

Editorial

# Nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La revolución ya ha empezado



## New Treatments for Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. The Revolution Has Begun

Rafael Simó\* y Cristina Hernández

Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo y CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 20 de septiembre de 2016

Existe suficiente evidencia de que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta tanto la morbilidad como la mortalidad cardiovascular. En un estudio reciente se ha estimado que, por cada punto de aumento de la glucohemoglobina ( $HbA_{1c}$ ), el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (ECV) aumenta un 18%<sup>1</sup>. Sin embargo, los estudios de intervención dirigidos a demostrar que la optimización del control glucémico se traduce en una reducción de ECV no han resultado concluyentes. Ello plantea la importancia de la elección del tratamiento antidiabético en cuanto a su acción cardiovascular, independientemente de su efectividad en reducir las cifras de glucemia. En la última década se han comunicado varios resultados en este sentido que, en general, han mostrado que la mayoría de los agentes antidiabéticos tienen, como mucho, un efecto neutro en cuanto a protección cardiovascular. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, estos resultados se obtuvieron de subanálisis de ensayos clínicos cuyo objetivo principal no era la seguridad cardiovascular.

En 2008, tras la retirada del mercado de la rosiglitazona por su potencial efecto favorecedor de eventos cardiovasculares, se produjo un punto de inflexión, ya que, dentro del proceso regulatorio, la *Food and Drug Administration* (FDA) instó a efectuar ensayos clínicos específicamente dirigidos a evaluar la seguridad cardiovascular de todos los nuevos antidiabéticos que salieran al mercado<sup>2</sup>. De hecho, la FDA no considera aceptable un límite superior del intervalo de confianza de la razón de riesgo cardiovascular superior a 1,8<sup>2</sup>.

A partir de entonces se han publicado 6 ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y controlados para evaluar la seguridad cardiovascular de los fármacos empleados en el tratamiento de la DM2, que han incluido en total a más de 58.000 personas. En 3 de ellos se han evaluado los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (DPP-4): saxagliptina

(estudio SAVOR-TIMI 53<sup>3</sup>), alogliptina (estudio EXAMINE<sup>4</sup>) y sitagliptina (estudio TECOS<sup>5</sup>); en 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP1-RA) lixisenatida (estudio ELIXA<sup>6</sup>) y liraglutida (estudio LEADER<sup>7</sup>) y en 1, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2), la empagliflozina (estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>8</sup>). De todos los inhibidores de la DPP-4 estudiados y lixisenatida, se ha demostrado la no inferioridad en comparación con placebo en cuanto a mortalidad y morbilidad cardiovasculares, que era el objetivo principal. Sin embargo, tanto la empagliflozina (estudio EMPA-REG OUTCOME<sup>8</sup>) como muy recientemente la liraglutida (estudio LEADER<sup>7</sup>) han mostrado superioridad respecto al placebo en reducción de mortalidad y morbilidad cardiovasculares. Estos resultados son un hito relevante y pueden condicionar el tratamiento clínico del paciente diabético, dada la importancia de la ECV en el pronóstico de estos pacientes.

El estudio EMPA-REG OUTCOME es el primer ensayo clínico en que se demostró que un agente antidiabético es capaz de reducir los eventos cardiovasculares<sup>8</sup>. Se incluyó a un total de 7.020 pacientes con DM2 y ECV establecida, que se siguieron durante un periodo medio de 3,1 años. El evento primario (variable principal) era la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal (MACE). La empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) (*hazard ratio* [HR] = 0,86; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,74-0,99;  $p = 0,04$ ). Sin embargo, se produjeron varios hechos que merecen un comentario. En primer lugar, la significación estadística obtenida en el MACE fue a expensas de la mortalidad cardiovascular, la cual se redujo en un 38% (HR = 0,62;  $p = 0,001$ ) en el grupo tratado con empagliflozina, mientras que no se encontraron diferencias significativas en las incidencias de infarto de miocardio no fatal (discreta reducción) e ictus no fatal (ligero aumento). En segundo lugar, no hubo diferencias entre las 2 dosis empleadas (10 y 25 mg) y, por lo tanto, no se evidenció un efecto dosis-respuesta en lo que se refiere a seguridad cardiovascular. En tercer lugar, la empagliflozina redujo en un 35% la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y tuvo un efecto beneficioso en la mortalidad de ese origen. En cuarto lugar, y quizá el punto más sorprendente, se observó una separación muy precoz de los 2 brazos de tratamiento (empagliflozina frente a placebo) y las diferencias

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.029>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:1088–97.

\* Autor para correspondencia: Grupo de Investigación en Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigación Hospital Vall d'Hebron (VHIR), Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: [rafael.simo@vhir.org](mailto:rafael.simo@vhir.org) (R. Simó).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.030>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ya eran significativas respecto al objetivo primario (MACE) a los 3 meses de empezar el tratamiento. Estos resultados tan rápidos no indican que el efecto observado se deba a una acción antiarterioesclerótica de la empagliflozina y apuntan hacia un efecto hemodinámico y/o metabólico<sup>9,10</sup>.

El descenso de la presión arterial sistólica/diastólica fue aproximadamente de 5/2 mmHg y se mantuvo a lo largo del estudio. Si bien ello puede contribuir a la reducción de eventos cardiovasculares, sería esperable observar este efecto como mínimo al año de iniciar el tratamiento, y no ya a los 3 meses. Además, probablemente esta discreta reducción de la presión arterial probablemente debería tener más impacto en el ictus que en los eventos coronarios pero, tal como se ha comentado, este no fue el caso. Por lo tanto, es poco probable que la reducción de la presión arterial desempeñe un papel importante en la seguridad cardiovascular asociada al tratamiento con empagliflozina. El efecto diurético de la empagliflozina, a través de la reducción del volumen intravascular (precarga) y la mejora de la presión arterial y la rigidez aórtica (poscarga) pueden mejorar la función ventricular y la demanda miocárdica de oxígeno. Ello se puede considerar especialmente atractivo para los pacientes con fracción de eyección reducida e insuficiencia cardiaca. La determinación de péptido natriurético tipo B podría ser útil para confirmar esta hipótesis e identificar el subgrupo de pacientes que más se beneficiarían del tratamiento<sup>9</sup>. Aparte de estos factores hemodinámicos, cabe mencionar que probablemente exista un factor metabólico inherente a la moderada hipercetonemia que ocurre en los pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, con aumento del β-hidroxibutirato. La hipótesis se basa en que la concentración discretamente elevada de β-hidroxibutirato, que es el combustible más utilizado por el miocardio y proporciona más energía en forma de trifosfato de adenosina, tendría un efecto cardioprotector<sup>11</sup>. Además, se ha demostrado que la administración de inhibidores SGLT2 aumenta el hematocrito, probablemente debido a la hemoconcentración que tiene lugar por su efecto diurético. Este aumento del hematocrito podría facilitar la liberación tisular de oxígeno en el miocardio y con ello contribuir a la cardioprotección<sup>11</sup>. Los mecanismos involucrados en la acción hipoglucemiante de los inhibidores de SGLT2 y en sus acciones pleotrópicas se han revisado recientemente<sup>10</sup>.

No se ha publicado ningún estudio de seguridad cardiovascular que utilice otro inhibidor de SGLT2, por lo que no se puede aventurar que el efecto observado con la empagliflozina sea específico de la molécula o inherente a un efecto de clase. Otro punto de interés al que se deberá responder con ensayos clínicos

ad-hoc es como gestionar la administración de diuréticos a los pacientes en tratamiento con SGLT2.

En el estudio LEADER<sup>7</sup> se incluyó a 9.340 pacientes, de los que el 81% tenía ECV establecida y/o insuficiencia renal. El seguimiento medio fue de 3,8 años y el evento primario, al igual que en el estudio EMPA-REG OUTCOME, fue la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. El tratamiento con liraglutida redujo en un 13% el evento primario (HR = 0,87; IC95%, 0,78-0,97; p = 0,01 para superioridad). Se redujeron tanto la mortalidad cardiovascular como los infartos e ictus no fatales y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, pero solo la reducción de la mortalidad cardiovascular fue estadísticamente significativa (reducción del 22%). A diferencia del estudio EMPA-REG OUTCOME, el efecto del fármaco se evidenció más tarde (figura). En el LEADER, las diferencias entre el grupo placebo y el tratado con liraglutida empezaron a ser evidentes a partir del año de seguimiento, lo que indica un efecto en la progresión de la ateromatosis más que un efecto hemodinámico-metabólico.

Se ha demostrado la presencia de GLP-1R en miocardio y vasos (células endoteliales y musculares). Los mecanismos por los que los agonistas de GLP-1R ejercerían efectos beneficiosos directos en el sistema cardiovascular se han revisado recientemente<sup>12,13</sup>. En resumen, los GLP-1-RA modulan la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la contractilidad miocárdica y la perfusión tisular. Asimismo, reducen la inflamación vascular y protegen del estrés oxidativo. Además, en un estudio experimental reciente se ha demostrado que la exenatida reduce la activación plaquetaria y la formación de trombos<sup>14</sup>. Por último, el tratamiento con GLP1-RA se asocia a una discreta reducción del colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos<sup>15</sup>, pero no hay suficiente información para concluir que esta ligera mejora del perfil lipídico tenga un impacto significativo en los eventos cardiovasculares.

Una pregunta que aún no tiene respuesta es si el efecto observado con liraglutida es exclusivo de este GLP1-RA o bien se trata de un efecto de clase. Como ya se ha mencionado, el estudio ELIXA demostró no inferioridad (efecto neutro) respecto al placebo en cuanto a seguridad cardiovascular. Sin embargo, los estudios no son comparables en cuanto a diseño y metodología. En este sentido, cabe mencionar que en el estudio ELIXA<sup>6</sup> se aleatorizó a un total de 6.068 pacientes (placebo frente a lixisenatida) que habían sufrido un infarto de miocardio o habían estado hospitalizados por angina inestable en los 6 meses previos a su inclusión en el estudio y se los siguió una media de 25 meses. Este es un perfil de paciente distinto del que se incluyó en el estudio LEADER. Además, la

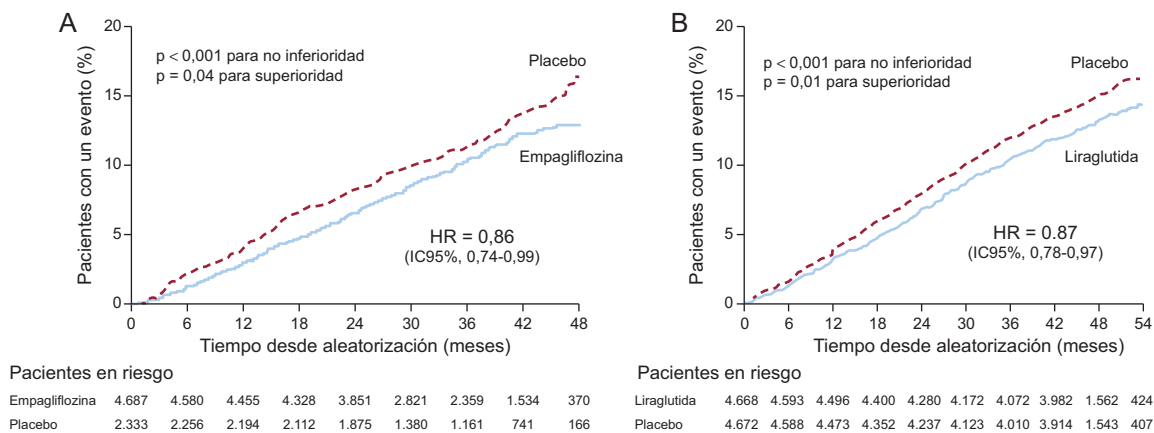


Figura. Diferencias en la cronología del efecto beneficioso observado con empagliflozina y liraglutida en los eventos cardiovasculares (combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal) entre los estudios EMPA-REG OUTCOME<sup>8</sup> (A) y LEADER<sup>7</sup> (B). HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

variable primaria que se analizó fue la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal y la hospitalización por angina inestable (este último criterio no se incluyó en el estudio LEADER). Por lo tanto, aunque no hay duda de que existen diferencias de estructura molecular y farmacocinética entre liraglutida y lixisenatida, no se puede concluir con los datos disponibles actualmente que la liraglutida sea el único GLP1-RA con efecto beneficioso cardiovascular en pacientes de elevado riesgo.

Actualmente están en marcha 11 ensayos clínicos (6 con GLP1-RA, 3 con inhibidores de la DPP-4 y 2 con inhibidores SGLT-2) que en conjunto incluirán a más de 80.000 pacientes y pueden aportar respuestas tales como aclarar si la reducción de eventos cardiovasculares observada con la empagliflozina y la liraglutida es un efecto de clase o se trata de un efecto específico de estas moléculas concretas. También sería muy útil que estos estudios incorporaran análisis multivariados a fin de discernir qué variables son las que influyen de modo independiente en los resultados obtenidos. Tanto el estudio EMPA-REG OUTCOME como el LEADER adolecen de este tipo de análisis estadístico.

Seguir las recomendaciones de la FDA respecto a la seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos centradas en los eventos isquémicos puede ser cuestionable, ya que supone un gran coste y puede no ser eficiente en identificar y evaluar otros problemas cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca. En este sentido quizá sería más efectivo desde el punto de vista coste-beneficio adoptar una estrategia más individualizada y realizar estudios de seguridad cardiovascular solo cuando exista algún indicio que los justifique y, además, centrados en el problema que se quiere abordar. Así, por ejemplo, si en la fase previa o tras la autorización el problema que parece adecuado abordar es la posibilidad de que el fármaco precipite una insuficiencia cardíaca, habría que diseñar un ensayo clínico específicamente dirigido a responder a esta cuestión.

No hay duda de que es importante que el cardiólogo conozca esta información para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, debe evitarse tener situado el foco únicamente en la seguridad cardiovascular y dejar al margen las complicaciones microvasculares o, como ha ocurrido en algunos estudios, analizándolas solo marginalmente y con diseños metodológicos que dejan mucho que desear. Tanto el cardiólogo como el endocrinólogo no deben perder la visión holística de la enfermedad. Así, por ejemplo, sería muy poco serio tener un fármaco muy seguro desde el punto de vista cardiovascular, pero que favoreciera el edema macular diabético y causara ceguera a un alto porcentaje de la población. Otro ejemplo emergente es el deterioro cognitivo, en particular el aumento de prevalencia de enfermedad de Alzheimer entre los pacientes con DM2. Dada la acción neuro-protectora del GLP-1 y su abundancia de receptores en el cerebro, están en marcha ensayos clínicos para demostrar si los GLP1-RA son capaces de evitar la enfermedad de Alzheimer. Tampoco sería oportuno, en caso de que estos ensayos demostraran que reducen el deterioro cognitivo en la población diabética, no tener en cuenta esta propiedad a la hora de seleccionar un antidiabético, especialmente para población diabética de edad avanzada y, por lo tanto, más proclive a la demencia. Todo ello abre una nueva perspectiva en la prescripción del tratamiento antidiabético, que aumenta su complejidad pero lo posiciona hacia una medicina más personalizada o de precisión.

En definitiva, los estudios EMPA-REG OUTCOME y LEADER han iniciado una revolución en la selección de prescripción para todos

los profesionales que atienden a pacientes con DM2. En otras palabras, parece adecuado prescribir este tipo de fármacos a los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, aun a la espera de estudios que avalen su coste-efectividad. Evidentemente, habrá que estar atentos al impacto que los resultados de estos estudios tengan en las guías. Sin embargo, debe quedar claro que no hay evidencia de efecto de protección cardiovascular en pacientes que no han sufrido un evento cardiovascular o tengan riesgo bajo. Un punto de especial interés será ver si la combinación de empagliflozina y liraglutida tiene efectos aditivos o sinérgicos en la prevención de eventos cardiovasculares. Dado que los mecanismos de acción parecen completamente distintos, es razonable aventurar esta posibilidad. No obstante, habrá que esperar a los resultados de los ensayos clínicos al respecto. Quedan aún muchas preguntas por responder, pero lo cierto es que nos espera un futuro apasionante que va a exigir una colaboración aún más estrecha entre cardiólogos y endocrinólogos para optimizar el tratamiento de la DM, una de las principales pandemias del siglo XXI.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA*. 2014;311:1225–33.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, December 2008 [citado 2 Jul 2016]. Disponible en: [www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm071627.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm071627.pdf)
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–35.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–42.
- 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.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- Abdul-Chani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 Inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care*. 2016;39:717–25.
- Dalama B, Mesa J. Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1088–97.
- Ferranini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108–14.
- Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24:15–30.
- Poudyal H. Mechanisms for the cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1. *Acta Physiol (Oxf)*. 2016;216:277–313.
- Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes*. 2016;65:1714–23.
- Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:225–41.