con o sin antecedentes de IC, en todo el espectro de la enfermedad renal e independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se demuestra que **el aumento de la IC no es un efecto de clase de los IDPP-4**. A pesar de haberse visto este efecto en alguno de los de su clase (como saxagliptina) (SAVOR_TIMI), no se ha mostrado con sitagliptina (TECOS) o alogliptina (EXAMINE).

Limitaciones del ensayo: a efectos de validez externa, hay que considerar que el 74% de los pacientes tenía una enfermedad crónica; La duración del ensayo fue demasiado corta para obtener resultados renales; el ensayo no tuvo poder para evaluar los efectos sobre el riesgo de cáncer o sobre los eventos adversos individuales.

Otros ECA en pacientes no diabéticos (con intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina)**Ensayo ACE**, (n=6522)

Realizado en pacientes chinos **con intolerancia a la glucosa** y con enfermedad coronaria, **no se demostró reducción del riesgo de MACE** (muerte CV, infartos o ictus, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardiaca), entre los tratados con acarbosa y los tratados con placebo, aunque sí se redujo la incidencia de la diabetes. No hubo un efecto significativo en muerte por todas las causas. Aunque no se observó un efecto directo de la acarbosa en resultados CV, no debe descartarse un posible efecto indirecto, ya que el desarrollo de diabetes duplica el RCV.

Ensayo IRIS, con pioglitazona (n=3876)

Participaron pacientes sin diabetes **con resistencia a la insulina**, con historia reciente de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (TIA), se observó que el **riesgo de ictus o IAM fue menor** entre los pacientes que recibieron pioglitazona que en los tratados con placebo. aunque hubo **mayores riesgos significativos** de aumento de peso, edema y fracturas, que requirieron cirugía u hospitalización. La variable primaria fue ictus fatal o no fatal o IAM. Habría pues que considerar el balance beneficio/riesgo para el uso de pioglitazona.

Tabla1.- Resultados CV de ensayos actuales de antidiabéticos en comparación con placebo

		Compuesto primario MACE	Muerte CV	IAM	Ictus	Hospitalización por angor inestable	Hospitalización por IC
		(HR; IC 95%)					
IDPP-4	TECOS (sitagliptina)	0,98 (0,89-1,08)	1,03 (0,89-1,19)	0,95 (0,81-1,11)	0,97 (0,79-1,19)	0,90 (0,70-1,16)	1,00 (0,83-1,20)
	SAVOR-TIMI-53 (saxagliptina)	1,00 (0,89-1,12)	1,03 (0,87-1,22)	0,95 (0,80-1,12)	1,11 (0,88-1,39) (a)	1,19 (0,89-1,60)	1,27 (1,07-1,51)
	EXAMINE (alogliptina)	0,96 (≤ 1,16) (b)	0,85 (0,66-1,10)	1,08 (0,88-1,03)	0,91 (0,55-1,50) (c)	0,90 (0,60-1,37)	1,07 (0,79-1,46)
	CARMELINA (linagliptina)	1,02 (0,89-1,17)	0,96 (0,81-1,14)	0,78 (0,36-1,72) (d)	1,05 (0,53-2,09) (d)	0,87 (0,57-1,31)	0,90 (0,74-1,08)
				1,15 (0,91-1,45) (d)	0,88 (0,63-1,23) (d)		
aGLP-1	ELIXA (lixisenatida)	1,02 (0,89-1,17)	0,98 (0,78-1,22)	1,03 (0,87-1,22)	1,12 (0,79-1,58)	1,11 (0,47-2,62)	0,96 (0,75-1,23)
	LEADER (liraglutida)	0,87 (0,78-0,97)	0,78 (0,66-0,93)	0,86 (0,73-1,00)	0,86 (0,71-1,06)	0,98 (0,76-1,26)	0,87 (0,73-1,05)
	EXSCEL (exenatida)	0,91 (0,83-1,00)	0,88 (0,76-1,02)	0,97 (0,85-1,10)	0,85 (0,70-1,03)	1,05 (0,94-1,18) (e)	0,94 (0,78-1,13)
	SUSTAIN-6 (semaglutida)	0,74 (0,58-0,95)	0,98 (0,65-1,48)	0,74 (0,51-1,08)	0,61 (0,38-0,99)	0,82 (0,47-1,44)	1,11 (0,77-1,61)
	HARMONY (albiglutida)	0,78 (0,68-0,90) (f)	0,93 (0,73-1,19)	0,75 (0,61-0,90)	0,86 (0,66-1,14)		0,85 (0,70-1,04)
ISGLT-2	EMPA-REG OUTCOME (empaglifozina)	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,70-1,09)	1,18 (0,89-1,56)	0,99 (0,74-1,34)	0,65 (0,50-0,85)
	CANVAS Programme (CANVAS y CANVAS-R) (canaglifozina)	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,85 (0,69-1,05) (g)	0,90 (0,71-1,15) (g)	NA	0,67 (0,52-0,87)
	DECLARE-TIMI 58 (dapaglifozina)	0,93 (0,84-1,03)	0,83 (0,73-0,95) (h)	0,89 (0,77-1,01)	1,01 (0,84-1,21)		0,73 (0,61-0,88)
Insulina Degludec	DEVOTE	0,91 (0,78-1,06)	0,96 (0,76-1,21)	0,85 (0,68-1,06)	0,90 (0,65-1,23)	0,95 (0,68-1,31)	NA
Inhibidores de la alfa- glucosidasa (acarbosa)	ACE*	0,95 (0,81-1,11)	0,89 (0,71-1,11)	1,12 (0,87-1,46) (i)	0,97 (0,70-1,33) (i)	1,02 (0,82-1,26)	0,89 (0,63-1,24)
	Pioglitazona	IRIS*	0,76 (0,62-0,93) (ictus o IAM)		0,82 (0,61-1,10) (j)		

aGLP-1: Análogos de la glucoproteína 1; MACE: eventos CV mayores (muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus); IC: insuficiencia cardíaca; IC 95%: intervalo de confianza 95%; (a) En el SAVOR-TIMI 53, los ictus recogidos son solo los isquémicos; (b) Límite superior del intervalo de confianza repetido unilateral 1,16; p < 0,001 para no-inferioridad; (c) en el estudio EXAMINE, los resultados en IAM e ictus son los considerados como no fatales; (d) En el ensayo CARMELINA, la HR: 0,78 (0,36-1,72) corresponden a los IAM fatales y la HR: 1,15 (0,91-1,45) a los IAM no fatales; por otro lado, el resultado HR: 1,05 (0,53-2,09), corresponde a los ictus fatales y la HR: 0,88 (0,63-1,23) corresponde a los ictus no fatales; (e) En el ensayo EXSCEL en vez de hospitalización por angina inestable comprende ingreso por síndrome coronario; (f) En el ensayo HARMONY, el segundo resultado contemplado dentro del compuesto primario es el compuesto primario extendido, que incluye también la revascularización urgente por angor inestable además de muertes CV, IAM e ictus; por otro lado la variable hospitalización por IC fue valorada conjuntamente con la muerte por causas CV (muerte por causas CV o ingreso por IC); (g) En ensayo CANVAS, los IAM y los ictus reflejados son los no fatales; (h) En el ECA DECLARE-TIMI, el segundo resultado en el apartado muerte CV se refiere a muerte CV u hospitalización por IC; (i) En el ensayo ACE, se contemplan tanto los IAM como los ictus fatales y no fatales; (j) en el ensayo IRIS, la reducción de ictus se hace a expensas, sobre todo, de ictus isquémicos (HR: 0,72; IC 95% 0,57-0,91); los datos de los ictus reflejados en la tabla corresponden a todos los ictus. *Los ensayos ACE e IRIS no están realizados en diabéticos (el ACE se ha valorado en pacientes con intolerancia a la glucosa y el IRIS en pacientes con resistencia a la insulina). Los resultados en azul reducen los eventos de forma significativa. Los resaltados en negra sin colorear están en el límite de la significación.

Limitaciones y análisis de evaluación de resultados

Estos estudios presentan **limitaciones** que podrían **restringir la validez** de los resultados así como su extrapolación a la práctica real:

- Se realizaron en población **de alto riesgo CV**, por lo que los resultados no serían extrapolables a la población general.
- Los resultados deben interpretarse con precaución, ya que durante el desarrollo de los estudios, se admitieron **cambios o ajustes** tanto de la **medicación** antidiabética como de otra medicación para la reducción de eventos CV.
- **Todas las muertes de causa incierta** (en las que no estaba bien documentada la causa no vascular) se clasificaron como **muerte de causa CV**, a pesar de existir diferencias en la definición de muerte CV entre los distintos estudios.
- Se observan **discrepancias** en la mayoría de los casos entre el resultado de la **variable combinada y sus componentes**. En el caso de los estudios de la **empagliflozina** (EMPA-REG-OUTCOME) y de la **semaglutida** (SUSTAIN-6) se han visto diferencias estadísticamente significativas en la variable principal cuando se añaden los resultados de las dos **dosis** (10 mg y 25 mg de empagliflozina y 0,5 mg y 1 mg de semaglutida), pero no cuando se analizan por separado. Lo mismo ocurre con la **canagliflozina** en el programa CANVAS, en el que se publicaron los **resultados agregados de dos estudios** (CANVAS y CANVAS-R), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal cuando se analizaron los resultados de los estudios individuales.
- En los estudios de empagliflozina, canagliflozina, liraglutida y semaglutida, se encontraron diferencias en los resultados según región geográfica de los pacientes.

El diseño de estos estudios permite confirmar la **seguridad cardiovascular** de estos fármacos, pero **no** permite extraer conclusiones firmes sobre su **eficacia CV**. Liraglutida, albiglutida, empagliflozina y canagliflozina han demostrado **un posible**, aunque modesto, **beneficio** en **variables CV** pero se desconoce el mecanismo que lo justifica y habrá que confirmarlo con ensayos clínicos diseñados para este fin.

Se hace necesario **confirmar el perfil de seguridad a largo plazo** de los nuevos fármacos, ya que con su uso se han encontrado efectos adversos graves, como: depleción de volumen, hipotensión, infecciones, amputaciones, fracturas y disminución de la densidad mineral ósea, cetoacidosis, gangrena de Fournier, infecciones del tracto urinario, pancreatitis aguda, cáncer pancreático, colangiocarcinoma, lesión renal aguda, aumento de inflamación intestinal, artralgias, etc.

Se **descarta el efecto de clase** del aumento del **riesgo de IC de los IDPP-4**, ya que aunque sí se observó en el SAVOR-TIMI, no se corroboró en los ECA de los otros IDPP-4 (TECOS, EXAMINE O CARMELINA). Se observa un **menor número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca** en el EMPAREG-OUTCOME, CANVAS PROGRAMME y DECLARE-TIMI 58.

Autora: M^a Rosa Miranda Hidalgo

Revisora: Judit Ceruelo Bermejo

Maquetación, revisión de texto e imágenes: Beatriz T. Jiménez Arribas