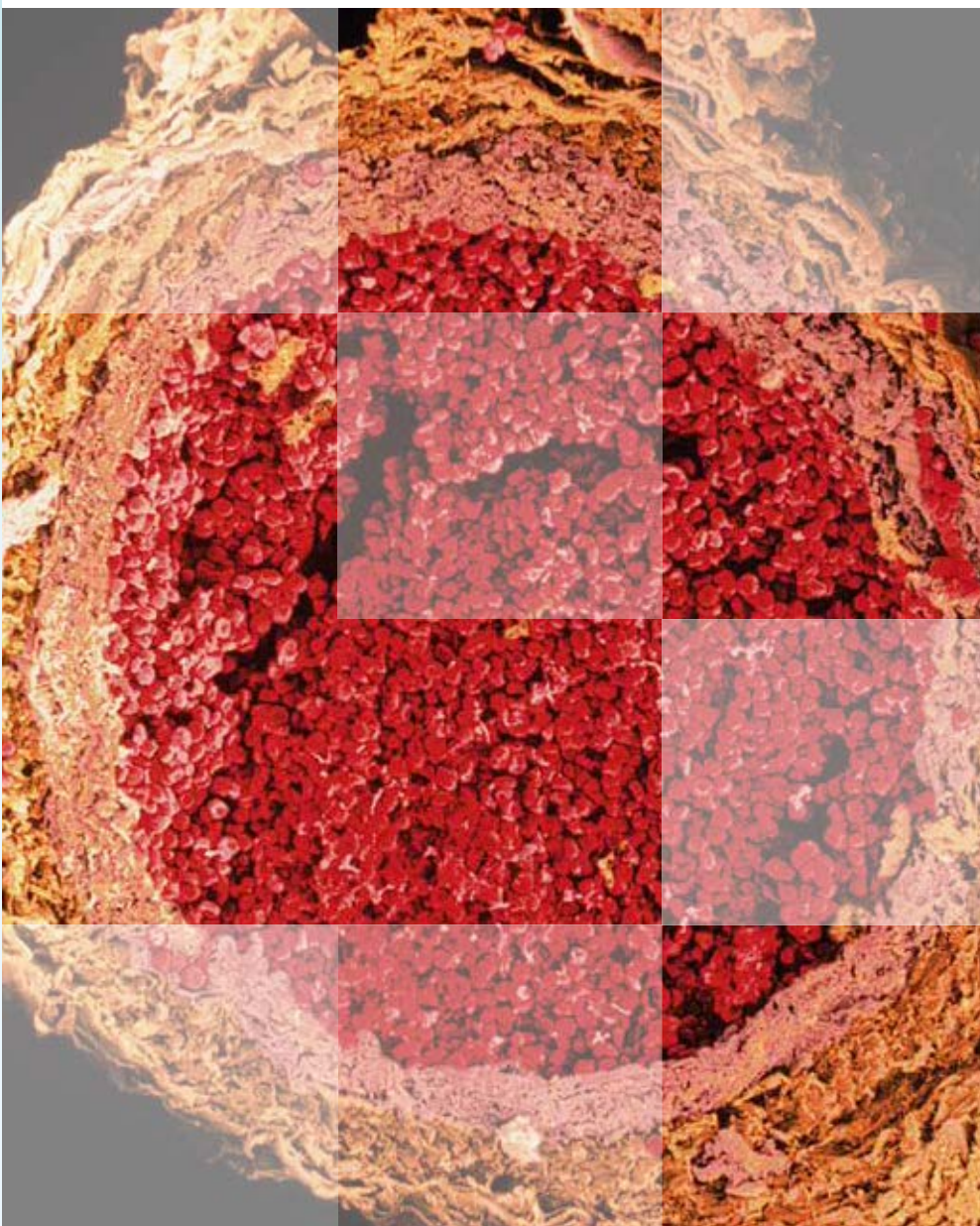


# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



## Seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos

### Coordinadores:

Josep Franch Nadal  
José Manuel Millaruelo Trillo

### Autores:

Dídac Mauricio Puente  
Lorenzo Fácila Rubio  
José Javier Mediavilla Bravo  
Josep Redon i Mas  
José Manuel Millaruelo Trillo

# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



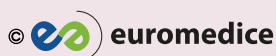
**Director:**  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

**Comité editorial:**  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Francisco Javier García Soidán

**Asesores:**  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Luis Martín Manzano  
Manel Mata Cases  
Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Mateu Seguí Díaz  
Rosario Serrano Martín

**Web redGDPS:**  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal: B-21312-2012  
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2014: De los autores.  
© Copyright de la edición 2014: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra la sección de una arteria que contiene glóbulos rojos y muestra sus distintas capas: íntima, muscular y adventicia.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [redaccion@redgdaps.org](mailto:redaccion@redgdaps.org).

## SUMARIO:

<b>Ventajas e inconvenientes del uso de fármacos hipoglucemiantes: eficacia frente a seguridad</b>	2
Dídac Mauricio Puente	
<b>Diabetes y corazón: una peligrosa intersección</b>	6
Lorenzo Fácil Rubio	
<b>Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos</b>	10
José Javier Mediavilla Bravo	
<b>Actualización de los estudios con inhibidores DPP4: resultados cardiovasculares</b>	16
Josep Redon i Mas	
<b>Seguridad, eficacia, decisiones compartidas con el paciente y <i>accountability</i>: el complejo proceso de la prescripción</b>	20
José Manuel Millaruelo Trillo	

# Ventajas e inconvenientes del uso de fármacos hipoglucemiantes: eficacia frente a seguridad

Dídac Mauricio Puente

Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

## INTRODUCCIÓN

En este capítulo introductorio de la monografía se pretende ofrecer al lector interesado una visión muy general de las características, en términos de eficacia y seguridad, de los diferentes fármacos hipoglucemiantes disponibles en el arsenal terapéutico en nuestro país. Existen aspectos concretos, como el de la seguridad cardiovascular, que ocupa un capítulo ulterior de esta monografía, que no serán abordados aquí para evitar duplicidad en la información.

Nos gustaría destacar que en nuestro país tenemos datos clínicos que demuestran que existe un uso inadecuado de algunos fármacos en términos tanto de eficacia como de seguridad. Por ejemplo, sabemos que una parte no despreciable de la población con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular menor de 30 ml/min) recibe tratamiento con fármacos que están formalmente contraindicados en esta circunstancia clínica. El 16,2 % de ellos recibe metformina y el 12,1 % una sulfonilurea, según datos del estudio eControl<sup>1</sup>.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES

Existen multitud de fuentes que han revisado en profundidad todos los datos importantes sobre la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos hipoglucemiantes. Por ello, aquí no se pretende revisar de manera exhaustiva estas características. A modo de resumen, se incluye la información más básica en relación con las ventajas e inconvenientes de cada uno de los grupos terapéuticos.

Debemos tener siempre presente que la respuesta a cualquier fármaco es individual y no siempre es la esperada, tanto en términos de potencia hipoglucemiante como en términos de efectos favorables y deletéreos adicionales de los fármacos.

Para no repetir las ventajas e inconvenientes de los distintos grupos de fármacos, remitimos al lector a documentos recientes que analizan dichas características de manera pormenorizada<sup>2-5</sup> y a la tabla 1<sup>6</sup>.

## CRITERIOS CLÍNICOS UTILIZADOS POR LAS PRINCIPALES GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA

No podemos hacer una revisión exhaustiva de las guías y recomendaciones más recientes, aunque sí subrayaremos aquellos aspectos que en todas ellas se destacan como elementos importantes que hay que tener en cuenta en el momento de tomar decisiones. Recomendamos la lectura atenta de los cuatro documentos elegidos entre las guías y recomendaciones más recientes o próximas<sup>6-9</sup>.

En todas ellas hay elementos diferentes que permiten escoger el tratamiento potencialmente más adecuado a las características clínicas y a las necesidades y preferencias del paciente. Cabe destacar la última versión de la guía de la Canadian Diabetes Association<sup>8</sup>, que ya en su versión anterior, como pionera entre todas ellas, especificaba que se debía elegir el mejor tratamiento no de una manera algorítmica, sino teniendo en cuenta todos los factores que desempeñan algún papel en la decisión. Entre dichos factores destacan:

- a) *Características del paciente*: grado de hiperglucemia, presencia de comorbilidades, preferencias y habilidades del paciente para acceder a determinados tratamientos.
- b) *Propiedades del tratamiento*: efectividad y duración del descenso de la glucemia, riesgo de hipoglucemias, eficacia de la reducción de las complicaciones asociadas a la diabetes, efecto sobre el peso corporal y sobre otros factores asociados a la diabetes (como la HTA o la dislipidemia), efectos secundarios, contraindicaciones y coste.

**Tabla 1.** Ventajas e inconvenientes de las distintas familias de fármacos antidiabéticos

Familia	Ventajas	Inconvenientes
Biguanidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amplia experiencia</li> <li>- Sin hipoglucemia</li> <li>- Posible ↓ (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin aumento de peso</li> <li>- Efectos secundarios gastrointestinales</li> <li>- Riesgo de acidosis láctica</li> <li>- Deficiencia de vitamina B12</li> <li>- Múltiples contraindicaciones: ERC, acidosis, hipoxia, deshidratación, etc.</li> </ul>
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amplia experiencia</li> <li>- ↓ (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia</li> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Bloquea el condicionamiento isquémico del miocardio?</li> <li>- Duración baja</li> </ul>
Meglitinidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Oscilaciones glucemia posprandial</li> <li>- Flexibilidad de la administración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia</li> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Bloquea el condicionamiento isquémico del miocardio?</li> <li>- Régimen de dosis frecuentes</li> </ul>
Tiazolidinedionas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin hipoglucemia</li> <li>- Duración</li> <li>- ↑ cHDL</li> <li>- ↓ Triglicéridos</li> <li>- ↓ Episodios cardiovasculares (ProACTIVE, pioglitazona)?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Edemas/insuficiencia cardíaca</li> <li>- Fracturas óseas</li> <li>- ↑ cLDL (rosiglitazona)</li> <li>- ↑ IAM? (metaanálisis, rosiglitazona)</li> <li>- ↑ Cáncer de vejiga? (pioglitazona)</li> </ul>
Inhibidores α-glucosidasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin hipoglucemias</li> <li>- ↓ Oscilaciones de la glucemia posprandial</li> <li>- ↓ Episodios cardiovasculares? (STOP-NIDDM)</li> <li>- No sistémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia generalmente moderada para la HbA1c</li> <li>- Efectos secundarios gastrointestinales</li> <li>- Régimen de dosis frecuente</li> </ul>
Inhibidores DPP4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin hipoglucemias</li> <li>- Buena tolerancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia generalmente moderada para la HbA1c</li> <li>- Urticaria/angioedema</li> <li>- Pancreatitis?</li> </ul>
Agonistas GLP1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin hipoglucemias</li> <li>- Reducción del peso</li> <li>- Potencial para mejorar la masa/función de las células β?</li> <li>- Acciones protectoras cardiovasculares?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos secundarios gastrointestinales</li> <li>- Pancreatitis aguda?</li> <li>- Hiperplasia de células C/tumores medulares del tiroides en animales</li> <li>- Inyectable</li> <li>- Requisitos de capacitación</li> </ul>
Inhibidores SGLT2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin hipoglucemias</li> <li>- Reducción del peso</li> <li>- Reducción de la presión arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones urinarias y genitales</li> <li>- Eficacia ligada a la función renal</li> </ul>
Insulinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Universalmente eficaz</li> <li>- Eficacia teóricamente ilimitada</li> <li>- ↓ (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoglucemia</li> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Efectos mitógenos?</li> <li>- Inyectable</li> <li>- Requisitos de capacitación</li> <li>- «Estigma» (para los pacientes)</li> </ul>

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; ERC: enfermedad renal crónica; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IAM: infarto agudo de miocardio; SGLT2: transportador sodio-glucosa tipo 2; UKPDS: UK Prospective Diabetes Study.  
 Extraída de Inzucchi SE. Diabetes Care 2012;35:1364-79.

Todo esto debe modular la actitud del profesional sanitario responsable de seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente en cada momento de la evolución de la enfermedad.

El tema de las comorbilidades, tan a menudo presentes en la persona con diabetes, ha sido revisado recientemente por Tschöpe et al.<sup>10</sup> y se han establecido unas recomendaciones muy claras que ayudan a tomar decisiones ante la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, renal o hepática, la presencia de diferentes manifestaciones de la enfermedad cardiovascular o microvascular, el riesgo de hipoglucemias, la obesidad, etc. En la tabla 2 se muestra un resumen de estas recomendaciones.

### CONCLUSIONES

La opinión de los expertos ocupa el último lugar en la categorización de la evidencia científica. No es menos cierto que la aplicación de la evidencia requiere, por definición, la

utilización del juicio clínico del profesional que toma las decisiones, y es importante que estas decisiones estén adecuadamente informadas. Por ello, los clínicos deben conocer la literatura disponible sobre cada uno de los elementos de decisión de un determinado tratamiento y han de tener en cuenta toda la información sobre el contexto clínico de cada paciente para tomar la decisión más adecuada en cada caso.

En el último de los capítulos de esta monografía se aborda un aspecto de especial interés actual y futuro. Se trata de la implicación del paciente en la toma de decisiones. En los próximos años, el perfil sociocultural de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 va a sufrir una transformación. Esto se debe acompañar de una mayor implicación de los pacientes en la toma de decisiones, que ha de conllevar necesariamente la asimilación de toda la información necesaria para que estas decisiones sean las adecuadas. Por tanto, esta información deberá ser adaptada a los mismos.

Otro punto de reflexión importante, que lamentablemente suele ser ignorado, es el de la minimización que se

**Tabla 2.** Uso de antidiabéticos según comorbilidad

Comorbilidad	Metformina	aGLP1	iDPP4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	SU	Glinidas
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	A	A	A	C	A	C	C	C
Albuminuria (> 20 mg/g)	C	C	C	C	C	C	C	C
Insuficiencia renal (FG < 60 ml/min)	F	D <sup>1</sup>	D <sup>1</sup>	A	D <sup>1</sup>	A	D <sup>1</sup>	A
Retinopatía	C	C	C	C	C	C	C	C
Enfermedad cardiovascular	B <sup>2</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	A	B <sup>3</sup>	C	C
AVC	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	A	B <sup>3</sup>	C <sup>3</sup>	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50 %; NYHA ≥ II)	B <sup>5</sup>	E <sup>6</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>3</sup>	D <sup>2</sup>	A	F	C
Insuficiencia hepática	B <sup>7</sup>	E <sup>8</sup>	C	C	C	C	F	F
Hipoglucemia grave	A	B <sup>3</sup>	B <sup>3</sup>	C	A	A	C	C
Hospitalización	C <sup>9</sup>	C	C	A	C	C	C <sup>9</sup>	C
Edad > 65 años	A	B <sup>3</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	C	C	C	C

A: muy recomendado; B: recomendado; C: neutral; D: neutral menos; E: contraindicado; F: muy contraindicado.

1. Contraindicado con FG reducido (ml/min): acarbosa (< 25), iDPP4 (< 50), exenatida (< 30), liraglutida (< 60), SU (< 30).

2. Solo en los que no tienen hipoglucemias.

3. No hay suficiente consenso.

4. Metformina contraindicada las 2 semanas siguientes al ACV.

5. Metformina indicada en la insuficiencia cardíaca clase I-II de la NYHA.

6. Metformina contraindicada en la insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA.

7. Metformina indicada en la hepatopatía sin insuficiencia hepática.

8. Metformina contraindicada en la insuficiencia hepática.

9. Metformina y SU deben suspenderse en períodos de ayuno o con uso de contrastes radiológicos.

ACV: accidente cerebrovascular; FE: fracción de eyección; FG: filtrado glomerular; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; SU: sulfonilureas.

Extraída de Tschöpe D. Cardiovascular Diabetology 2013;12:62.

hace de las ventajas o inconvenientes de un determinado fármaco debido al sesgo inherente que se introduce por diferentes circunstancias. Dicho sesgo debería ser sustituido por las preferencias, necesidades y prioridades del propio paciente. A modo de ejemplo ilustrativo, es habitual, sobre todo por parte de los endocrinólogos, que se intente infravalorar los inconvenientes del tratamiento con insulina. Este hecho se puede explicar por el tipo de paciente que acude con la necesidad de dicho tratamiento. Sin embargo, existe la alternativa de no dar ese paso en diversas circunstancias clínicas, en las que una decisión informada del paciente debería ser la que guíase el tratamiento, como por ejemplo la posibilidad de utilizar un tercer fármaco en combinación como alternativa a la insulinización en determinados contextos clínicos.

Como conclusión final, destacamos que en la práctica real es importante tener siempre presentes las ventajas e inconvenientes de todos y cada uno de los fármacos que potencialmente podemos utilizar, en función de las circunstancias, necesidades y preferencias del paciente. Este es un auténtico desiderátum que por desgracia no siempre se produce, probablemente por la dificultad que entraña la individualización del tratamiento de una enfermedad crónica tan compleja como la diabetes mellitus tipo 2.

### CONFLICTO DE INTERESES

Dídac Mauricio ha recibido honorarios por ponencias y asesoría científica de Abbott, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, GSK, Lilly, Novartis, Novonordisk y Sanofi.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Vinagre I, Mata M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
2. Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1319-27.
3. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011;378:182-97.
4. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-44.
5. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus treatment. *Endocr Pract* 2013;19:536-57.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-S212.
9. Menéndez-Torre E, Lafita-Tejedor L, Artola-Menéndez S, Millán-Núñez-Cortés J, Alonso-García A, Puig-Domingo M. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
10. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Brämke P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:62.

# Diabetes y corazón: una peligrosa intersección

Lorenzo Fácila Rubio

Cardiólogo. Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General de Valencia

## INTRODUCCIÓN

Está ampliamente demostrada una clara asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Y no solo de la diabetes, sino también de alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado, como lo demuestra el estudio colaborativo DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*)<sup>1</sup> con las alteraciones tras la sobrecarga oral de glucosa (SOG). Se ha confirmado un incremento de mortalidad por ECV en aquellos sujetos con alteración tras la SOG después de ajustar con variables clásicas, siendo esta relación lineal. Por otro lado y más recientemente, se relaciona el incremento de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con el riesgo cardiovascular (CV), tanto en diabéticos como en no diabéticos conocidos<sup>2</sup>. Sin embargo, cuando se analizan todas las alteraciones en un mismo estudio (tras SOG, HbA1c y glucemia basal alterada), la única relacionada con peor pronóstico CV estadísticamente significativa es la alteración tras la SOG<sup>3</sup>.

Por otro lado, también hay diferencias en cuanto al sexo. Así, si el ratio de mortalidad tras enfermedad coronaria en no diabéticos es de 2,29 a favor de los hombres, en diabéticos estas diferencias se reducen a 1,46, lo que pone de manifiesto que la DM2 en las mujeres disminuye la protección «del sexo»; incluso en estudios se demuestra que el riesgo relativo de mortalidad en la cardiopatía isquémica en mujeres con y sin diabetes es mayor que el de los hombres<sup>4</sup>. Probablemente una de las explicaciones es que las mujeres con DM2 presentan más inflamación sistémica, disfunción endotelial debida a mayor resistencia insulínica demostrada por el índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*)<sup>5</sup>.

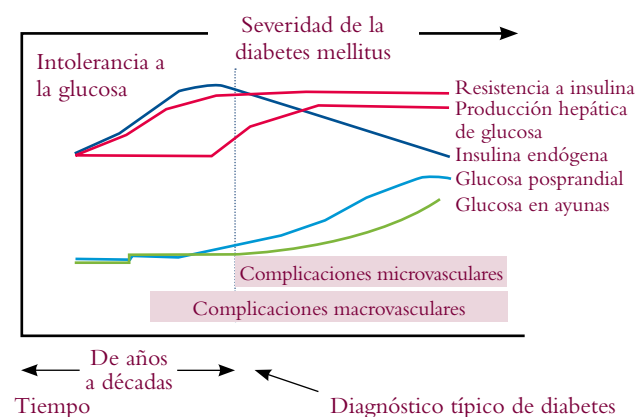
## BASES MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN DIABETES

La enfermedad cardiovascular aparece en todo el espectro de las alteraciones glucémicas, desde la glucemia basal

alterada a la DM2 franca, pasando por la intolerancia. Hay unos años (hasta décadas) en los que aún no existe diagnóstico de diabetes (glucemia basal, SOG y glucosilada normales) y ya se están produciendo las alteraciones macrovasculares, por lo que el diagnóstico precoz de las alteraciones glucémicas intermedias y de las lesiones silentes de órganos diana es capital para atajar la aparición de las ECV. Además, se ha observado en distintos estudios que las placas de ateroma en los pacientes con DM2 tienen más lípidos, inflamación y trombosis, lo que les proporciona las características de inestables y favorece la ruptura. En la figura 1 (adaptada de las guías europeas de diabetes<sup>6</sup>) se representa la relación entre el tiempo de aparición de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la aparición de ECV y afectación microvascular.

Por otro lado, la resistencia a la insulina desempeña un papel primordial en el desarrollo de la DM2 (el 90 % suelen ser obesos), donde los ácidos grasos libres y citocinas del tejido adiposo alteran la sensibilidad a la insulina,

**Figura 1.** Relación entre el tiempo de aparición de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la aparición de afectación vascular



Construida a partir de las guías europeas de diabetes<sup>6</sup>.  
Rydén L, et al. Eur Heart J 2013;34(39):3035-87.

por lo que se induce estrés oxidativo, señalización de receptores y regulación a la baja de los transportadores de glucosa.

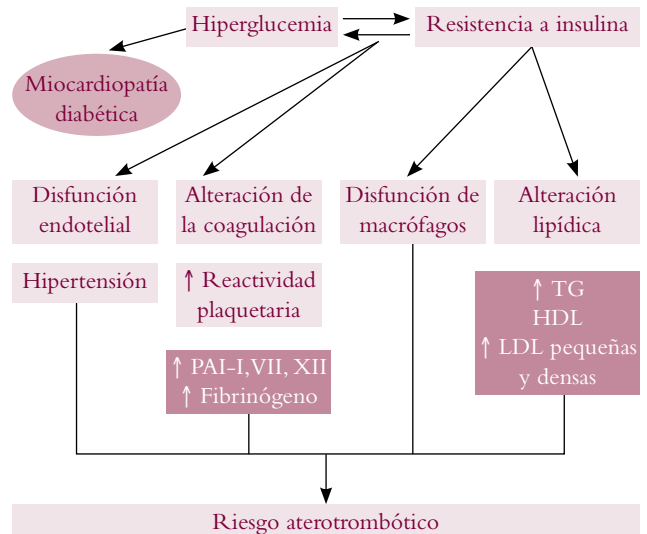
Todo ello provoca una reducción de la producción de óxido nítrico, remodelado vascular, disfunción endotelial y activación de citocinas y moléculas de adhesión. Además, se produce un aumento de la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, que dado que es resistente a la insulina incrementa la expresión del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y promueve la transformación en célula espumosa y arterioesclerosis (este fenómeno está inhibido por la activación del receptor PPAR gamma, que mejora la sensibilidad del macrófago a la insulina). Por último, la resistencia a la insulina provoca una dislipidemia aterogénica; se incrementa la producción de lipoproteínas de muy baja densidad, disminuye la degradación de la apolipoproteína B (apoB) y aumenta la lipogénesis, lo que provoca una disminución de lipoproteínas de alta densidad y LDL pequeñas y densas que desempeñan un papel muy importante en la aterogénesis. Por último, aparece un estado protrombótico caracterizado por el incremento del inhibidor del plasminógeno I y diversos factores de coagulación, que junto al aumento de la agregación plaquetaria que aparece en estos pacientes, facilita la aparición de ECV y la disminución de la respuesta a los tratamientos habituales. No hay que olvidarse del concepto de miocardiopatía del diabético, una entidad poco conocida e infradiagnosticada que aparece en pacientes con disfunción ventricular sin arterioesclerosis coronaria ni hipertensión que justifiquen su causa (figura 2).

### VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES

#### Puntuaciones de riesgo

Existen diversas puntuaciones de riesgo que cuantifican (con sus limitaciones) el riesgo del paciente diabético o pre-diabético, basadas en estudios de cohortes. Habitualmente, el riesgo cardiovascular del paciente diabético en las escalas de riesgo para población general se considera alto o muy alto, por lo que se simplifica al decidir los objetivos terapéuticos. Así, las guías de hipertensión arterial (HTA), prevención y dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología y que se basan en el proyecto SCORE (*European Systematic Coronary Risk Evaluation*), consideran a los diabéticos de muy alto o alto riesgo si presentan además lesión del órgano diana (microalbuminuria), respectivamente.

**Figura 2.** Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en el diabético



HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAI-I: inhibidor del plasminógeno I; TG: triglicéridos.

No obstante, existen puntuaciones específicas en estos pacientes; por ejemplo, la del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), cuya puntuación para la cardiopatía isquémica tiene una excelente sensibilidad (90 %), pero sobreestima a la población española. Otras escalas en esta subpoblación son el Framingham-Stroke, el UKPDS-Stroke o el *National Diabetes Register*. Más recientemente y derivado del estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), se creó un modelo con diferentes variables (edad al diagnóstico, sexo, duración de DM, albuminuria, presión de pulso, etc.), por lo que es más preciso, pero también más difícil de implementar en la actividad asistencial cotidiana. En general, las puntuaciones de riesgo son interesantes para la población donde se han desarrollado, pero es necesaria su validación externa.

### DETECCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA O CON CLÍNICA CONFUSA

En general, la presencia de ECV en el paciente diabético suele estar infradiagnosticada, debido a que las manifestaciones de la ECV son escasas o inexistentes, o porque son confusas o diferentes a las clásicas. Es por ello que en el paciente diabético siempre ha sido un reto el diagnóstico precoz de la ECV.

En cuanto a la detección de ECV subclínica en esta población, las técnicas empleadas y validadas en la población

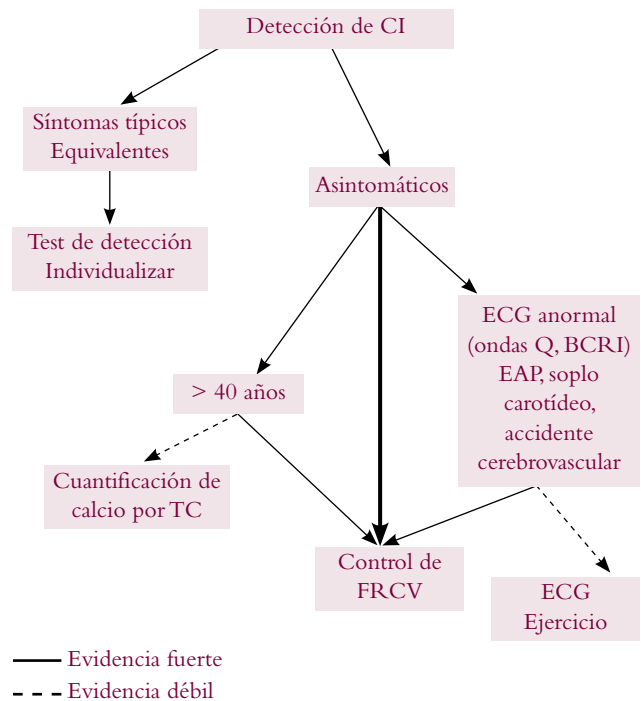


general (habitualmente con más rendimiento en pacientes de riesgo intermedio) pueden ser utilizadas en estos pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que su realización en un paciente diabético catalogado ya de muy alto riesgo por escalas epidemiológicas simples no aportaría grandes variaciones en cuanto a los cambios de actitud terapéutica, por lo que su determinación originaría costes innecesarios. La determinación de la albuminuria, el índice tobillo-brazo, el grosor íntima-media, el estudio de la onda de pulso o el calcio coronario son las técnicas que más rendimiento han obtenido en la población general y, por tanto, también en los pacientes diabéticos.

### BÚSQUEDA ACTIVA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Este apartado es un reto diario para los médicos de atención primaria, endocrinos y cardiólogos que nos enfrentamos a estos pacientes. Por un lado, la pregunta de que si hay que realizar un cribado sistemático al paciente diabético asintomático, sobre todo en qué pruebas, cada cuánto tiempo, en todos los pacientes o solo a algunos seleccionados. Desde la publicación del polémico consenso de Florida de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1998<sup>7</sup>, que indicaba una prueba de detección de isquemia a todo paciente diabético con dos o más factores de riesgo o con electrocardiograma (ECG) anormal, en asintomáticos, y que provocó un gran revuelo en la comunidad cardiológica, se ha avanzado bastante con la evidencia disponible; sin embargo, no existen evidencias sólidas y las recomendaciones varían según las guías consultadas. Así, la ADA, en 2013<sup>8</sup>, no considera la realización de ninguna prueba de detección de isquemia coronaria de forma habitual a los pacientes diabéticos asintomáticos, ya que con el control de los factores es suficiente y se trata, además, de la medida más adecuada para mejorar el pronóstico (evidencia A). No obstante y de acuerdo con el documento de consenso de 2007<sup>9</sup>, dejan la puerta abierta para el diabético con ECG anormal sugerente de isquemia, y a la realización de una cuantificación de calcio coronario mediante tomografía computarizada en los pacientes mayores de 40 años. Las guías canadienses de diabetes<sup>10</sup> siguen estas directrices, aunque añaden que en los pacientes con ECV de otros territorios (arteriopatía periférica, soplos carotídeos, accidente cerebrovascular) sería necesario un test de isquemia basado en el ejercicio y el ECG. Van incluso más allá y recomiendan la realización de ECG cada 2 años en los pacientes de más de 40 años de edad, más de 15 años de duración de la DM, factores de riesgo cardiovascular y lesión de órganos diana (macro o micro) (figura 3).

**Figura 3.** Algoritmo de detección de cardiopatía isquémica en el diabético



BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CI: cardiopatía isquémica; EAP: enfermedad arterial periférica; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; TC: tomografía computarizada. Construida a partir de la ADA 13. Guías canadienses, 2013<sup>10</sup>.

En los pacientes sintomáticos cambia completamente, pues se trata de un paciente de alto riesgo y la probabilidad pretest es muy alta, por lo que el valor predictivo positivo de cualquier prueba de detección de isquemia es mayor que en la población general. El reto en estos pacientes está en identificar la sintomatología, que con relativa frecuencia no es típica, sino equivalente a la que indica alteración de la perfusión coronaria; además de decidir qué prueba elegir, que será individualizada según el paciente (riesgo, posibilidad de deambulación, alteraciones del ECG previas, etc.).

### MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO CON RIESGO CARDIOVASCULAR

Debido a que existe una asociación clara entre el paciente diabético y la aparición de ECV y de que de ello depende el pronóstico, es muy importante tener en cuenta que el manejo de este paciente debe ir más allá del control glucémico, tal como se muestra en la tabla 1. Es muy importante el control exhaustivo del resto de factores de riesgo CV (dislipidemia, HTA, triglicéridos, etc.),

**Tabla 1.** Guías: objetivo terapéutico del paciente diabético

	Objetivos
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	< 7,0 % (individualización)
Glucosa en ayunas	70-130 mg/dl (3,9-7,2 mmol/l)
Glucosa posprandial	< 180 mg/dl
Presión arterial	< 140/85 mmHg (IECA o ARA II)
Lípidos	LDL < 70 mg/dl (< 100 mg/dl si RCV alto) (estatinas) No-HDL < 100 mg/dl (< 130 mg/dl si RCV alto) (estatinas) TG < 150 mg/dl (1,69 mmol/l) (fénofibrato)

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II;  
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina;  
RCV: riesgo cardiovascular.  
Construida a partir de la ADA y ESH, 2013.

todo ello junto con un control adecuado de la glucemia (glucemia posprandial, en ayunas o HbA1c). Para esto último y en los pacientes diabéticos con ECV utilizaremos fármacos eficaces y seguros, es decir, que controlen la glucemia sin producir un incremento de la morbimortalidad cardiovascular provocado o bien por el propio mecanismo de acción del fármaco (p. ej., glitazonas en insuficiencia cardíaca) o por un aumento en la aparición de hipoglucemias (p. ej., sulfonilureas), que en estos pacientes con ECV avanzada pueden ser mortales. Es por ello que a pesar de que sabemos que el control del metabolismo hidrocarbonado es crucial en estos pacientes, las herramientas de que disponemos no tienen actualmente una evidencia sólida que garantice una mejoría en el pronóstico CV; sin embargo, el resto de factores que se deben controlar sí que está avalado por múltiples estudios en la población general y en el paciente diabético.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-21.
2. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leao AM, Machado M, Einarson TR. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011;54:1327-34.
3. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, Nissinen A, Stehouwer CD, et al. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004;57:590-6.
4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
5. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011;54:3003-6.
6. Authors/Task Force members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, et al.; Document reviewers, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87.
7. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21(9):1551-9.
8. The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):1-2.
9. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(10):2729-36.
10. Poirier P, Dufour R, Carpentier A, Larose E. Screening for the presence of coronary artery disease. *Can J Diabetes* 2013;37:S105-9.

# Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos

La presencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) dobla el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares en personas con y sin enfermedad cardiovascular establecida. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento de las personas con diabetes no debe ser solo el de normalizar las cifras de glucemia, sino que dicho tratamiento debería prevenir la aparición de la enfermedad cardiovascular.

Tras el debate surgido con la retirada de la rosiglitazona por el aumento de riesgo cardiovascular en las personas en tratamiento con la misma, y la publicación de grandes estudios sobre el impacto del control glucémico intensivo en variables clínicas cardiovasculares en los que no se encontró beneficio e incluso se produjo un aumento de la mortalidad<sup>1-3</sup>, el tema de la seguridad cardiovascular de los fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia ha tomado gran notoriedad.

En este texto vamos a hacer una revisión del tema de la seguridad cardiovascular de los distintos fármacos antidiabéticos, basándonos en la mayor parte de las ocasiones en los últimos metaanálisis publicados sobre este tema.

## METFORMINA

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 34)*<sup>4</sup>, publicado en el año 1998, concluyó que metformina (MET) en combinación con la dieta reduce la mortalidad por todas las causas en personas con DM2 y sobrepeso en comparación con el control con dieta sola. En este estudio, que se compara la MET con la dieta, el fármaco redujo cualquier causa de mortalidad en pacientes con sobrepeso, *risk ratio* (RR) 0,64 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,45-0,91). Sin embargo, cuando esta se añadió a las sulfonilureas (SU) en pacientes con normopeso, y se las comparó con el grupo de SU solas, el grupo de MET + SU incrementó su mortalidad global RR 1,60 (IC del 95 %: 1,02-2,52).

En el estudio de Selvin et al.<sup>5</sup>, el tratamiento con MET se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad car-

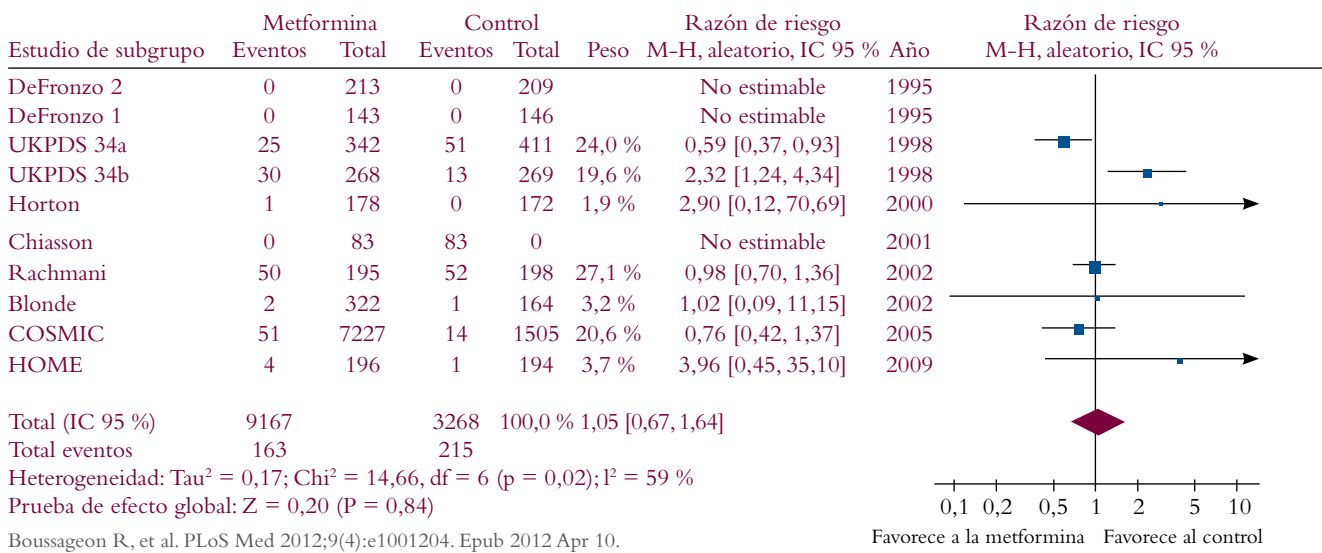
diovascular comparado con otros fármacos hipoglucemiantes, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad por todas las causas y la morbilidad cardiovascular. En una revisión Cochrane que evaluó los efectos de MET solo en monoterapia frente a otros fármacos, tampoco se encontraron efectos beneficiosos respecto a la morbimortalidad cardiovascular<sup>6</sup>.

En metaanálisis publicados más recientemente como el de Lamanna et al.<sup>7</sup>, que recogen resultados de estudios más actuales y en los que se incluyeron 35 ensayos clínicos con una duración media de 112 semanas, la terapia con MET no se asoció ni con daños ni con beneficios en lo relacionado con los episodios cardiovasculares, cociente de riesgo (*odds ratio*) de Mantel-Haenszel (OR-MH) de 0,94 (IC del 95 %: 0,82-1,07) y  $p = 0,34$ . Sí se observó beneficio cuando se comparó MET frente a placebo o sin tratamiento OR-MH de 0,79 (IC del 95 %: 0,64-0,98) y  $p = 0,031$ , pero no en cuanto a comparadores activos OR-MH de 1,03 (IC del 95 %: 0,72-1,77) y  $p = 0,89$ . En un metaanálisis aún más reciente no se encontraron beneficios con su uso ni respecto a la mortalidad cardiovascular RR = 1,05 (IC del 95 %: 0,67-1,64), ni a la presencia de infarto de miocardio (IM) RR = 0,90 (IC del 95 %: 0,74-1,09), accidente cerebrovascular (ACV) RR = 0,76 (IC del 95 %: 0,51-1,14), insuficiencia cardíaca RR = 1,03 (IC del 95 %: 0,67-1,59), enfermedad vascular periférica RR = 0,90 (IC del 95 %: 0,46-1,78) y amputaciones de extremidades inferiores RR = 1,04 (IC del 95 %: 0,44-2,44)<sup>8</sup> (figura 1).

## SULFONILUREAS

Las SU han sido cuestionadas en cuanto a su seguridad cardiovascular a raíz de la publicación del *University Group Diabetes Program Trial (UGDP)*, en el que tolbutamida se asoció con un aumento de riesgo cardiovascular<sup>9</sup>. Posteriormente, en el UKPDS, las SU se comportaron de manera similar a la insulina, pero fueron inferiores a metformina en los sujetos con sobrepeso<sup>10</sup>.

**Figura 1.** Metformina frente a placebo. Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel para la mortalidad cardiovascular



Boussageon R, et al. PLoS Med 2012;9(4):e1001204. Epub 2012 Apr 10.

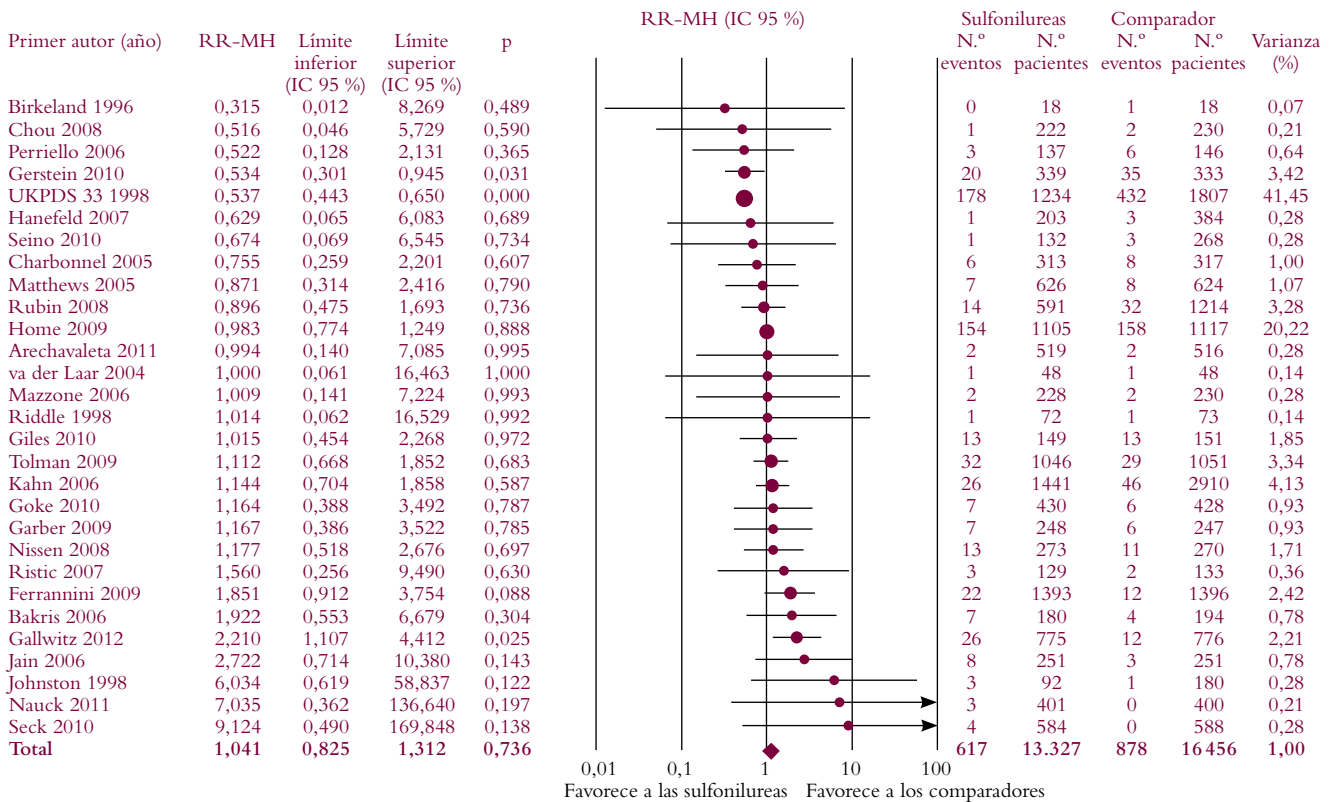
MET demostró ser claramente superior a glipizida en pacientes con antecedentes de episodios cardiovasculares, *hazard ratio* (HR) de 0,54 (IC del 95 %: 0,30-0,90) para los episodios cardiovasculares en personas tratadas con MET frente a SU<sup>11</sup>.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que estudia la seguridad cardiovascular de las SU y en el que se han incluido 115 ensayos clínicos aleatorizados de al menos 24 semanas de duración (incluyeron información de 20 885 pacientes con SU y 24 603 con comparadores y una duración media de 70 semanas) que comparaban el uso de SU con placebo u otros fármacos hipoglucemiantes. Se determinó la incidencia de MACE (muerte cardiovascular, IM no mortal, ACV, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca) y se calculó el OR-MH para cada una de las variables. Respecto a la incidencia de MACE, el OR-MH de SU respecto a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) fue de 1,85 (IC del 95 %: 1,20-2,87) y  $p = 0,005$ ; no se encontraron diferencias significativas con otros comparadores 1,08 (IC del 95 %: 0,86-1,369) y  $p = 0,52$ . El OR-MH para IM y ACV fue de 0,88 (0,75-1,04) y  $p = 0,13$ , y 1,28 (IC del 95 %: 1,03-1,60) y  $p = 0,026$ , respectivamente. La mortalidad se incrementó de forma significativa con el uso de SU OR-MH de 1,22 (IC del 95 %: 1,01-1,49) y  $p = 0,047$ . La conclusión de los autores es que el uso de SU en personas con DM2 se asocia con una mayor mortalidad y un aumento del riesgo de presentar ACV, aunque globalmente la incidencia de episodios cardiovasculares mayores no estuvo afectada. Explican que la seguridad cardiovascular de SU no puede considerarse establecida, por lo que se hace necesario realizar ensayos clínicos específicamente diseñados con este fin<sup>12</sup> (figura 2).

## GLITAZONAS

En el año 2007, el Dr. Nissen publicó un metaanálisis, que incluía 42 ensayos clínicos y 27 847 pacientes, en el que se comparó la incidencia de episodios cardiovasculares en personas en tratamiento con rosiglitazona (ROS) frente al grupo control. En él se observó un aumento de la incidencia de IM, cociente de riesgo (OR) de 1,43 (IC del 95 %: 1,03-1,98) y  $p = 0,03$ , y de muerte por causa cardiovascular de 1,64 (IC del 95 %: 0,98-2,74) y  $p = 0,06$  en el grupo de ROS<sup>13</sup>. Estos resultados llevaron a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a la retirada de la ROS del mercado europeo, mientras que la Food and Drug Administration (FDA) puso severas restricciones para su uso. Posteriormente se han publicado los resultados definitivos del estudio RECORD<sup>14</sup>, un estudio abierto en el que se incluyeron 4447 pacientes diabéticos no controlados con monoterapia y que compara dos estrategias de tratamiento combinado, ROS con MET o SU frente a la combinación de estos dos últimos fármacos. Tras una media de seguimiento de 5,5 años no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la aparición de episodios cardiovasculares, HR de 0,99 (IC del 95 %: 0,85-1,16). El HR fue de 0,84 (IC del 95 %: 0,59-1,18) para muerte cardiovascular, 1,14 (IC del 95 %: 0,80-1,63) para IM y 0,2 (IC del 95 %: 0,49-1,06) para ACV, por lo que se alcanzó el criterio de no inferioridad. En este estudio se observaron diferencias significativas respecto a la aparición de insuficiencia cardíaca. La hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca tuvo lugar en 61 personas del grupo de ROS frente a 29 del grupo control, HR de 2,10 (IC del 95 %: 1,35-3,27), diferencia de riesgo por 1000 personas/año 2,6 (1,1-4,1). Los autores concluyen que el tratamiento con ROS no incre-

**Figura 2.** Comparación del tratamiento con sulfonilureas frente a placebo u otros fármacos antihiper glucemiantes. Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza para episodios cardiovasculares mayores en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo



Monami M, et al. Diabetes Obes Metab 2013;15(10): 938-53.

menta el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular comparado con el tratamiento estándar, aunque sí aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca y fracturas distales.

Respecto a pioglitazona (PIO), en el estudio PROactive<sup>15</sup>, no mostró cambios importantes en el resultado compuesto primario (muerte, infarto, ictus, revascularización, amputaciones), HR de 0,90 (IC del 95 %: 0,80-1,02), aunque sí redujo significativamente el objetivo secundario compuesto de mortalidad por todas causas, IM no fatal y ACV, HR de 0,84 (IC del 95 %: 0,72-0,98).

### INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS

Acarbosa fue analizada en el estudio STOP-NIDDM, que incluyó personas con intolerancia a la glucosa y cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos del tratamiento con acarbosa sobre el retraso o la prevención del inicio de la DM2. En este estudio se observó una reducción del riesgo relativo de desarrollar enfermedad cardiovascular de un 49 %<sup>16</sup>. Este ensayo ha sido fuertemente criticado por diversos autores que dudan de su validez<sup>17</sup>.

## INCRETINAS

### Inhibidores de DPP-4

Aunque en algunos metaanálisis publicados recientemente se observó que los inhibidores de DPP-4 se asociaron a un riesgo menor de padecer episodios cardiovasculares que sus comparadores (placebo u otros antihiper glucemiantes)<sup>18</sup>, la publicación de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la seguridad cardiovascular como el SAVOR (saxagliptina)<sup>19</sup> y el Examine (alogliptina)<sup>20</sup> no han confirmado estos datos, pero sí han demostrado que estos fármacos cumplen el criterio de valoración primario en seguridad cardiovascular, pero no el criterio de superioridad en eficacia.

### Agonistas del receptor de GLP-1

Últimamente se han publicado dos metaanálisis que han analizado los efectos cardiovasculares de los agonistas del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1).

En el primero de ellos se recogen estudios clínicos que comparan agonistas del GLP-1 con placebo y otros fármacos con una duración  $\geq 12$  semanas. Se seleccionaron 58 ensayos que incluyeron a 10466 pacientes que recibieron agonistas del GLP-1 y 7138 pacientes que tomaron otros fármacos o placebo. El OR para episodios cardiovasculares fue del 0,52 % (IC del 95 %: 0,27-0,99) comparado con placebo, y de 0,84 (IC del 95 %: 0,52-1,36) cuando se contrasta con comparadores activos<sup>21</sup>.

En el metaanálisis de Monami et al.<sup>22</sup> se recogen ensayos clínicos aleatorizados de una duración de al menos 6 meses, que comparan un agonista del GLP-1 con placebo y otros fármacos, y que aportan información sobre MACE. De los 37 estudios seleccionados, 33 revelaron información sobre MACE y 25 informaron al menos de un episodio. La diferencia en la incidencia de MACE entre agonistas y comparadores no alcanzó significación estadística, OR-MH de 0,78 (IC del 95 %: 0,54-1,13) y  $p = 0,18$ . Sí se encontraron diferencias significativas a favor de los agonistas de los receptores del GLP-1 cuando se compararon con placebo y pioglitazona. No se observó ningún efecto significativo de los agonistas del GLP-1 respecto a mortalidad, OR-MH de 0,89 (IC del 95 %: 0,46-1,70) y  $p = 0,81$ , aunque hubo una

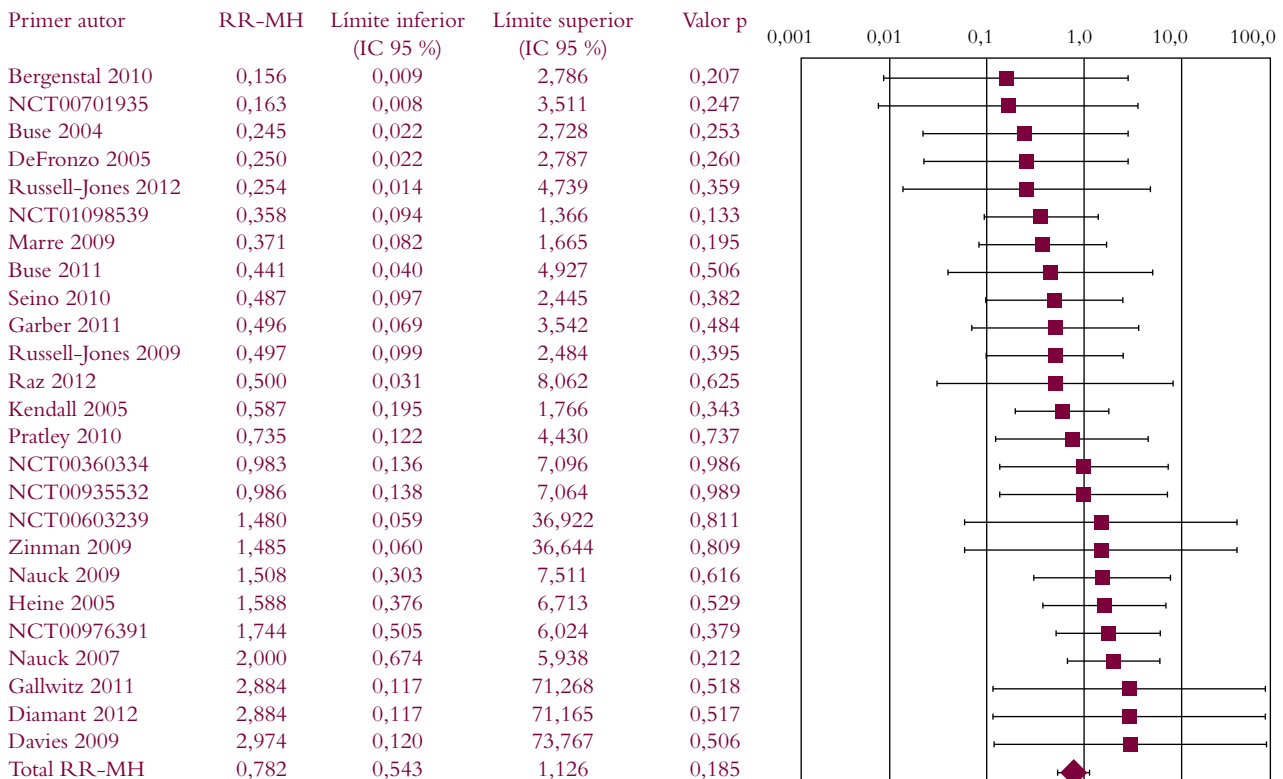
tendencia favorable no significativa en comparación con placebo (figura 3).

En la actualidad nos encontramos a la espera de los resultados de otros estudios de seguridad y eficacia realizados con inhibidores de DPP-4 y agonistas del GLP-1 diseñados específicamente para este fin, que confiamos confirmen o no estas conclusiones.

### INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2)

El descenso de las cifras de presión arterial y el pequeño incremento de las cifras de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) encontrado en los pacientes tratados con inhibidores del SGLT2 podrían contribuir a la protección cardiovascular. En un metaanálisis publicado este mismo año, el OR-MH para MACE recogido de 7 ensayos clínicos fue 0,67 (IC del 95 %: 0,31-1,42) y  $p = 0,30$ <sup>23</sup>. Dado el escaso número de episodios cardiovasculares recogidos en estudios clínicos con estos fármacos, necesitamos más datos para saber exactamente cuál es su comportamiento cardiovascular de los mismos.

**Figura 3.** Comparación del tratamiento con agonistas del GLP-1 frente a otros fármacos antihiper glucemiantes. Cociente de riesgo de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza para episodios cardiovasculares mayores en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo



Monami M, et al. Diabetes Obes Metab 2014;16:38-47.

**INSULINA**

La insulina *per se* ejerce un efecto inhibitor sobre la activación del estrés oxidativo y parece capaz de contrarrestar los efectos prooxidantes de la hiperglucemia y de la variabilidad glucémica. Sin embargo, sus acciones siguen siendo un tema de debate en relación con el riesgo de episodios cardiovasculares adversos, que pueden estar aumentados en personas expuestas a altas dosis de insulina. Así, en el trabajo de Currie et al.<sup>24</sup> se observa un incremento del riesgo de presentar MACE en los pacientes en tratamiento en monoterapia con insulina, HR de 1,736 (IC del 95 %: 1,441-2,092), o con insulina más MET, HR de 1,217 (IC del 95 %: 0,963-1,539) frente a los tratados con MET. Lo mismo ocurre respecto al IM, donde también hay un aumento de riesgo en las personas tratadas con insulina en monoterapia, HR de 1,954 (IC del 95 %: 1,479-2,583), o con insulina más MET, HR de 1,438 (IC del 95 %: 1,027-2,014), y respecto a los ACV donde las personas en monoterapia con insulina presentan un riesgo superior a los tratados con MET, HR de 1,432 (IC del 95 %: 1,159-1,771).

Sin embargo, otros datos nos hablan de efectos positivos respecto al riesgo cardiovascular en personas en tratamiento con insulina. Así, el seguimiento prolongado del UKPDS reveló una reducción del 15 % en los IM y del 13 % en la mortalidad en pacientes con DM2 recién diagnosticada<sup>25</sup>.

En el estudio ORIGIN<sup>26</sup> se incluyeron 12537 pacientes con factores de riesgo cardiovascular, glucosa alterada en ayunas, intolerancia a la glucosa o DM2. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento estándar o a tratamiento estándar más insulina glargina en inyección vespertina, con un objetivo de glucemia  $\leq$  95 mg/dl. Se consideraron dos objetivos principales del estudio, por un lado, la muerte por causa cardiovascular, IM no mortal o ACV no mortal y, por otro, la suma del primer objetivo y cualquier procedimiento de revascularización (cardíaco, carotídeo o periférico) o in-

greso por insuficiencia cardíaca. La mediana de seguimiento fue de 6,2 años (rango intercuartil: 5,8-6,7). Las tasas de episodios cardiovasculares fueron similares en los grupos de insulina glargina y el tratamiento estándar: 2,94 y 2,85 por 100 personas-año, respectivamente, HR de 1,02 (IC del 95 %: 0,94-1,11) y  $p = 0,63$ , para el primer objetivo, y 5,52 y 5,28 por 100 personas-año, respectivamente, para el segundo, HR de 1,04 (IC del 95 %: 0,97-1,11) y  $p = 0,27$ . Tampoco hubo diferencia significativa en la mortalidad HR 0,98 (IC del 95 %: 0,90-1,08) y  $p = 0,70$ . El efecto de la intervención sobre los dos objetivos coprimarios fue similar entre los subgrupos.

**CONCLUSIONES**

Como podemos observar en esta pequeña revisión, son escasas las evidencias que apoyan el hecho de que alguno de los fármacos antidiabéticos sea capaz de conseguir la reducción de los episodios y la mortalidad cardiovascular más de lo esperable por la mera reducción de la glucosa. No debemos olvidar en ningún momento que el tratamiento de la DM2 excede al de la glucemia, y que el tratamiento precoz e intensivo de otros factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, obesidad, tabaquismo, etc.) puede tener un mayor impacto que el control glucémico en la aparición y desarrollo de las complicaciones macrovasculares.

Respecto al tratamiento de la hiperglucemia, es necesaria una individualización que nos permita realizar una orientación personalizada de acuerdo con las diferentes particularidades de cada una de las personas con diabetes, sus patologías acompañantes y las características de los distintos fármacos, con el fin de instaurar el tratamiento o la combinación de tratamientos más adecuado y eficaz para esa determinada persona. En la figura 4 se expone una tabla basada en la opinión de expertos para seleccionar los distintos antidiabéticos existentes en personas con enfermedades cardiovasculares<sup>27</sup>.

**Figura 4.** Selección de antidiabéticos en personas con diabetes y enfermedad cardiovascular

Comorbilidad	Metformina	Agonistas del receptor de GLP-1	Inhibidores de DPP-4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	Sulfonilureas	Glinidas
Enfermedad cardiovascular	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	A	B <sup>2</sup>	C	C
Accidente cerebrovascular	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	A	B <sup>2</sup>	C <sup>2</sup>	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50 %; NYHA $\geq$ II)	B <sup>4</sup>	E <sup>5</sup>	B <sup>2</sup>	D <sup>1</sup>	A	F	C	C

A (muy recomendado), B (recomendado), C (neutral), D (neutral menos), E (contraindicado), F (muy contraindicado).

FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association.

<sup>1</sup> Solo en los que no tienen hipoglucemias. <sup>2</sup> No hay suficiente consenso. <sup>3</sup> Metformina contraindicada en las 2 semanas siguientes al ACV. <sup>4</sup> Metformina indicada en insuficiencia cardíaca de clase I-II de la NYHA. <sup>5</sup> Metformina contraindicada en insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA.

Tschöpe D, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DE Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to control cardiovascular risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19):2070-80.
6. Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD002966.
7. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):221-8.
8. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204. Epub 2012 Apr 10.
9. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975;24(Supl 1):65-184.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
11. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013;36:1304-11.
12. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulphonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(10): 938-53.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
14. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
16. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
17. Kaiser T, Sawicky PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004;47:575-80.
18. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.; the 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.
20. 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.
21. Wu S, Sun F, Zhang Y, Yang Z, Hong T, Chen Y, et al. The cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:7-13.
22. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38-47.
23. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Dec 5. Epub ahead of print.
24. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):668-77.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
26. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
27. Tschoepe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:62.



# 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 Suiza<sup>1</sup> 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.

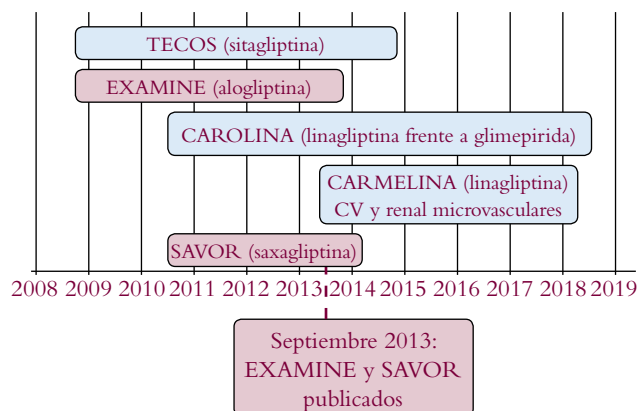
Los primeros estudios del impacto del riesgo cardiovascular se centraron fundamentalmente en observar los beneficios cuando el objetivo terapéutico se cifraba en una mayor o menor intensidad del tratamiento, así como en alcanzar determinados niveles objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c). La aparición 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 metaanálisis<sup>2</sup> 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 metformina<sup>3</sup>.

La importancia de la enfermedad cardiovascular en el devenir de los pacientes con diabetes mellitus llevó a la Food and Drug Administration (FDA)<sup>4</sup>, 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: SAVOR<sup>5</sup> (en el que participaron 16 492 pacientes) y EXAMINE<sup>6</sup> (en el que participaron 5380 pacientes), aunque existen otros tres en marcha: TECOS<sup>7</sup>,

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



CV: cardiovascular.

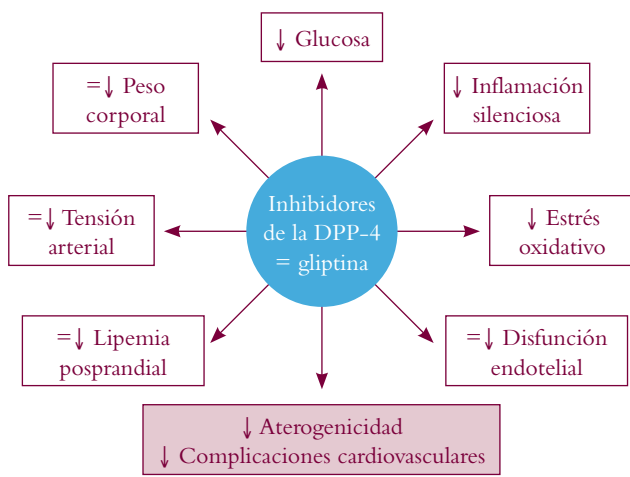
CAROLINA<sup>8</sup> y CARMELINA, cuya fecha prevista de finalización se observa en la figura 1. Los fundamentos por los cuales se consideraba que podían producir efectos beneficiosos más allá del control glucémico se basaban en que la inhibición de DPP-4, junto a la reducción de los niveles de glucemia, 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)<sup>9</sup>.

## 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 m<sup>2</sup>, de los cuales 300 tenían valores inferiores a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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

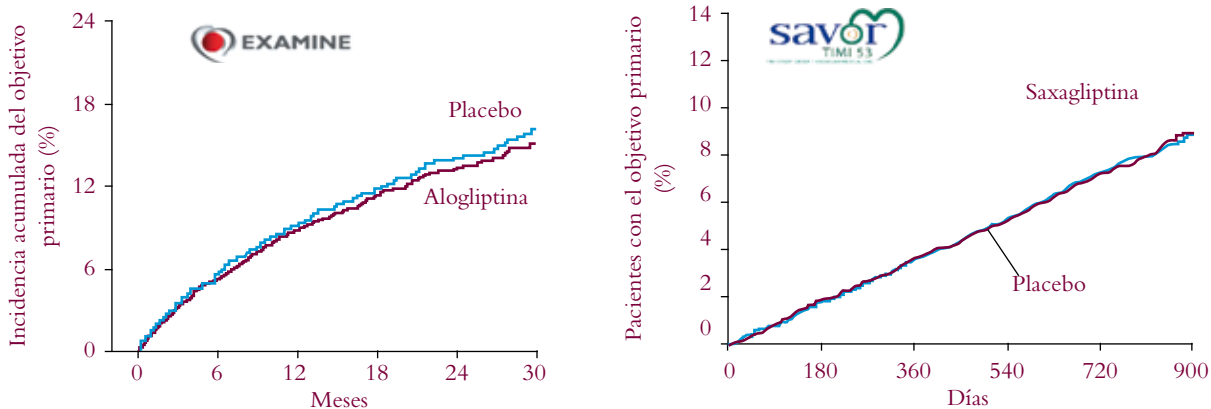
En ambos estudios, saxagliptina o alogliptina, los valores de HbA1c alcanzados mostraron una reducción frente a la rama placebo de aproximadamente 0,5 % para aquellos pacientes con valores basales superiores al 7 % o ligeramente superior en aquellos con valores más altos de HbA1c basal.

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<sup>5,6</sup>



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 hipoglucemia<sup>10</sup>, 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 investigadores<sup>10</sup>. 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 m<sup>2</sup>, 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 explicables<sup>11</sup>.

### 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

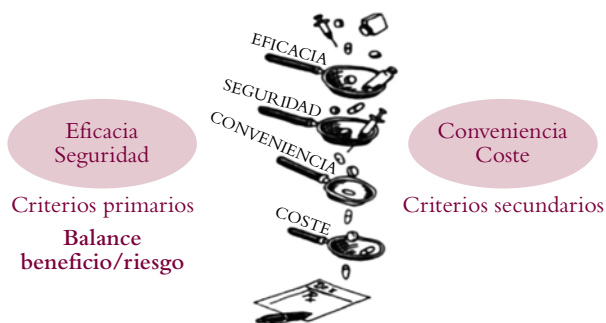
# Seguridad, eficacia, decisiones compartidas con el paciente y *accountability*: el complejo proceso de la prescripción

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero-La Paz. Zaragoza. RedGDPS Aragón

Podríamos pensar que el proceso de la prescripción es una cosa sencilla si se aplican los llamados atributos de una buena prescripción<sup>1</sup>. En la selección del fármaco deberíamos considerar como criterios primarios la eficacia y la seguridad, buscando el mayor beneficio/riesgo, y como criterios secundarios la «conveniencia» y el coste (figura 1).

**Figura 1.** Criterios de selección de medicamentos



Podríamos convenir que a esos criterios clásicos deberíamos añadir actualmente la decisión compartida con el paciente, de alguna manera esbozada en el concepto conveniencia, y un nuevo concepto de difícil traducción, «*accountability*», que también está emparentado con el concepto de prescripción ética.

El médico de familia debe conocer en profundidad esos conceptos, que además deberá saber comunicar de una manera clara a los pacientes, como paso previo indispensable para una decisión compartida eficaz. También ha de asumir, respecto a la prescripción continuada, una nueva labor: la conciliación terapéutica.

La eficacia de un fármaco se objetiva en los ensayos clínicos aleatorizados que lo comparan con placebo o con otro fármaco. Sabemos que las condiciones «ideales» en las que se realizan los ensayos no son las de la práctica habitual, así como los pacientes, que resultan de una selección previa y que excluyen a muchos de nuestros clientes habituales por

criterios de edad, comorbilidad, etc. El número necesario a tratar para evitar el evento estudiado nos da idea de la magnitud de la eficacia de esa intervención.

La seguridad se objetiva con los datos de esos mismos ensayos, que además del sesgo de selección de los pacientes suelen ser de duración corta, pocas veces de algunos años. Por ello son indispensables los realizados en la fase de poscomercialización, aunque los resultados están influenciados por la voluntad y disposición de los prescriptores de los efectos adversos.

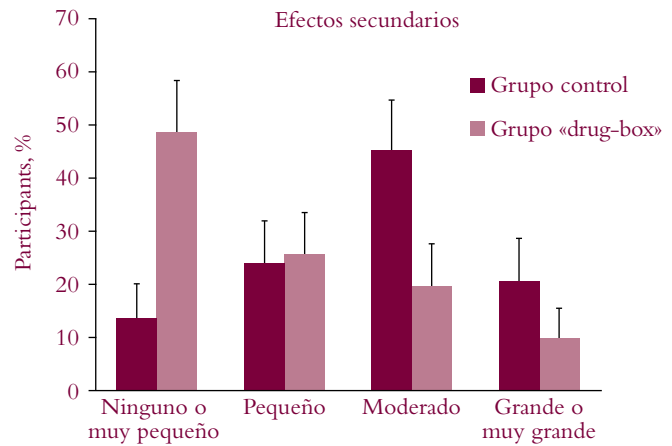
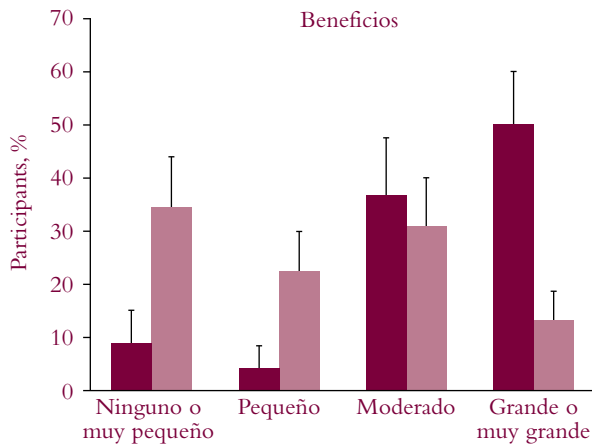
Como es fácilmente imaginable, no hay rosas sin espinas, y los efectos secundarios de mayor o menor importancia clínica deben ser esperados en medicamentos cuya eficacia clínica ha sido constatada e incluso el beneficio/riesgo es muy favorable. Pero como siempre hay más de una alternativa terapéutica, excluyendo casos excepcionales, sería muy conveniente dotarnos de instrumentos que valorasen simultáneamente ambos hechos y que así tuviésemos la capacidad de comparar unos medicamentos con otros, con el beneficio/riesgo como parámetro de evaluación.

Existe una experiencia interesante que propone la utilización de cinco preguntas a las que los pacientes deben saber contestar después de haberles entregado una información rigurosa:

1. ¿Para qué sirve este medicamento?
2. ¿Para quién puede estar indicado?
3. ¿Quién no debe utilizarlo?
4. ¿Se recomienda algún análisis de control?
5. ¿Qué otras cosas hay que considerar?

Aunque parecen preguntas obvias, cuya respuesta no debería ser difícil para el paciente informado, en la vida real las cosas suceden de otra manera, como comprobamos diariamente. En el estudio mencionado<sup>2</sup>, la opinión de los pacientes que podían contestar a estas preguntas difería tanto en la efectividad como en la seguridad de los fármacos testados respecto a los que no podían hacerlo (figura 2).

**Figura 2.** Efecto de utilización de la técnica de «drug box»



Schwartz L, et al. Ann Intern Med 2009;150:516-27.

### COSTES

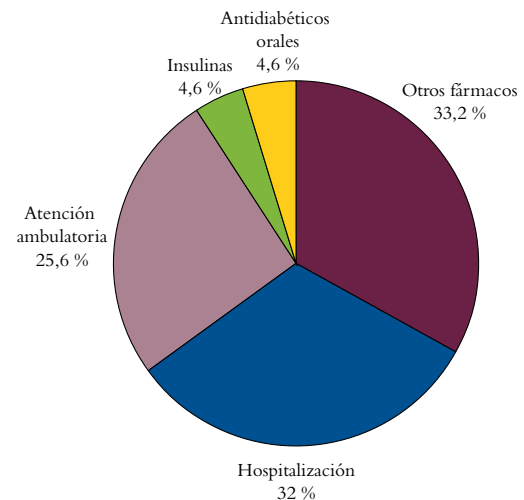
Cuando hablamos de fármacos y costes, el primer dato que aparece es el coste directo o «factura farmacéutica», y es en esa cifra donde se pone la diana de cualquier actuación desde los organismos de gestión sanitaria. Es mucho más difícil calcular cuáles son los costes de la enfermedad no tratada o los de las complicaciones de esta cuando no se llega a unos objetivos terapéuticos, como los propuestos en las guías de práctica clínica, o por lo menos cercanos a ellos. Esto es especialmente importante en el caso de la diabetes, porque tenemos datos indiscutibles de la abrumadora superioridad del gasto que ocasionan las complicaciones respecto a fármacos o tiras reactivas para el autocontrol<sup>3</sup> (figura 3).

Sin embargo, en estos momentos en los que contamos con nuevos fármacos para el control glucémico, también debemos considerar la diferencia de costes, aun teniendo en cuenta la mayor seguridad, sobre todo en cuanto a prevención de hipoglucemias, que presentan las nuevas moléculas<sup>4</sup> (figura 4).

Además de estas consideraciones, el incremento en la factura farmacéutica ha puesto en evidencia, o por lo menos ha sido motivo de discusión, el tema de la sostenibilidad del sistema sanitario en países de diversos ámbitos geográficos y distintas peculiaridades de la financiación de la atención sanitaria, léase España y EE. UU.<sup>5</sup>

Cuando se analizan los sistemas sanitarios, se encuentran con facilidad bolsas de ineficiencia, pero, dado el coste político de posibles medidas para su solución, se proponen solo restricciones presupuestarias que, más allá de su posible efecto cortoplacista, presumiblemente empeorarán la situación a medio y largo plazo.

**Figura 3.** Aspectos de coste de la diabetes tipo 2 en España



**Impacto de las complicaciones en el coste de la DM2 en España (CODE 2)**

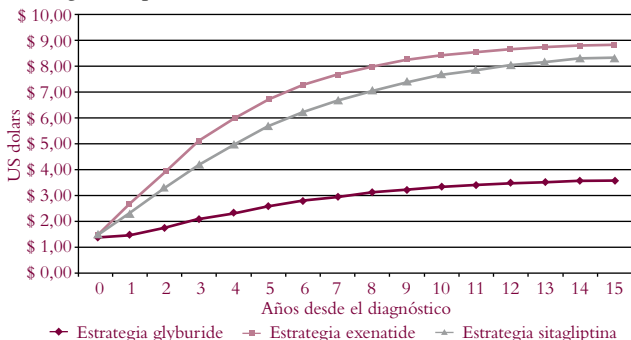


Mata M, et al. Gaceta Sanitaria 2002;16:511-20.

### RENDICIÓN DE CUENTAS O ACCOUNTABILITY: UNA MÁXIMA DEMOCRÁTICA

Al hablar de rendición de cuentas, muchos tienen cierta idea de lo que significa; sin embargo, hay un concepto asociado a la rendición de cuentas, «*accountability*», que se utiliza

**Figura 4.** Aspectos económicos de la utilización de diferentes estrategias terapéuticas



Sinha A, et al. Diabetes Care 2010;33:695-700.

como sinónimo de «responsabilidad», de «dar cuenta», «responder por», «dar cumplimiento», básicamente en el ámbito de la gestión pública. En rigor no existe un consenso sobre qué es la rendición de cuentas o *accountability*: es aún un concepto en construcción. Tanto en el ámbito público como en el privado ha surgido la necesidad de hacer más transparentes las acciones y decisiones, de dar cuenta a la sociedad de las políticas de administración, de gobierno y de sus funciones; por esto la rendición de cuentas surge como una herramienta para lograr tales fines.

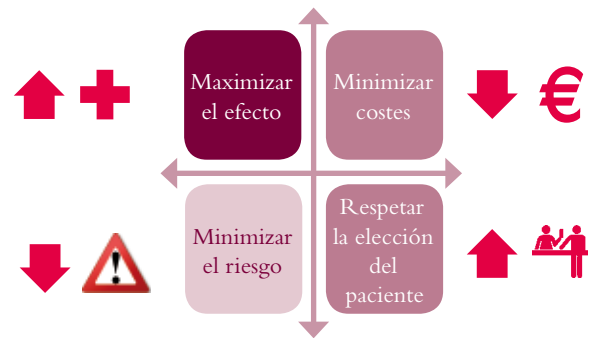
Emparentado con este concepto, en el que la responsabilidad del profesional se dirige al paciente y a la sociedad, está el de prescripción ética, que tiene que ver con uno mismo, y cuyos principios destacamos en la figura 5.

No obstante, no siempre es fácil valorar en cada una de nuestras prescripciones, excepto de un modo intuitivo, el cumplimiento de estos preceptos y nos conformamos con enmarcar nuestro acto terapéutico en las coordenadas de «buena prescripción» que aparecen en la figura 6 y conseguir el equilibrio entre estos cuatro objetivos básicos.

**Figura 5.** Principios éticos de la prescripción

Beneficencia	Beneficencia o eficacia (teoría)/efectividad (realidad de la consulta diaria)
No maleficencia	No maleficencia o seguridad: capacidad para manejar el riesgo que implica la prescripción: efectos secundarios, interacciones, incumplimiento, polimedición
Justicia distributiva	Justicia distributiva o adecuación de costes, valorando el impacto económico sobre el paciente y la comunidad
Autonomía	Autonomía o adecuación: elección del tratamiento más adecuado para cada paciente y cada situación, teniendo en cuenta la opinión del paciente. Mejora de la calidad de vida, consigue una mayor adherencia al tratamiento y un menor incumplimiento

**Figura 6.** «Coordenadas» de una buena prescripción



## DECISIONES COMPARTIDAS

Probablemente hace 5 años no hubiésemos pensado en hacer mención a este aspecto cuando pensábamos en la prescripción, pero por fortuna, en los momentos actuales, con una mayor facilidad para acceder a la información y una mejor preparación en educación sanitaria, sobre todo en generaciones de mediana edad, es imprescindible, si queremos llegar al éxito terapéutico a través de una adecuada cumplimentación, tener muy en cuenta este aspecto<sup>6</sup>.

Las páginas web de algunos centros sanitarios<sup>7</sup> ya informan de una manera accesible, adaptada para personas incluso sin conocimientos sanitarios profundos, sobre cómo elegir o al menos sugerir el fármaco más adecuado para su tratamiento (figura 7).

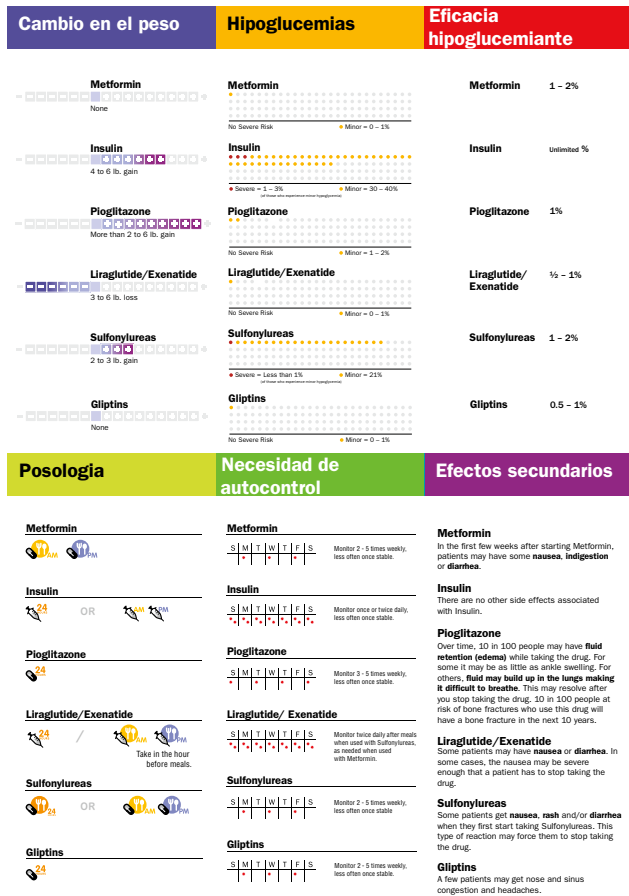
Del interés por el tema habla la propuesta de la Colaboración Cochrane de realizar una revisión sistemática en los próximos meses<sup>8</sup>.

Un estudio realizado este mismo año en el Reino Unido<sup>9</sup> mediante una encuesta en una página web analizó este aspecto, y ofreció como variables de elección: la eficacia, el riesgo de hipoglucemia, las variaciones en el peso, los efectos gastrointestinales, el riesgo de infecciones genitourinarias y el efecto sobre el riesgo cardiovascular. El factor coste no fue incluido en la encuesta, lo que, en mi opinión, es una laguna importante dadas las limitaciones de los pacientes a causa de este tema. Se hizo un análisis por género y por número de antidiabéticos tomados. La hipoglucemia, los efectos sobre el peso, los gastrointestinales y la eficacia fueron, por este orden, los ítems más valorados de cara a la elección del fármaco (figura 8).

Por otro lado, podríamos analizar qué factores influyen al médico a la hora de tomar la decisión terapéutica y su grado de concordancia con la preferencia del paciente. Aun con análisis de otros ítems, resulta interesante este estudio

alemán<sup>10</sup> con entrevistas telefónicas a más de 800 pacientes y 60 médicos en el que los primeros ponen el énfasis en el efecto sobre el peso y prefieren los fármacos originales, y los

**Figura 7.** Aspectos a considerar en la elección de un fármaco anti-diabético ofrecidos a los pacientes



Mullan R, et al. Arch Intern Med 2009;169(17):1560-8.

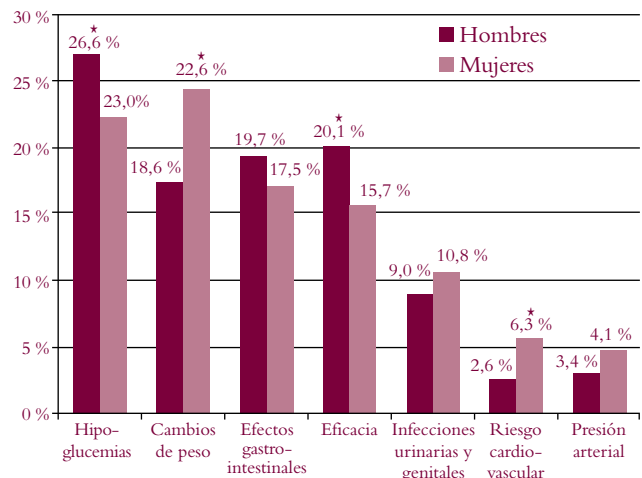
segundos lo hacen en la eficacia, y priorizan los medicamentos genéricos (figura 9).

Además de aspectos generales, es lógico pensar que la decisión terapéutica depende en mayor medida de las circunstancias del paciente. Los resultados de una encuesta vía internet realizada en el Reino Unido y EE. UU. valoraron esta situación<sup>11</sup>.

### CONCILIACIÓN TERAPÉUTICA

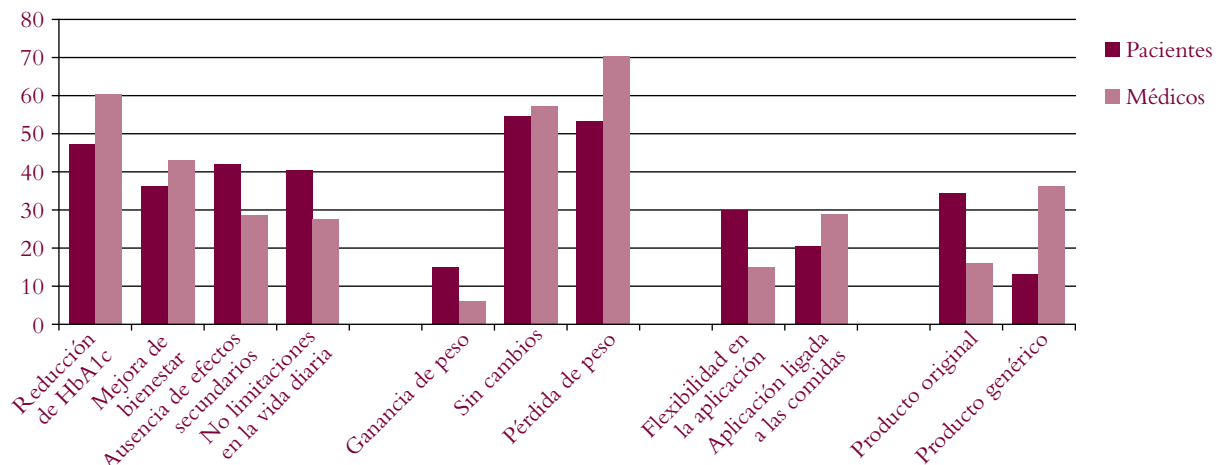
Un aspecto clave en la atención primaria es la continuidad asistencial. Es por ello que debemos asumir, con no pocos problemas a veces, las prescripciones realizadas en otros ámbitos sanitarios, la denominada «prescripción inducida», desde la medicina especializada o el hospital (figura 10).

**Figura 8.** Importancia relativa de los atributos por géneros



Joy S, et al. PROSPERO 2012;CRD42012002285.

**Figura 9.** Importancia relativa de los atributos según los pacientes o los médicos



Porzolt F, et al. Health Qual Life Outcomes 2010;8:125-31.



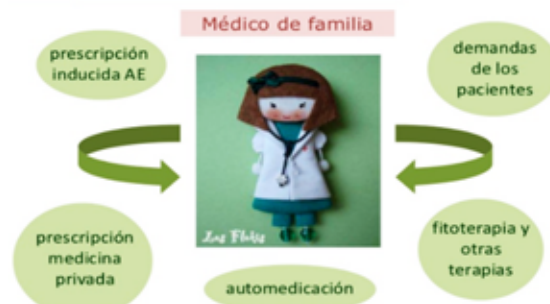
**Figura 10.** Ventajas e inconvenientes de la continuidad asistencial

Ventajas	Inconvenientes
• AP como puerta de entrada y eje central del sistema	• AP como portería y médico de AP como portero
• Control y poder de recursos	• Servilismo y falta de recompensa
• Mejora salud pacientes: – Conciliación, interacciones y efectos adversos	• Sustraer tiempo asistencia: – No solo medicamentos
• Uso racional del medicamento	• Gestión irracional del documento de prescripción

AP: Atención Primaria.

Se ha constatado que el paso del paciente por esos escalones en la asistencia sanitaria se acompaña muchas veces de errores por duplicación de fármacos similares o contraindicados, dosificación de fármacos con el mismo nombre, interacciones, etc. Por ello ha nacido el concepto de conciliación terapéutica, que compara las órdenes de tratamientos que el paciente ha ido recibiendo con lo que el paciente realmente toma. Sin olvidar la automedicación por parte del propio paciente, a veces con productos procedentes de medicinas no tradicionales (figura 11).

**Figura 11.** Conciliación terapéutica



EA: asistencia especializada.

Hemos descrito de forma breve diversos aspectos relacionados con la prescripción que nos encaminan a un reto en nuestra actuación diaria que ya es considerado como una competencia crítica de nuestra profesión: proveer a los pacientes de una atención sanitaria de alto valor y ser a la vez conscientes del coste que supone<sup>12</sup>. Las guías de práctica clínica que a menudo utilizamos ayudarían enormemente a alcanzar este objetivo si incorporasen, como sugiere GRADE, el uso de recursos<sup>13</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de la buena prescripción. OMS. Programa de acción sobre medicamentos esenciales. 1998.
2. Schwartz L, Woloshin S, Welch G. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;150:516-27.
3. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: The CODE 2 Study. *Gaceta Sanitaria* 2002;16:511-20.
4. Sinha A, Rajan N, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:695-700.
5. Lewin J, Atkins G, McNeely L. The elusive path to health care sustainability. *JAMA* 2013;310(16):1669-70.
6. Hauber A, Mohamed A, Johnson F, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 2009;26(4):416-24.
7. Mullan R, Montori V, Shah, N, Christianson T. The diabetes mellitus medication choice decision aid. *Arch Intern Med* 2009;169(17):1560-8.
8. Joy S, Singh S, Maruthur N, Little E, Bridges J, Purnell T. Systematic review of medication preferences in adults with type 2 diabetes. PROSPERO 2012:CRD42012002285. Disponible en: URL: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO\\_REBRANDING/display\\_record.asp?ID=CRD42012002285](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42012002285).
9. Gelhorn H, Stringer S, Brooks A, Thompson C. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15:802-9.
10. Porzolt F, Clouth J, Deutschmann M, Hippler H. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:125-31.
11. Lutfey KE, Campbell SM, Renfrew MR, Marceau LD, Roland M, McKinlay JB. How are patient characteristics relevant for physicians' clinical decision making in diabetes?: An analysis of qualitative results from a cross-national factorial experiment. *Soc Sci Med*. 2008; 67(9):1391-9.
12. Weinberger S. Providing high-value, cost-conscious care: a critical seventh general competency for physicians. *Ann Intern Med* 2011;155:386-8.
13. GRADE. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:695-700.