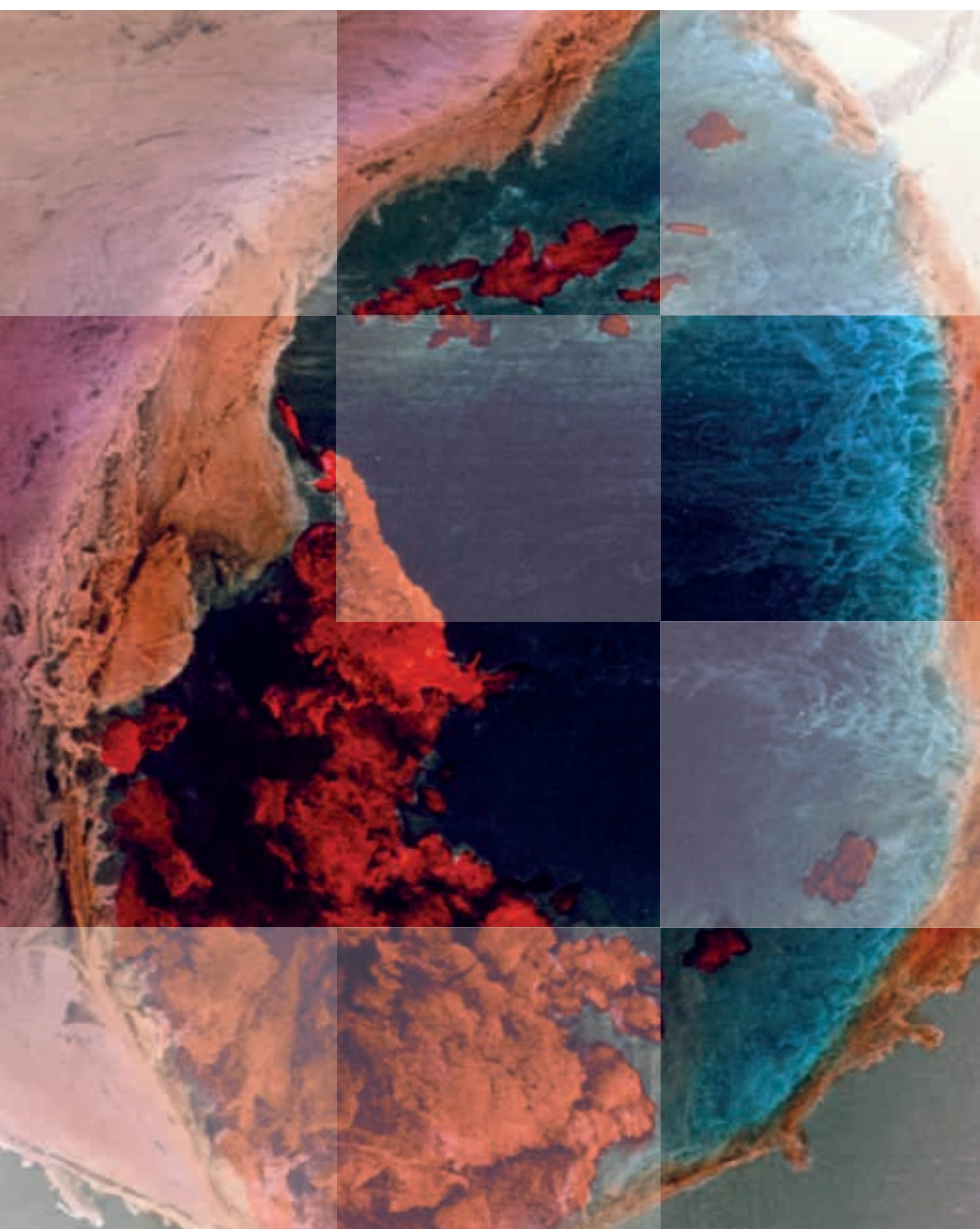


# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



## Diabetes y enfermedad cardiovascular

**Coordinador:**  
Jorge Navarro Pérez

**Autores:**  
Jorge Navarro Pérez  
Ana María Cebrián Cuenca  
Domingo Orozco Beltrán  
Fernando Álvarez Guisasola  
José Juan Alemán Sánchez



# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



**Director:**  
Jorge Navarro Pérez

**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  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

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

© Copyright 2018: De los autores.

© Copyright de la edición 2018: 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 imagen general de la temática tratada en esta publicación, la ilustración de la portada muestra un trombo arterial.

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 comuniquemos al e-mail [redaccion@redgdps.org](mailto:redaccion@redgdps.org).

## SUMARIO:

<b>Eficacia y seguridad cardiovascular del control glucémico en personas con diabetes</b>	<b>2</b>
Jorge Navarro Pérez	
<b>Evidencias de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1</b>	<b>9</b>
Ana María Cebrián Cuenca, Domingo Orozco Beltrán	
<b>Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2</b>	<b>15</b>
Fernando Álvarez Guisasola, José Juan Alemán Sánchez	

# Eficacia y seguridad cardiovascular del control glucémico en personas con diabetes

Jorge Navarro Pérez

Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Universitat de València. CIBERESP

La hiperglucemia de la diabetes mellitus (DM) se asocia claramente con complicaciones microvasculares que pueden dar lugar a mortalidad prematura, aunque la principal causa de muerte en personas con DM es la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con DM tienen de dos a cuatro veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular que los individuos sin DM. La mortalidad por enfermedad coronaria es dos veces más frecuente en los varones con DM, y aún más (hasta casi cinco veces) en las mujeres con DM.

La DM, por tanto, posee una gran importancia como factor de riesgo adicional en la cardiopatía isquémica. Ello lleva a considerar que las personas con DM tienen un riesgo cardiovascular alto o muy alto, lo que implica unos objetivos de control más estrictos sobre los factores de riesgo cardiovascular (hiperglucemia, hipertensión, dislipemia, alteraciones de la coagulación, etc.).

Aunque los estudios epidemiológicos han probado claramente la asociación entre los valores elevados de glucemia y la enfermedad cardiovascular, la efectividad de la reducción de los valores glucémicos mediante tratamiento intensivo no había conseguido demostrar un claro beneficio en la prevención cardiovascular.

Tanto en pacientes con DM tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2), estudios prospectivos han demostrado una asociación entre el grado de hiperglucemia y el aumento del riesgo de complicaciones microvasculares (como retinopatía y nefropatía), de episodios macrovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica) y de mortalidad global. Hay tempranas y sólidas evidencias que evidencian que el riesgo de complicaciones microvasculares se puede reducir mediante un control glucémico intensivo en pacientes con DM1 y DM2.

Estos resultados llevaron a la American Diabetes Association (ADA) a recomendar un objetivo de control glucémico de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $< 7\%$ . Y dado que es-

tudios epidemiológicos y metanálisis mostraron una relación directa entre  $HbA_{1c}$  y enfermedad cardiovascular, se hizo necesario realizar estudios dirigidos a valorar el potencial efecto de un control glucémico intensivo sobre la reducción de episodios cardiovasculares.

## PRIMEROS ESTUDIOS DE EFICACIA

Los primeros estudios sobre prevención cardiovascular en personas con DM mediante el control estricto de la glucemia no aportaron evidencias definitivas. Tanto en prevención primaria (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT], estudio UGDP, estudio Kumamoto y United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS]) como en prevención secundaria (Veterans Administration Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes [VA-CSDM] y DIGAMI) mostraron resultados contradictorios.

El término «terapia intensiva» se utilizó por primera vez en el DCCT<sup>1</sup>, realizado en pacientes con DM1. El DCCT es un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado que comparaba el efecto del tratamiento convencional con insulina frente al tratamiento con múltiples dosis de insulina que casi normalizaba los valores de la glucemia. Demostró una asociación entre valores de glucemia en sangre y progresión de las complicaciones microvasculares en pacientes con DM1, con reducción significativa en torno al 30-40 % de las complicaciones (retinopatía, nefropatía y neuropatía), para valores de  $HbA_{1c}$  por encima de los límites del 6 % al 11 %, después de una media de seis años de seguimiento. Se registró el riesgo más bajo en los que presentaban valores dentro de los límites de la normalidad ( $< 6\%$ ).

En el DCCT, el control glucémico intensivo ( $HbA_{1c}$  del 7,0 % frente al 9,0 %) redujo un 60 % el desarrollo o progresión de la retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas tras un seguimiento de 6,5 años. Un estudio tras el DCCT después de 9 años mostró una reducción del 41 % de even-

tos cardiovasculares y de un 57 % en el riesgo de infarto de miocardio no fatal, ictus o muerte cardiovascular.

En el estudio UGDP<sup>2</sup> hubo que suspender los grupos con fármacos orales (fenformina y tolbutamida) por aumento de la morbimortalidad cardiovascular. No hubo diferencias significativas en morbimortalidad cardiovascular entre el grupo de insulina y el de placebo.

Con el objetivo de comprobar la efectividad de las múltiples dosis de insulina, se efectuaron dos ensayos clínicos controlados en personas con DM2: el estudio Kumamoto y el VA-CSDM. El estudio Kumamoto, llevado a cabo en población japonesa con DM2, analizó el control intensivo de la glucemia y obtuvo resultados similares a los del DCCT en la prevención de complicaciones microvasculares<sup>3</sup>.

En 1998 se publicaron los primeros resultados del UKPDS, en los que se demostró que el tratamiento a largo plazo de la hiperglucemia puede reducir, también en la DM2, la aparición de complicaciones microvasculares. En el UKPDS se observa que toda reducción de HbA<sub>1c</sub> disminuyó el riesgo de complicaciones relacionadas con la DM. En el UKPDS, con personas con diagnóstico reciente de DM2 y 10 años de seguimiento, el control glucémico intensivo (HbA<sub>1c</sub> del 7,0 % frente al 7,9 %) redujo en un 25 % las complicaciones microvasculares. Se trata de un estudio observacional y de intervención aleatorizado, multicéntrico, desarrollado en 4075 pacientes con DM2 que recibieron diferentes tratamientos para optimizar el control glucémico. El UKPDS<sup>4</sup> observó una reducción no significativa del 16 % de complicaciones cardiovasculares. Demostró que por cada reducción de un 1 % de HbA<sub>1c</sub> se produjo un descenso del 14 % en la aparición de infarto de miocardio, de un 12 % en la incidencia de ictus y de un 14 % de reducción de la mortalidad global. En los pacientes obesos que recibieron metformina se observaron mayores beneficios: un 39 % de reducción de infarto de miocardio, un 42 % de reducción de muertes relacionadas con la DM y un 36 % de reducción de la mortalidad por cualquier causa.

En prevención secundaria, los primeros estudios fueron el VA-CSDM y el DIGAMI. El VA-CSDM<sup>5</sup> compara la eficacia de múltiples dosis de insulina frente a una dosis de insulina por la mañana. No se encontraron diferencias significativas por el escaso número de pacientes y el corto período de tiempo. El DIGAMI es un estudio de intervención precoz con tratamiento intensivo mediante insulina en pacientes con DM e infarto de miocardio<sup>6</sup> que mostró una reducción del 25 % del riesgo de mortalidad cardiovascular; el valor de la glucemia fue un factor pronóstico potente e independiente de la mortalidad a largo plazo.

Un metanálisis<sup>7</sup> observó que, entre los hipoglucemiantes orales, la metformina se asoció con una reducción significativa del riesgo de mortalidad cardiovascular (*odds ratio* [OR]: 0,74; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,62-0,89) y la rosiglitazona se asoció con un incremento no significativo del riesgo de morbimortalidad cardiovascular (OR: 1,68; IC del 95 %: 0,92-3,06).

El estudio STENO-2<sup>8</sup> combina el diseño de intervención intensiva con el de abordaje multifactorial. Analiza el efecto de una intervención terapéutica integral sobre distintos factores de riesgo modificables en comparación con la práctica clínica habitual sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 con microalbuminuria. La variable principal de este estudio abierto incluía mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, cirugía de revascularización o amputación.

Los pacientes sometidos a la intervención integral mostraron una reducción significativa del riesgo de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 0,47; IC del 95 %: 0,24-0,73), nefropatía (HR: 0,39; IC del 95 %: 0,17-0,87), retinopatía (HR: 0,42; IC del 95 %: 0,21-0,86) y neuropatía autonómica (HR: 0,37; IC del 95 %: 0,18-0,79). Con ello se concluyó que, tras 7,8 años, la intervención multifactorial en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto (microalbuminuria) reducía el riesgo cardiovascular y los eventos microvasculares alrededor de un 50 %. Se continuó con el seguimiento de este una vez finalizado a los 21,2 años de iniciado (13,2 de finalizar la intervención) y se determinó cuál era la traducción de esta intervención en forma de mejoría de la esperanza de vida, los «años de vida ganados» por esta en este tipo de pacientes.

En este tiempo fallecieron 35 pacientes del grupo de tratamiento intensivo y 55 del grupo de tratamiento convencional, lo que generó una HR de mortalidad de 0,55 (IC del 95 %: 0,36-0,83;  $p = 0,005$ ). Los pacientes del grupo intensivo vivieron una media de 7,9 años más que los del grupo de tratamiento convencional. El tiempo medio transcurrido hasta que sucedió el primer evento cardiovascular tras la aleatorización se demoró 8,1 años en el grupo intensivo ( $p = 0,001$ ). El riesgo de complicaciones microvasculares disminuyó en el grupo intensivo, excepto en la neuropatía periférica (HR: 1,12). Concluyen los autores que, tras 21,2 años de seguimiento de una intervención intensiva multifactorial de 7,8 años en pacientes con DM2 evolucionados, se constató una ganancia de vida media de 7,9 años, debido fundamentalmente a la reducción o demora en la aparición de los eventos cardiovasculares.

Los estudios UKPDS y STENO-2 demuestran que en la prevención de morbimortalidad cardiovascular en DM2

es muy importante el control de todos los factores de riesgo cardiovascular y no solo el control glucémico.

**NUEVOS ESTUDIOS DE INTENSIFICACIÓN**

Para esclarecer dicha relación entre control glucémico intensivo y reducción de episodios cardiovasculares se diseñaron tres nuevos estudios: ACCORD<sup>9</sup>, ADVANCE<sup>10</sup> y VADT<sup>11</sup>. El objetivo de control glucémico fue de HbA<sub>1c</sub> < 6 % para el ACCORD y VADT y HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % para el ADVANCE. Los estudios ADVANCE y VADT mostraron una reducción no significativa en resultados cardiovasculares, y el ACCORD constató un incremento de la mortalidad. Estos resultados motivaron que la ADA y el American College of Cardiology (ACC) revisaran las recomendaciones para el control glucémico de las personas con DM e indicaran un control menos estricto en pacientes con historia de hipoglucemia grave, limitada expectativa de vida, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas o con comorbilidades que afectasen a la calidad de vida.

Los pacientes incluidos en los tres estudios tenían una media de edad de 60-66 años, con enfermedad cardiovascular entre un 32 y un 40 %, y su HbA<sub>1c</sub> basal media oscilaba entre el 7,2 y el 9,4 %. Finalizó el estudio un porcentaje de pacientes con insulina en el grupo intensivo entre el 40 y el 89 %.

En su conjunto, estos estudios no mostraron un efecto beneficioso del control intensivo de la glucemia en resultados cardiovasculares en pacientes con DM2. Los resultados fueron los que se detallan en la tabla 1.

En estudios como el ADVANCE, el ACCORD o el VADT, no se evidenciaron beneficios cardiovasculares con el tratamiento hipoglucemiante intensivo. Hay que remarcar que eran estudios en los que la intervención intensiva se realizó en pacientes con varios años de evolución (entre 8 y 11 años) y que ya presentaban complicaciones, con un objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 6 % en el ACCORD y el VADT y ≤ 6,5 % en el ADVANCE. Los pacientes en el grupo intensivo pre-

sentaron entre dos y tres veces más hipoglucemias graves que los del grupo control. El ACCORD presentó un 22 % (riesgo relativo: 1,22; IC del 95 %: 1,01-1,46) de exceso de mortalidad en el grupo con tratamiento intensivo sin haberse identificado una causa clara de la pérdida del beneficio cardiovascular. Al analizar los datos de forma más específica, se observó un beneficio cardiovascular en la subpoblación de pacientes con menor duración de la DM, con menor valor de HbA<sub>1c</sub> al inicio o ausencia de enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria). Por lo tanto, el tratamiento de la hiperglucemia debe ir dirigido a prevenir las complicaciones microangiopáticas más que la macroangiopatía, ya que ningún fármaco para la hiperglucemia ha demostrado prevención de morbilidad cardiovascular, excepto la metformina en el estudio UKPDS en un subgrupo de pacientes obesos. Otro factor muy importante que se ha de tener en cuenta es el riesgo de hipoglucemias que se asocian a un incremento de los episodios cardiovasculares. Se sabe que hasta un 30 % de los pacientes que toman secretagogos puede padecerlas. Por ello, deben buscarse preguntando al paciente por mareos, temblores, sudoración, pesadillas, etc., ya que la sintomatología puede ser muy diversa.

En el ACCORD se observó una relación lineal entre hipoglucemias graves e incremento de la mortalidad cardiovascular.

Los estudios con glitazonas tampoco fueron concluyentes. El estudio RECORD (rosiglitazona) evidencia que no aumenta el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular; sin embargo, se confirmó que la rosiglitazona aumentaba el riesgo de insuficiencia cardíaca y de fracturas óseas (principalmente, en mujeres); los resultados sobre el riesgo de infarto de miocardio no fueron concluyentes<sup>12</sup>. En el estudio PROactive (pioglitazona) no se vieron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal compuesta: el 19,7 % con pioglitazona frente al 21,7 % con placebo (HR: 0,90; IC del 95 %: 0,80-1,02)<sup>13</sup>. En un metanálisis<sup>14</sup> se observa que, en comparación con la pioglitazona, la rosiglitazona incrementa significativamente el riesgo de infarto de miocardio (HR: 1,17; IC del 95 %: 1,04-1,32), de insuficiencia cardíaca (HR: 1,18; IC del 95 %: 1,02-1,36) y de mortalidad total (HR: 1,13; IC del 95 %: 1,08-1,20).

En un metanálisis<sup>15</sup> se analizaron unos 27 000 pacientes y 2370 eventos vasculares de cuatro ensayos (ACCORD, ADVANCE, VADT y UKPDS). El control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9 % (HR: 0,91; IC del 95 %: 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15 % en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,85; IC del 95 %: 0,76-0,94). No se objetivó disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular. El grupo de tratamiento intensivo presentó un mayor

**Tabla 1.** Comparación de resultados de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT

	ACCORD	ADVANCE	VADT
Resultado primario compuesto*	0,90 (0,78-1,04)	0,94 (0,84-1,06)	0,88 (0,74-1,05)
Mortalidad	1,22 (1,01-1,46)	0,93 (0,83-1,06)	1,07 (0,81-1,42)

\* Eventos cardiovasculares adversos mayores.



porcentaje de episodios de hipoglucemia (HR: 2,48; IC del 95 %: 1,91- 3,21). En otro metanálisis<sup>16</sup>, que incluye a más de 33 000 pacientes de cinco estudios (UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE y VADT), se identificó un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular (el 15 %; IC del 95 %: 0,77-0,93) e infarto de miocardio no fatal (el 17 %; IC del 95 %: 0,75-0,93), sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total.

El UKPDS demostró, en la fase de intervención, una reducción del 16 % de complicaciones cardiovasculares, pero sin significación estadística ( $p = 0,052$ ) salvo en el caso de los obesos tratados con metformina, en los cuales la reducción fue mayor y significativa. Una nueva publicación del estudio UKPDS (UKPDS *post-trial*)<sup>17</sup> muestra que, 10 años después de finalizar el ensayo, los pacientes con DM que recibieron tratamiento intensivo en el momento del diagnóstico siguen presentando menos complicaciones (reducción del 15-33 % de infarto de miocardio;  $p < 0,05$ ) e incluso menos mortalidad (el 13-27 % de menor mortalidad por todas las causas;  $p < 0,05$ ) que el grupo de tratamiento convencional, a pesar de que los valores de HbA<sub>1c</sub> se igualaron en los dos grupos al finalizar el estudio (tabla 2). Por ello, se ha acuñado el término *legacy effect* o «efecto memoria» que el buen control precoz tiene. Esto apoyaría el beneficio de un diagnóstico precoz para permitir un tratamiento lo más pronto posible.

**Tabla 2.** Resultados en el UKPDS *post-trial*

	UKPDS <i>post-trial</i>
Resultado primario	SI: 0,91 (0,83-0,99) M: 0,79 (0,66-0,95)
Mortalidad	SI: 0,87 (0,79-0,96) M: 0,73 (0,59-0,89)

M: grupo de metformina; SI: grupo de sulfonilureas-insulina.

## ÚLTIMOS ESTUDIOS EN EFICACIA Y SEGURIDAD

Desde 2008, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) exigen estudios de seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos hipoglucemiantes. Si bien se centran en pacientes de riesgo alto, los criterios de selección difieren en cada uno de los estudios. Los principales estudios fueron SAVOR-TIMI<sup>18</sup> (saxagliptina), TECOS<sup>19</sup> (sitagliptina), ELIXA<sup>20</sup> (lixisenatida), EXAMINE<sup>21</sup> (alogliptina), EMPAREG-OUTCOME<sup>22</sup> (empagliflozina), LEADER<sup>23</sup> (liraglutida) y SUSTAIN-6<sup>24</sup> (semaglutida). Todos en pacientes con DM2, frente a placebo, y teniendo como objetivo principal el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (los estu-

dios TECOS y ELIXA incluyen, además, angina inestable). La edad, la HbA<sub>1c</sub> basal y el índice de masa corporal medios variaron entre los estudios. Los porcentajes de las medicaciones (hipoglucemiantes y de prevención cardiovascular) concomitantes también variaron. Más recientemente, se han publicado los estudios CANVAS<sup>25</sup> (canagliflozina), EXSCEL (exenatida)<sup>26</sup>, DEVOTE (degludec)<sup>27</sup> y ACE (acarbosa)<sup>28</sup>.

En los estudios SAVOR-TIMI, TECOS, ELIXA Y EXAMINE, los resultados del grupo intervención no difieren del grupo control (placebo), lo que confirma la no inferioridad de los nuevos tratamientos en seguridad cardiovascular (tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación de resultados (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4)

	SAVOR-TIMI	EXAMINE	TECOS
Fármaco	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina
N	18 206	5380	14 724
Compuesto MACE	1,0 (0,89-1,12)	0,96	0,98 (0,89-1,08)
Muerte cardiovascular	1,03 (0,87-1,22)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)
Infarto agudo de miocardio	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (0,81-1,11)
Ictus	1,11 (0,88-1,39)	0,91 (0,55-1,50)	0,97 (0,79-1,19)
Hospitalización por AI	1,19 (0,89-1,60)	0,90 (0,60-1,37)	0,90 (0,70-1,16)
Hospitalización por IC	1,27 (1,07-1,51)	1,19 (0,90-1,58)	1,00 (0,83-1,20)

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Respecto a hospitalización por angina inestable, el TECOS lo incluye como objetivo primario y el SAVOR-TIMI y el EXAMINE como objetivo secundario. Respecto a hospitalización por insuficiencia cardíaca, los resultados de EXAMINE y TECOS no difieren entre los grupos, pero en el SAVOR-TIMI se encuentra un incremento significativo del 27 %, independiente de la edad y confirmado en un posterior estudio de eficacia y seguridad en ancianos.

No se objetivaron más hipoglucemias graves en el grupo intervención del SAVOR-TIMI. Sí se observaron más pancreatitis agudas en los tres estudios. Finalmente, tampoco se hallaron diferencias en los tres estudios en relación con la función renal.

En hospitalización por insuficiencia cardíaca se constató en el SAVOR-TIMI un aumento estadísticamente significativo.

Respecto al objetivo primario de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), el ELIXA (que incluye la angina inestable) no mostró diferencias entre ambos grupos. En cambio, los estudios LEADER y SUSTAIN-6 sí presentaron una reducción del riesgo del 13 y del 26 %, respectivamente. El EXSCEL mostró una reducción del 9 %, pero no alcanzó la significación estadística (tabla 4).

En este grupo de fármacos, otros datos de interés son la reducción en el LEADER del 22 % de muerte cardiovascular, la reducción en el SUSTAIN-6 del 39 % del ictus no fatal y las reducciones en el LEADER y EXSCEL de las muertes por cualquier causa del 15 y del 14 %, respectivamente.

Un metanálisis<sup>29</sup> muestra que las terapias basadas en incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP1]) no incrementan el riesgo de MACE (dejando claro que la liraglutida lo reduce). Otro metanálisis<sup>30</sup> sobre eficacia cardiovascular de los arGLP1 evidencia reducciones significativas en mortalidad por cualquier causa (HR: 0,88; IC del 95 %: 0,79-0,97), mortalidad cardiovascular (HR: 0,84; IC del 95 %: 0,74-0,96) e infarto de miocardio (HR: 0,90; IC del 95 %: 0,80-1,00). No se observa beneficio en ictus (HR: 0,89; IC del 95 %: 0,76-1,04) ni en insuficiencia cardíaca (HR: 0,92; IC del 95 %: 0,81-1,06). No analiza la seguridad cardiovascular.

En el EMPA-REG OUTCOME se observa no solo no inferioridad frente a placebo, sino también superioridad en el resultado compuesto principal. Además, se constata una reducción en la incidencia de muerte cardiovascular, de hospitalización por angina inestable y de hospitalización por insuficiencia cardíaca. En el CANVAS se vio también una reducción en el objetivo principal compuesto MACE y en hospitalización por angina inestable (tabla 5).

**Tabla 5.** Comparación de resultados (inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2)

	EMPA-REG	CANVAS
Fármaco	Empagliflozina	Canagliflozina
N	7000	3900
Compuesto MACE	<b>0,86 (0,74-0,99)</b>	<b>0,86 (0,75-0,97)</b>
Muerte cardiovascular	<b>0,62 (0,49-0,77)</b>	0,87 (0,72-1,06)
Infarto agudo de miocardio	0,87 (0,70-1,09)	0,85 (0,69-1,05)
Ictus	1,24 (0,92-1,67)	0,90 (0,71-1,15)
Hospitalización por AI	<b>0,65 (0,50-0,85)</b>	<b>0,67 (0,52-0,87)</b>
Hospitalización por IC	<b>0,68 (0,57-0,82)</b>	0,87 (0,74-1,01)

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Un metanálisis<sup>31</sup> reciente observa que en conjunto los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,70; IC del 95 %: 0,59-0,83), la mortalidad cardiovascular (HR: 0,43; IC del 95 %: 0,36-0,53) y la tasa de infartos de miocardio (HR: 0,77; IC del 95 %: 0,63-0,94), pero no de ictus (HR: 1,09; IC del 95 %: 0,86-1,38).

Otros estudios recientes que cabe mencionar son el DEVOTE<sup>27</sup> (insulina degludec) y el ACE<sup>28</sup> (acarbose). En ninguno de los dos estudios se observa una reducción significativa del objetivo primario compuesto MACE.

En el DEVOTE, la degludec fue no inferior a la glargina (100 UI), con una reducción no significativa del compuesto (HR: 0,91; IC del 95 %: 0,78-1,06); asimismo, mostró reducción de hipoglucemias graves, relacionadas con mayor mortalidad (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,60-0,89). El ACE mostró una reducción no significativa tanto del objetivo compuesto (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,86-1,11) como de la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,98; IC del 95 %: 0,81-1,19) (tabla 6).

**Tabla 4.** Comparación de resultados (agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1)

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL
Fármaco	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida	Exenatida
N	6076	9340	3299	14 000
Compuesto MACE	1,02 (0,89-1,17)	<b>0,87 (0,78-0,97)</b>	<b>0,74 (0,58-0,95)</b>	0,91 (0,83-1,00)
Muerte cardiovascular	0,98 (0,81-1,11)	<b>0,78 (0,66-0,93)</b>	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)
Infarto de miocardio no fatal	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,95 (0,84-1,09)
Ictus no fatal	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	<b>0,61 (0,38-0,99)</b>	0,86 (0,7-1,07)
Hospitalización por AI	1,11 (0,47-2,62)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)	0,94 (0,78-1,13)
Hospitalización por IC	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	<b>0,86 (0,77-0,97)</b>

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca.

**Tabla 6.** Otros grupos de fármacos

	DEVOTE	ACE
Fármaco	Insulina degludec	Acarbosa
N	7637	6522
Compuesto MACE	0,91 (0,78-1,06)	0,98 (0,86-1,11)
Muerte cardiovascular	0,96 (0,76-1,21)	0,89 (0,71-1,11)
Infarto agudo de miocardio	0,85 (0,68-1,06)	1,12 (0,87-1,46)
Ictus	0,90 (0,65-1,23)	0,97 (0,70-1,33)
Hospitalización por AI	–	1,02 (0,82-1,26)
Hospitalización por IC	–	0,89 (0,63-1,24)

AI: angina inestable; IC: insuficiencia cardíaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

## CONCLUSIONES

En conjunto, la línea de investigación sobre complicaciones macrovasculares mediante el control glucémico intensivo ha tenido sus luces y sombras. Los diseños de los ensayos clínicos aleatorizados son muy heterogéneos: pacientes con DM1 o con DM2, poblaciones con diagnóstico reciente o con muchos años de evolución, frente a placebo o frente a otros fármacos, en prevención primaria, en pacientes de riesgo alto o con un porcentaje muy alto de pacientes con episodios cardiovasculares, que buscan resultados en eficacia o en seguridad (no inferioridad), etc.

El UKPDS traza un camino centrado en lograr la reducción de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 disminuyendo la HbA<sub>1c</sub>. Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT muestran que una excesiva intensificación puede ser perjudicial.

Ante la aparición de nuevos fármacos, se les exige que sobre todo demuestren ser seguros en lo cardiovascular. En el grupo de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 se observa una clara seguridad cardiovascular, aunque aparece un mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el SAVOR-TIMI. En el grupo de los iSGLT2, tanto el EMPA-REG como el CANVAS muestran claras reducciones de la morbimortalidad cardiovascular (con unos datos añadidos muy interesantes sobre hospitalización por insuficiencia cardíaca). Y en el grupo de los arGLP1, los estudios LEADER y SUSTAIN-6 concluyen claras reducciones del objetivo primario compuesto, de muerte cardiovascular (LEADER), de ictus (SUSTAIN-6) y, secundariamente, de las muertes por cualquier causa (LEADER y EXSCEL).

Además, los iSGLT2 y arGLP1 evidencian efectos nefroprotectores: los estudios LEADER y CANVAS redujeron el objetivo compuesto renal (HR: 0,78 [IC del 95 %: 0,67-0,92] y HR: 0,60 [IC del 95 %: 0,47-0,77], respectivamente) y los estudios EMPA-REG y SUSTAIN-6 disminuyeron la aparición o deterioro de nefropatía (HR: 0,61 [IC del 95 %: 0,53-0,70] y HR: 0,64 [IC del 95 %: 0,46-0,88], respectivamente).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999;138: 346-452.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
5. Abraira C, Colwell JA, Nuttall F, Sawin C, Jhonsson Nael N, Comstock L. Veterans Administration Cooperative Study on glycemic control and complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1113-23.
6. Malmberg K; DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314: 1512-5.
7. 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;168:2070-80.
8. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298-307.
9. Gernstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB; the 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.
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M; the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
  11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
  12. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.; the 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.
  13. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E; PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008;155:712-7.
  14. Chen X, Yang L, Zhai SD. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:4301-6.
  15. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
  16. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
  17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
  18. 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.
  19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
  23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
  24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
  25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
  26. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
  27. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.
  28. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al.; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-86.
  29. Mannucci E, Monami M. Cardiovascular safety of incretin-based therapies in type 2 diabetes: systematic review of integrated analyses and randomized controlled trials. *Adv Ther* 2017;34:1-40.
  30. Monami M, Zannoni S, Pala L, Silverii A, Andreozzi F, Sesti G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;240:414-21.
  31. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2017;54:19-36.

# Evidencias de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1

Ana María Cebrián Cuenca<sup>1</sup>, Domingo Orozco Beltrán<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CS San Antón. Cartagena. <sup>2</sup> Unidad de Investigación. CS Cabo Huertas. Alicante

Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) son un grupo de fármacos que mimetizan la acción de la hormona *glucagon-like peptide-1* (GLP1) endógena. Reducen efectivamente la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) sin riesgo de hipoglucemia al aumentar la secreción de insulina en forma dependiente de glucosa y disminuir la secreción de glucagón. Además, producen bajada de peso al retardar el vaciado gástrico e incrementar la saciedad. Actualmente, disponemos de seis moléculas de arGLP1 comercializadas. Todas se administran por vía subcutánea y se diferencian en su origen, estructura molecular, farmacocinética, dosificación y administración, así como en su eficacia y tolerabilidad<sup>1</sup>. Se clasifican según sus características farmacocinéticas en agonistas de acción corta y de acción prolongada y, en cuanto a la forma de administración, en una vez al día, una vez a la semana o dos veces al día (tabla 1).

## EFICACIA

Una de las características de mayor interés para clínicos y pacientes acerca de los fármacos antidiabéticos es su

grado de eficacia clínica, su potencia. Y el parámetro más utilizado para valorarla es la HbA<sub>1c</sub>, aunque se valoran también otros parámetros, como la glucemia basal o la glucemia posprandial.

Los arGLP1 son, actualmente, los fármacos más potentes para la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, ya que igualan o superan incluso al tratamiento con insulina basal<sup>8-11</sup>. En relación con la insulina, aportan una ventaja adicional al no precisar controles de glucemia capilar con tiras reactivas ni ajustar la dosis en función de los valores de glucemia capilar.

Respecto a los arGLP1, hay más de 400 ensayos clínicos y 74 metanálisis que avalan la validez de los datos de su eficacia.

Además del beneficio hipoglucemiante, tienen un efecto reductor de peso, a diferencia de las sulfonilureas o las glitazonas, que lo incrementan.

En las tablas 2-4 se describe la reducción de HbA<sub>1c</sub> con arGLP1 en comparación con otros antidiabéticos. La ma-

**Tabla 1.** Clasificación de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1<sup>2-7</sup>

Liraglutida (Victoza®)	Exenatida LAR (Byetta®)	Albiglutida (Eperzan®)	Dulaglutida (Trulicity®)	Exenatida (Byetta®)	Lixisenatida (Lyxumia®)
Acción prolongada				Acción corta	
1 vez/día	Una vez/semana			2 veces/día	1 vez/día
Monoterapia o terapia combinada con cualquier antidiabético, incluida la insulina. Independiente del IMC*				Terapia combinada. No indicado en monoterapia. Independiente del IMC*	
Predomina el efecto sobre la glucemia basal				Predomina el efecto sobre la glucemia posprandial	
Disminuye los eventos cardiovasculares	Sin datos actuales				No aumenta los eventos cardiovasculares

IMC: índice de masa corporal.

\* La ficha técnica permite prescribir agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con o sin sobrepeso u obesidad, pero el visado de inspección en España solo lo autoriza en pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 no se deben combinar con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, debido a que comparten un mecanismo de acción similar.

**Tabla 2.** Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) con liraglutida en comparación con otros antidiabéticos

Tratamiento previo	Duración del estudio	Tratamiento activo	Reducción de la HbA <sub>1c</sub> (%)	Comparador	Reducción de la HbA <sub>1c</sub> (%)
Monoterapia	52 semanas	Glimepirida (8 mg)	-0,51	Liraglutida (1,8 mg)	-1,14
Biterapia con metformina	52 semanas	Glimepirida (8 mg)	-0,64	Liraglutida (1,8 mg)	-1,31
	26 semanas	Glimepirida (4 mg)	-0,98	Liraglutida (1,8 mg)	-1,0
Biterapia con glimepirida	26 semanas	Rosiglitazona (4 mg)	-0,44	Liraglutida (1,8 mg)	-1,13
Triple terapia con metformina y sulfonilurea	26 semanas	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,42	Liraglutida (1,8 mg)	-1,36

**Tabla 3.** Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) con dulaglutida en comparación con otros antidiabéticos

Tratamiento previo	Duración del estudio	Tratamiento activo	Reducción de la HbA <sub>1c</sub> (%)	Comparador	Reducción de la HbA <sub>1c</sub> (%)
Monoterapia	26 semanas	Metformina (1,5-2 g)	-0,56	Dulaglutida (1,5 mg)	-0,78
Monoterapia	52 semanas	Metformina (1,5-2 g)	-0,51	Dulaglutida (1,5 mg)	-0,70
Biterapia con metformina	26 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,61	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,22
Biterapia con metformina	52 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,39	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,1
Biterapia con metformina	104 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,32	Dulaglutida (1,5 mg)	-0,99
Triple terapia con metformina y sulfonilurea	26 semanas	Liraglutida (1,8 mg)	-1,36	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,42
Triple terapia con metformina y rosiglitazona	26 semanas	Insulina glargina	-1,09	Dulaglutida (1,5 mg)	-1,33

**Tabla 4.** Reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) con albiglutida en comparación con otros antidiabéticos

Tratamiento previo	Duración del estudio	Tratamiento activo	Reducción de la HbA <sub>1c</sub> (%)	Comparador	Reducción de la HbA <sub>1c</sub> (%)
Monoterapia	52 semanas	Placebo	-0,0	Albiglutida (50 mg)	-0,10
Biterapia con metformina	104 semanas	Glimepirida (2-4)	-0,40	Albiglutida (50 mg)	-0,70
Biterapia con metformina	104 semanas	Sitagliptina (100 mg)	-0,30	Albiglutida (50 mg)	-0,70
Biterapia con pioglitazona	52 semanas	Placebo	-0,0	Albiglutida (50 mg)	-0,8
Triple terapia con metformina y sulfonilurea	52 semanas	Pioglitazona	-0,80	Albiglutida (50 mg)	-0,60
Biterapia con insulina	26 semanas	Insulina glargina	-0,60	Albiglutida (50 mg)	-0,80

yoría de estudios incluye a pacientes con HbA<sub>1c</sub> basal entre el 8 y el 8,5 %. Puede comprobarse que, en general, las reducciones de HbA<sub>1c</sub> rondan el 1 % o más con liraglutida o dulaglutida, y son algo inferiores con albiglutida<sup>8-11</sup>.

Con 10 µg/12 h de exenatida de liberación inmediata, la reducción de HbA<sub>1c</sub> a 30 semanas se situó en el 0,89 %. En un estudio a 26 semanas, la exenatida de liberación inmediata disminuyó los valores de HbA<sub>1c</sub> un 1,13 %, mientras que la insulina glargina disminuyó los valores en un 1,10 % y la insulina aspártica bifásica en un 0,86 %. En otro estudio en pacientes tratados con insulina glargina que compara la adición

de exenatida o insulina lispro, la reducción fue similar: del 1 % en ambos casos.

Con lixisenatida (20 µg durante 24 semanas) en pacientes tratados previamente con metformina, se redujo la HbA<sub>1c</sub> hasta un 0,92 % en comparación con placebo. Otro estudio que comparó la lixisenatida antes de la comida principal o antes del desayuno durante 24 semanas obtuvo reducciones similares de HbA<sub>1c</sub> (del 0,65 % frente al 0,74 %). En pacientes tratados con fármacos orales más insulina glargina, la adición de lixisenatida tras 26 semanas redujo la HbA<sub>1c</sub> un 0,63 % en comparación con la adición

de insulina glulisina una vez al día (0,58 %) o tres veces al día (0,84 %). Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas oscilaron entre 7,6 y 21,4 mg/dl, y en relación con la glucosa posprandial oscilaron entre 81,2 y 143,3 mg/dl.

El estudio GRADE, cuyo diseño se publicó en 2013, permitirá conocer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de menos de cinco años de duración, tratados previamente con metformina y con HbA<sub>1c</sub> del 6,8-8,5 %, la eficacia de esta en comparación con 5000 pacientes tratados con sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, arGLP1 o insulina con un seguimiento de 4,8 años en 37 centros sanitarios de Estados Unidos<sup>12</sup>.

### SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Otro de los temas importantes que hay que evaluar en los fármacos antidiabéticos es la seguridad cardiovascular (CV). Los arGLP1 han demostrado un efecto beneficioso sobre marcadores de disfunción endotelial y de riesgo CV, incluyendo disminución de la presión arterial, lípidos, peso, proteína C reactiva, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, péptido natriurético cerebral y los posibles efectos directos sobre el miocardio y la función ventricular, lo cual hace pensar que puedan tener un potencial papel protector de desarrollo de enfermedad CV en pacientes con DM2<sup>13</sup>. Actualmente, disponemos de tres estudios de seguridad CV de tres moléculas de arGLP1: el estudio ELIXA (con lixisenatida)<sup>14</sup>, el estudio LEADER (con liraglutida)<sup>15</sup> y el estudio SUSTAIN (con semaglutida)<sup>16</sup>.

El estudio ELIXA fue el primer ensayo diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de un agonista del GLP1 en la DM2 y con riesgo de eventos CV alto. Es un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, de grupos paralelos, de lixisenatida en pacientes con DM2 y un evento de síndrome coronario agudo reciente. El estudio incluyó a 6068 pacientes que fueron

seguidos durante aproximadamente dos años. El objetivo principal fue evaluar los efectos de la lixisenatida sobre la morbilidad y la mortalidad CV en una población de alto riesgo CV. El objetivo primario de eficacia fue un objetivo compuesto por muerte CV, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina inestable. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el objetivo compuesto primario (*hazard ratio* [HR]: 1,02; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,89-1,17) ni en los objetivos secundarios (tabla 5). Hubo una pequeña diferencia en la HbA<sub>1c</sub> entre el grupo de lixisenatida (-0,27 % [IC del 95 %: de -0,31 a -0,22]) y el grupo placebo, aunque no hubo un aumento de hipoglucemia grave. Los pacientes tratados con lixisenatida tuvieron más pérdida de peso (-0,7 kg [IC del 95 %: de -0,9 a -0,5]) que los del grupo placebo.

Las náuseas y los vómitos fueron unas tres veces más frecuentes con lixisenatida y condujeron a la interrupción del tratamiento en el 3,8 % de los casos. Las pancreatitis (5 frente a 8 eventos), cáncer pancreático (3 frente a 9) y otros tipos de cáncer no se incrementaron con el tratamiento con lixisenatida.

El estudio ELIXA ha demostrado la seguridad CV de la lixisenatida, pero no su superioridad en la reducción de eventos CV.

El estudio de seguridad CV realizado con liraglutida (LEADER) se llevó a cabo en personas con DM2 y alto riesgo CV (haber sufrido un evento CV o arteriopatía periférica)<sup>17-20</sup>. Es un ensayo clínico multicéntrico, con diseño doble ciego, que incluyó a 9340 pacientes con DM2 de alto riesgo CV que fueron aleatorizados a recibir liraglutida o placebo. La media de seguimiento fue de 3,8 años. Los criterios de inclusión del estudio fueron:

- DM2 con HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 %.
- No haber recibido fármacos para la diabetes mellitus (DM) previamente o bien haber recibido tratamiento con uno o más hipoglucemiantes orales o

**Tabla 5.** Objetivos del estudio ELIXA

	Placebo (n = 3034)	Lixisenatida (n = 3034)	<i>Hazard ratio</i> (IC del 95 %)
Variable principal: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus o angina inestable	399 (13,2 %)	406 (13,4 %)	1,02 (0,89-1,17)
Mortalidad cardiovascular	158 (5,2 %)	156 (5,1 %)	0,98 (0,78-1,22)
Infarto de miocardio (fatal/no fatal)	261 (8,6 %)	270 (8,9 %)	1,03 (0,87-1,22)
Ictus (fatal/no fatal)	60 (2,0 %)	67 (2,2 %)	1,12 (0,79-1,58)
Angina inestable	10 (0,3 %)	11 (0,4 %)	1,11 (0,47-2,62)

IC: intervalo de confianza.

insulina (*neutral protamine Hagedorn*, análogo o premezclas de acción prolongada) o una combinación de estos.

- Edad  $\geq 50$  años con enfermedad CV establecida o enfermedad renal crónica (ERC) (estadio ERC  $\geq 3$ ).
- Edad  $\geq 60$  años con factores de riesgo de enfermedad CV.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- DM tipo 1.
- Uso de agonistas del GLP1.
- Uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, pramlintida o insulina de acción rápida.
- Antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o cáncer medular de tiroides.
- La ocurrencia de un evento coronario o cerebrovascular agudo dentro de los 14 días previos a la selección y la aleatorización.

En el grupo de liraglutida se trató con una dosis de 0,6–1,8 mg/día. Las características basales promedio de los pacientes al inicio del estudio fueron: el 64,5 % hombres, 64 años, DM de 13 años de duración, HbA<sub>1c</sub> del 8,7 %, índice de masa corporal de 32,5 kg/m<sup>2</sup>, el 82 %  $\geq 50$  años con enfermedad CV, el 18 %  $\geq 60$  años con factor de riesgo de enfermedad CV y el 24 % con ERC en estadio  $\geq 3$ .

El objetivo principal fue un compuesto por muerte CV, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. El resultado principal se produjo en menor proporción en el grupo de liraglutida respecto al grupo placebo (el 13,0 % frente al 14,9 %; HR: 0,87 [IC del 95 %: 0,78–0,97];  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,01$  para superioridad). La mortalidad CV fue significativamente más baja en el grupo tratado con liraglutida que en el de placebo (el 4,7 % frente al 6,0 %; HR: 0,78 [IC del 95 %: 0,66–0,93];  $p < 0,007$ ). Sin embargo, las reducciones de infartos y accidentes cerebrovasculares no fatales y de la hospitalización por insuficiencia cardíaca no fueron significativos (tabla 6).

Los tratados con liraglutida fueron más propensos a interrumpir el tratamiento que los que recibieron placebo, pero la frecuencia fue menor del 10 % (el 9,5 % frente al 7,3 %), y debido a eventos adversos que, por lo general, se relacionaron con efectos gastrointestinales.

Es estudio concluye que los pacientes con DM2 y alto riesgo CV pueden beneficiarse de añadir liraglutida a su tratamiento habitual.

Finalmente, el último estudio de seguridad CV de un arGLP1 publicado ha sido el SUSTAIN, con semaglutida, aún no comercializado en España. La semaglutida es un arGLP1 de administración semanal. El SUSTAIN es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego frente a placebo, realizado en 230 centros de 20 países sobre 3297 pacientes con DM2, con una aleatorización 1/1 a recibir 0,5 o 1,0 mg una vez a la semana vía subcutánea o placebo inyectable del mismo volumen, y un período de observación de 109 (104 efectivas) semanas. Los pacientes incluidos en el estudio tenían una edad media de 64,6 años, un peso medio de 92,1 kg y una duración media de la DM de 13,9 %. Su HbA<sub>1c</sub> inicial era del 8,7 %. El 60,7 % era mujer, y el 83 %, de raza blanca. El 83 % era  $\geq 50$  años con enfermedad CV establecida y el 17 % tenía  $\geq 60$  años, con factores de riesgo CV. El período de seguimiento fue de 2,1 años. Respecto al control metabólico, la semaglutida (0,5 mg) redujo la HbA<sub>1c</sub> un 0,6 % en comparación con placebo, mientras que con semaglutida de 1 mg ese descenso fue del 1,05 % respecto a placebo. El 39 % de los pacientes tratados con semaglutida de 0,5 mg y el 49 % de los pacientes tratados con semaglutida de 1 mg alcanzaron una HbA<sub>1c</sub> por debajo del 7 %. La pérdida ponderal con 0,5 mg de semaglutida fue de 2,87 kg frente a placebo, y la asociada a 1 mg de semaglutida fue de 4,35 kg. El objetivo compuesto primario evaluado fue la aparición de muerte CV, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. El objetivo primario se manifestó en 108 (6,6 %) de los 1648 pacientes del grupo de intervención (semaglutida) y en 145 (8,9 %) de los 1649 del grupo placebo. La HR del grupo de inter-

**Tabla 6.** Objetivos del estudio LEADER

	Liraglutida (n = 4668)	Placebo (n = 4672)	Hazard ratio (IC del 95 %)
Variable principal: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal	608 (13,0 %)	694 (14,9 %)	0,87 (0,78–0,97)
Mortalidad cardiovascular	219 (4,7 %)	278 (6,0 %)	0,78 (0,66–0,93)
Infarto de miocardio (no fatal)	281 (6,0 %)	317 (6,8 %)	0,88 (0,75–1,03)
Ictus (no fatal)	159 (3,4 %)	177 (3,8 %)	0,89 (0,72–1,11)
Insuficiencia cardíaca (hospitalización)	218 (4,7 %)	248 (5,3 %)	0,87 (0,73–1,05)

IC: intervalo de confianza.



vención fue de 0,74 (IC: 0,58-0,95;  $p < 0,001$  para no inferioridad) (tabla 7).

El infarto agudo de miocardio no fatal se manifestó en el 2,9 % de los pacientes del grupo de semaglutida y en el 3,9 % del grupo placebo (HR: 0,74 [IC del 95 % 0,51-1,08];  $p = 0,12$ ), y el accidente cerebrovascular no fatal en el 1,6 % del grupo de semaglutida y el 2,7 % de placebo (HR: 0,61 [IC del 95 %: 0,38-0,99];  $p = 0,04$ ). Las tasas de muerte de causa CV fueron parecidas en ambos grupos.

Las tasas de empeoramiento de la ERC fueron más reducidas en el grupo de semaglutida (el 3,8 % frente al 6,1 %; HR: 0,64 [IC del 95 %: 0,46-0,88];  $p = 0,005$ ). Las complicaciones derivadas de la retinopatía (hemorragia vítrea, ceguera o condiciones que requirieran tratamiento intravítreo o fotocoagulación), aun siendo muy pocas (el 3,0 % frente a 1,8 %), fueron significativamente más altas (HR: 1,76 [IC del 95 %: 1,11-2,78];  $p = 0,02$ ).

El tratamiento con semaglutida mostró un 26 % menor riesgo del objetivo compuesto primario, a expensas, fundamentalmente, de la reducción de ictus no fatales. Este efecto protector se detectó a partir de la semana 16. Además, en este grupo de pacientes se mostró como protector frente a

la progresión de nefropatía y redujo los procedimientos de revascularización tanto coronaria como periférica.

No se detectaron más eventos adversos en el grupo de semaglutida que en el de placebo, aunque hubo pacientes que interrumpieron el tratamiento por problemas gastrointestinales. Los efectos secundarios más comunes asociados al tratamiento fueron los de perfil gastrointestinal: náuseas, diarrea y vómitos. Fueron dependientes de la dosis. Se detectaron 12 casos de pancreatitis leve en el grupo placebo y 9 casos en el grupo de semaglutida, pese a que la amilasa y la lipasa aumentaron de forma estadísticamente significativa en este último grupo. Se comunicaron 4 casos de cáncer de páncreas en grupo placebo y 1 caso en el grupo de 1 mg de semaglutida. No apareció ningún caso de cáncer medular de tiroides.

El estudio concluye que, en pacientes con DM2 y alto riesgo CV, las tasas de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular fueron significativamente más bajas en los pacientes que recibieron semaglutida que placebo, lo que apoya la hipótesis de no inferioridad CV de la semaglutida.

En la tabla 8 se resumen de forma conjunta los resultados de los tres estudios: ELIXA, LEADER y SUSTAIN.

**Tabla 7.** Objetivos del estudio SUSTAIN

	Semaglutida (n = 1648)	Placebo (n = 1649)	Hazard ratio (IC del 95 %)
Variable principal: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal	108 (6,6 %)	145 (8,9 %)	0,74 (0,58-0,95)
Mortalidad cardiovascular	44 (2,7 %)	46 (2,8 %)	0,98 (0,65-1,48)
Infarto de miocardio (no fatal)	47 (2,9 %)	64 (3,9 %)	0,74 (0,51-1,08)
Ictus (no fatal)	27 (1,6 %)	44 (2,7 %)	0,61 (0,38-0,99)

IC: intervalo de confianza.

**Tabla 8.** Resumen de resultados de los estudios ELIXA, LEADER y SUSTAIN

	Lixisenatida HR (IC del 95 %)	Liraglutida HR (IC del 95 %)	Semaglutida HR (IC del 95 %)
Variable principal	1,02 (0,89-1,17)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)
Mortalidad cardiovascular	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)
Infarto de miocardio (fatal/no fatal)	1,03 (0,87-1,22)		
Ictus (fatal/no fatal)	1,12 (0,79-1,58)		
Angina inestable	1,11 (0,47-2,62)		
Infarto de miocardio (no fatal)		0,88 (0,75-1,03)	0,74 (0,51-1,08)
Ictus (no fatal)		0,89 (0,72-1,11)	0,61 (0,38-0,99)
Insuficiencia cardíaca (hospitalización)		0,87 (0,73-1,05)	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

**PUNTOS CLAVE**

- Los arGLP1 presentan una alta eficacia de reducción de HbA<sub>1c</sub>, mayor que otros antidiabéticos (incluso mayor que la insulina).
- Son los antidiabéticos que evidencian una mayor reducción de peso, una variable que los pacientes valoran de forma prioritaria. Ocasionan efectos adversos gastrointestinales pero limitados en el tiempo. Se administran por vía subcutánea pero sin necesidad de controles de glucemia capilar ni de titulación según controles ni de riesgo de hipoglucemia.

- La liraglutida y la semaglutida han demostrado reducir la incidencia de morbimortalidad CV, aunque la semaglutida no está comercializada en España. La lisixenatida no aumenta la incidencia de eventos CV, aunque tampoco los reduce. El resto de arGLP1 no dispone de estudios de prevención CV.
- En los pacientes con DM en prevención secundaria CV, los arGLP1 (en especial la liraglutida) son fármacos que presentan un beneficio diferenciado y deberían emplearse de forma preferente en estos pacientes.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:19-28.
2. Ficha técnica de liraglutida.
3. Ficha técnica de dulaglutida.
4. Ficha técnica de albiglutida.
5. Ficha técnica de exenatida.
6. Ficha técnica de exenatida-LAR.
7. Ficha técnica de lisixenatida.
8. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S279-84.
9. Zhang L, Zhang M, Zhang Y, Tong N. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep* 2016;6:18904.
10. Rodbard HW, Buse JB, Woo V, Vilsbøll T, Langbakke IH, Kvist K, et al. Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:40-8.
11. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32:1530-40.
12. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, et al.; GRADE Study Research Group. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care* 2013;36:2254-61.
13. López-Jaramillo P, Velandia C, Castillo G, Sánchez T, Álvarez J. Análogos de incretina e inhibidores de la DPP-4: ¿qué papel desempeñan en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares? *Rev Colomb Cardiol* 2013;20:287-99.
14. 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.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
17. García-Hernández P, Arechavaleta-Granell MR, Yamamoto J, Falahati A, González-Gálvez G; Grupo de Investigadores de LEAD-3 en México. Liraglutide and glimepiride on glycaemic control in type 2 diabetes in the Mexican cohort (LEAD3). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48:543-8.
18. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, et al.; LEAD-3 Study Group. Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:604-12.
19. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
20. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, et al.; Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care* 2010;33:1300-3.

# Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Fernando Álvarez Guisasola<sup>1</sup>, José Juan Alemán Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico de familia. Centro de Salud Ribera del Órbigo. León. <sup>2</sup> Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

## INTRODUCCIÓN

Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan un riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) elevado, al menos el doble en varones y superior en las mujeres, y es una de sus causas principales de muerte<sup>1</sup>.

La hiperglucemia es, al menos en parte, un factor determinante de este aumento del riesgo cardiovascular<sup>2,3</sup> y también de las complicaciones microvasculares<sup>2</sup>.

Los principales ensayos, incluidos el UKPDS y ADVANCE, han demostrado que la mejora del control glucémico reduce el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo<sup>3-7</sup>.

Los tratamientos actuales para la DM2 se centran en aumentar la disponibilidad de insulina, mejorar la sensibilidad a esta, retrasar la absorción de carbohidratos del tracto gastrointestinal o incrementar la excreción urinaria de glucosa.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reducen la glucosa en sangre al aumentar la excreción urinaria de glucosa.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se expresa en el túbulo proximal y es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90 % de la carga de glucosa filtrada. Los iSGLT2 aumentan la excreción renal de glucosa y reducen así moderadamente los niveles elevados de la glucemia en pacientes con DM2. La capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre y de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) está limitada por la carga filtrada de glucosa y la diuresis osmótica causada por esta terapia.

Este efecto hipoglucemiante es independiente de la insulina (función de la célula  $\beta$  y sensibilidad a la insulina). Por lo tanto, generalmente no causan hipoglucemia en ausencia de terapias que puedan provocarla por sí mismas. Los iSGLT2 disminuyen también la presión arterial y el peso<sup>8</sup>.

## EFICACIA

### Hiperglucemia

Los iSGLT2 son agentes antihiperglucemiantes, con reducciones medias en HbA<sub>1c</sub> en comparación con placebo del 0,4-1,1 %, dependiendo del nivel basal de hiperglucemia. Se han estudiado tanto en monoterapia como en combinación con metformina, sulfonilureas, pioglitazona, sitagliptina e insulina<sup>8-10</sup>.

Las reducciones de HbA<sub>1c</sub> con iSGLT2 son similares a las de las sulfonilureas cuando se usan como terapia adicional: como complemento a la metformina, 100 mg de canagliflozina no fueron inferiores a 60-80 mg de glimepirida (-0,01 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: de -0,11 a 0,09), y con 300 mg la canagliflozina fue marginalmente superior (reducción relativa de HbA<sub>1c</sub>: -0,12 %; IC del 95 %: de -0,22 a -0,02)<sup>11</sup>. En terapia combinada, la dapagliflozina no fue inferior a la glipizida a las 52 semanas (reducción relativa de HbA<sub>1c</sub>: 0,00 %; IC del 95 %: de -0,11 a 0,11), aunque las mejoras iniciales en el control glucémico fueron superiores para la glipizida<sup>12</sup>.

En un metanálisis de ensayos clínicos que comparan iSGLT2 con placebo o comparadores activos (metformina, sulfonilurea, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [iDPP4] o insulina), los iSGLT2 en comparación con placebo redujeron la HbA<sub>1c</sub> en aproximadamente 0,5-0,7 puntos porcentuales (media de diferencia frente a comparadores activos: del -0,06 al -0,13 %) <sup>13-15</sup>.

### Efectos sobre el peso

En ensayos de corta duración (12 semanas), tanto la dapagliflozina como la canagliflozina y la empagliflozina provocan una pérdida de peso de 2 a 3 kg<sup>8</sup>. La pérdida de peso parece mantenerse a lo largo del tiempo. En un metanálisis de ensayos a más largo plazo (uno o dos años), en que se comparó iSGLT2 con placebo, hubo una reducción significativa en el peso con iSGLT2 (diferencia de medias en dos años: -2,99 kg; IC del 95 %: de -3,64 a -2,34)<sup>15</sup>.

Este efecto se reproduce cuando se asocian a metformina y en triple terapia<sup>16</sup>. Una revisión sistemática también demuestra la reducción de peso con los iSGLT2 (dos estudios con dapagliflozina y empagliflozina y un estudio con canagliflozina) añadidos al tratamiento con insulina (-2,38 kg; IC dl 95 %: de -3,18 a -1,58)<sup>17</sup>. La pérdida de peso con dapagliflozina también se mantiene a los cuatro años (cambio de peso en comparación con glipizida a las 208 semanas: -4,38 kg; IC del 95 %: de -5,31 a -3,46)<sup>18</sup>. La pérdida de peso con iSGLT2 se asocia, asimismo, con reducción en la circunferencia de la cintura y la masa total de grasa corporal<sup>19</sup>.

### Eficacia a largo plazo

La mejora de la glucemia con los tratamientos para la diabetes mellitus (DM) tiende a disminuir con el tiempo y, generalmente, se requiere una intensificación progresiva de estos<sup>20</sup>.

Tenemos datos con dapagliflozina a cuatro años<sup>18</sup>. La pérdida de peso y la bajada en la presión arterial sistólica fueron sostenidas. La pérdida a largo plazo del control glucémico fue similar a la de los iDPP4; sin embargo, la mejoría de la HbA<sub>1c</sub> fue superior a los cuatro años en comparación con la de los pacientes tratados con glipizida (-0,30 %; IC del 95 %: de -0,51 a -0,09)<sup>18</sup>. Cabe señalar que en este tipo de estudios de extensión solo se considera a las personas que completaron el ensayo inicial (se excluyen los abandonos) y, por lo tanto, se pueden sobreestimar los efectos de ambas clases de medicamentos.

### EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Cada vez son más los ensayos que evalúan los efectos cardiovasculares en pacientes que toman iSGLT2. Se debe destacar que los estudios cardiovasculares hasta la fecha se han llevado a cabo en poblaciones de muy alto riesgo cardiovascular para aumentar la tasa de eventos de ECV y completar

los estudios en un período relativamente breve. Por lo tanto, hay pocos datos sobre seguridad cardiovascular o beneficios en pacientes de menor riesgo.

### Empagliflozina

En un ensayo (EMPA-REG OUTCOME) diseñado para evaluar la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y ECV establecida, 7028 pacientes con DM2 (promedio de HbA<sub>1c</sub> de aproximadamente el 8 %) y ECV fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina, 10 o 25 mg, o placebo una vez al día<sup>21</sup>. La mayoría de los pacientes tomaba metformina, antihipertensivos y agentes hipolipemiantes (distribuidos por igual en ambos grupos) para controlar la glucemia, la presión arterial y el colesterol, respectivamente. Aproximadamente, el 48 % de los pacientes en cada grupo estaba utilizando insulina.

Después de tres años, el resultado primario (un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no mortal) ocurrió en menos pacientes asignados a empagliflozina que a placebo (el 10,5 % frente al 12,1 %; *hazard ratio* [HR]: 0,86; IC del 95 %: 0,74-0,99). Los hallazgos fueron impulsados por una reducción significativa en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (el 3,7 % frente al 5,9 % con placebo; HR: 0,62; IC del 95 %: 0,49-0,77). No hubo diferencias significativas en la aparición de los componentes individuales, infarto de miocardio no fatal (el 4,5 % frente al 5,2 % con placebo) o accidente cerebrovascular no mortal (el 3,2 % frente al 2,6 %). Los hallazgos fueron similares en ambos grupos de empagliflozina, independientemente de la dosis.

La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina (el 2,7 % frente al 4,1 % en el grupo de placebo). Los pacientes en el grupo de empagliflozina tuvieron niveles más bajos de HbA<sub>1c</sub> (media del 7,8 % frente al 8,2 %) y reducciones de peso, circunferencia de la cintura, presión arterial sistólica y diastólica (sin aumento de la frecuencia cardíaca) y ácido úrico. Hubo pequeños aumentos en las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en pacientes que tomaban empagliflozina.

### Canagliflozina

En dos ensayos diseñados para evaluar los efectos de la canagliflozina (CANVAS y CANVAS-R) sobre los resultados cardiovasculares, renales y de seguridad en pacientes con

DM2 y alto riesgo cardiovascular, 10 142 pacientes (media de HbA<sub>1c</sub>: 8,2 %) fueron asignados aleatoriamente a canagliflozina o placebo<sup>22</sup>. La mayoría de los pacientes tomaba metformina, antihipertensivos y agentes hipolipemiantes (distribuidos por igual en ambos grupos) para controlar la glucosa en sangre, la presión arterial y el colesterol, respectivamente. Aproximadamente, el 50 % de los pacientes de cada grupo estaba tomando insulina.

Tras un seguimiento medio de 3,6 años, el resultado primario (un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal) se produjo en un menor número de eventos en el grupo de canagliflozina (26,9 frente a 31,5 pacientes por 1000 pacientes-año; HR: 0,86; IC del 95 %: 0,75-0,97). Las reducciones en la aparición de los componentes individuales en el grupo de canagliflozina no fueron estadísticamente significativas. La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de canagliflozina (5,5 frente a 8,7 pacientes por 1000 pacientes-año en el grupo placebo; HR: 0,67; IC del 95 %: 0,52-0,87).

En comparación con los pacientes del grupo placebo, los pacientes que tomaban canagliflozina tenían niveles más bajos de HbA<sub>1c</sub> (diferencia de medias: -0,58 %) y reducciones de peso y presión arterial sistólica y diastólica.

El ensayo EMPA-REG OUTCOME fue el primer ensayo de seguridad cardiovascular con iSGLT2 (tabla 1) que demostró reducciones en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con empagliflozina en comparación con placebo<sup>21</sup>. Sin embargo, la población del EMPA-REG OUTCOME tenía un riesgo muy alto de eventos cardiovasculares y, por lo tanto, la validez externa a población con DM en el mundo real debe confirmarse. De hecho, solo el 11 % de las personas con DM en el mundo real que actualmente usan iSGLT2 tienen un riesgo cardiovascular, un control glucémico y una función renal similares a los de los participantes en el ensayo<sup>22</sup>. El programa CANVAS con canagliflozina también ha demostrado un beneficio cardiovascular parecido al del ensayo EMPA-REG OUTCOME, pero en una población de riesgo ligeramente menor (tabla 1)<sup>22</sup>. Los resultados de un metanálisis de ensayos con dapagliflozina sugieren un efecto beneficioso sobre los resultados cardiovasculares compuestos<sup>23</sup>, aunque para conclusiones firmes se debe esperar a los resultados del ensayo DECLARE-TIMI 58<sup>24</sup>. Los datos del mundo real del estudio CVD-REAL también sugieren que la reducción en los eventos de insuficiencia cardíaca es un efecto de clase, aunque no se puede excluir el sesgo residual en estos análisis observacionales<sup>25</sup>.

**Tabla 1.** Resumen de los principales estudios de seguridad cardiovascular con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Medicación	Ensayo de seguridad CV	Características del ensayo	Resultados del ensayo
Canagliflozina	CANVAS	Frente a placebo ( <i>n</i> = 4330) Criterios de inclusión: edad ≥ 30 con evento CV previo, o edad ≥ 50 con alto riesgo CV Seguimiento: hasta 7 años Resultado primario: tiempo hasta el compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular	Reducción en el resultado primario en comparación con el placebo (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,75-0,97; <i>p</i> < 0,001) Reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,67; IC del 95 %: 0,52-0,87; <i>p</i> < 0,001)
Dapagliflozina	DECLARE-TIMI 58	Frente a placebo ( <i>n</i> = 17 776) Criterios de inclusión: edad ≥ 40, alto riesgo CV Seguimiento: hasta 6 años Resultado primario: tiempo hasta el compuesto de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico	Fecha estimada de finalización del estudio: abril de 2019
Empagliflozina	EMPA-REG OUTCOME	Frente a placebo ( <i>n</i> = 7034) Criterios de inclusión: edad ≥ 18, riesgo CV muy alto Seguimiento: 3,1 años Resultado primario: compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular	Reducción en el resultado primario en comparación con el placebo (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,74-0,99; <i>p</i> = 0,04) Reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,65; IC del 95 %: 0,57-0,82; <i>p</i> < 0,001)

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.



## NEFROPROTECCIÓN

La única terapia dirigida disponible actualmente para la prevención de la nefropatía diabética es el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, también está surgiendo evidencia de protección renal con los iSGLT2. El análisis de los resultados finales renales secundarios del ensayo EMPA-REG OUTCOME ha demostrado que la empagliflozina redujo el resultado renal compuesto (aparición de macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica, terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) en un 39 % (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,53-0,70)<sup>26</sup>. Se necesita más investigación en un ensayo dedicado a resultados renales para confirmar estos efectos en una población representativa de pacientes del mundo real.

Los ensayos CANVAS demostraron una reducción con canagliflozina en un resultado compuesto de una reducción sostenida del 40 % en el filtrado glomerular estimado (FGe), la necesidad de terapia de reemplazo renal o la muerte por causas renales (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,47-0,77)<sup>22</sup>.

El mecanismo detrás de la reducción de la nefropatía incidente con iSGLT2 es probablemente multifactorial, pero se cree que está relacionado en gran medida con

un efecto renovascular directo. La duración relativamente breve de los estudios y la disminución moderada de la glucemia (reducción relativa de HbA<sub>1c</sub> del 0,2-0,6 % en comparación con placebo a lo largo del tiempo) hacen que la disminución de la glucemia sea una explicación poco probable de las reducciones en la nefropatía relativamente tardía (figura 1).

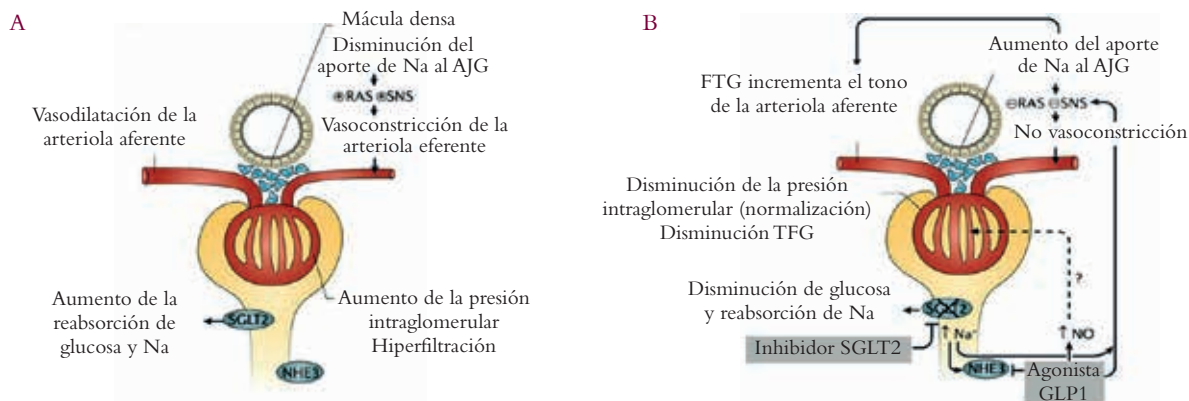
La eficacia glucémica de los tres iSGLT2 disponibles depende de la función renal (tabla 2), que disminuye con el curso de la enfermedad del paciente. Los iSGLT2 no deben iniciarse en personas con un FGe de menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y la dapagliflozina debe descontinuar-se si el FGe cae por debajo de este nivel. La canagliflozina y la empagliflozina pueden continuar hasta un FGe de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En personas con insuficiencia renal más grave, no se deben usar iSGLT2.

## EFFECTOS ADVERSOS

### Infecciones genitourinarias

Los efectos secundarios de los iSGLT2 incluyen una incidencia aproximada de dos a cuatro veces mayor de candidiasis vulvovaginal, informada en un 10-15 % de las mujeres<sup>27</sup>.

**Figura 1.** Efectos de la inhibición del SGLT2 y del agonismo del GLP1 en la hemodinámica renal en la diabetes mellitus. A) Alteraciones hemodinámicas inducidas por hiperglucemia y diabetes mellitus. La reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal se activa al máximo y se administran cantidades reducidas de sodio al aparato yuxtaglomerular. La mácula densa, vía FTG, induce la vasodilatación de la arteriola aferente renal, lo que lleva a un aumento de la presión intraglomerular y la hiperfiltración. B) La inhibición del SGLT2 induce un aumento en el tono de la arteriola aferente y una posterior disminución de la presión intraglomerular con una disminución transitoria de la TFG. El efecto integrado del agonismo del GLP1 sobre la hemodinámica renal parece ser el resultado de la vasodilatación inducida por el NO y la inhibición de la hiperfiltración glomerular



Modificada de Wanner C. Diabetic Kidney Disease in 2017: A New era in therapeutics for diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2018;14(2):78-80. AJG: aparato yuxtaglomerular; FTG: *feedback* tubuloglomerular; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; NHE3: isoforma 3 del intercambiador de sodio-hidrógeno; NO: óxido nítrico; RAS: sistema renina-angiotensina; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SNS: sistema nervioso simpático; TFG: tasa de filtración glomerular.

**Tabla 2.** Uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con afectación renal

Medicación	Uso en afectación renal	Impacto en la función renal
Canagliflozina	FGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 100-300 mg/día FGe $\geq$ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 100 mg/día FGe < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : suspender	Disminución ligera inicial del FGe
Dapagliflozina	FGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 5-10 mg/día FGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : suspender	Disminución inicial ligera del FGe. Reducción de la albuminuria y del cociente albúmina/creatinina en orina
Empagliflozina	FGe $\geq$ 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 10-25 mg/día FGe < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : suspender	Disminución inicial ligera del FGe. Retraso en la progresión del resultado final renal en el estudio EMPA-REG OUTCOME

FGe: filtrado glomerular estimado.

El riesgo de infecciones genitales se eleva sustancialmente con el uso de un iSGLT2 en comparación con placebo (*odds ratio* [OR]: 3,48; IC del 95 %: 2,33-5,20). En la mayoría de los casos, se trata de infecciones micóticas vulvovaginales en las mujeres, aunque también aumenta la frecuencia de balanitis en los hombres. Estas infecciones responden a los agentes antifúngicos estándar<sup>28</sup>. También se ha observado un ligero incremento en la incidencia de infecciones del tracto urinario, aunque el tamaño del efecto es menor que el de las infecciones micóticas (OR: 1,43; IC del 95 %: 1,05-1,94)<sup>13</sup>.

### Hipotensión

Los iSGLT2 causan diuresis osmótica y contracción del volumen intravascular. En pacientes mayores o en pacientes que toman diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, los iSGLT2 pueden causar hipotensión sintomática<sup>29</sup>.

### Lesión renal aguda

Tras la comercialización se han descrito casos de lesión renal aguda (algunos requirieron hospitalización y diálisis) en pacientes que tomaban canagliflozina o dapagliflozina. Entre 101 casos de posibles lesiones renales agudas asociadas a iSGLT2 informadas a la Food and Drug Administration, aproximadamente la mitad ocurrió dentro del mes tras iniciar el medicamento y la mayoría de los pacientes mejoró después de que el medicamento se suspendió. En un análisis posterior de usuarios de iSGLT2 y no usuarios en dos cohortes diferentes, el riesgo de lesión renal aguda no aumentó con el uso de iSGLT2<sup>30</sup>. Además, en los ensayos que se diseñaron para evaluar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 y ECV establecida, la empagliflozina y la canagliflozina redujeron la incidencia de

empeoramiento de la nefropatía, lo que sugiere un efecto protector renal.

Sin embargo, la función renal debe evaluarse antes del inicio de los iSGLT2 y monitorizarse durante el tratamiento. Deben usarse con precaución en pacientes con comorbilidades que puedan predisponer a una lesión renal aguda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipovolemia, etc.) y junto con otros medicamentos que predispongan a la lesión renal aguda (antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II, diuréticos, etc.). Se requieren ajustes de dosis y una monitorización más frecuente cuando el FGe es de 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Fracturas óseas

Se ha informado acerca de que las fracturas óseas ocurren con mayor frecuencia en pacientes que toman canagliflozina (1,4 y 1,5 fracturas óseas por 100 pacientes-año de exposición a 100 mg y 300 mg de canagliflozina, respectivamente, en comparación con 1,1 fracturas óseas por 100 pacientes-año en el comparador (placebo o grupo activo)<sup>31</sup>.

Un posible mecanismo, particularmente para las fracturas que ocurren en individuos mayores después de solo 12 semanas de tratamiento, es la hipotensión ortostática, que provoca mareos y caídas posturales. Los iSGLT2 también pueden afectar adversamente a la densidad ósea. Se realizaron estudios de densidad ósea como parte de un ensayo controlado por placebo de dos años de canagliflozina en 716 pacientes mayores. Los pacientes con canagliflozina en comparación con el grupo control presentaron una pérdida progresiva mayor de densidad ósea a lo largo del tiempo en la cadera total (disminuciones corregidas con placebo del 0,9 y el 1,2 % para 100 y 300 mg de canagliflozina, respectivamente) y columna (disminuciones corregidas por placebo del 0,3 y el 0,7 %, respectivamente)<sup>32</sup>.

Se desconoce si otros iSGLT2 reducen la masa ósea y aumentan las fracturas óseas. Un metanálisis de ensayos que evaluaron los resultados de seguridad no mostró un mayor riesgo de fractura con dapagliflozina o empagliflozina<sup>33</sup>. El aumento de la fractura con canagliflozina no fue significativo (OR: 1,15; IC del 95 %: 0,71-1,88).

### Cetoacidosis diabética

Un problema de seguridad más reciente con los iSGLT2 ha sido la presencia de un mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD). Ha habido numerosos informes de CAD asociados con el uso de iSGLT2, a menudo con poca elevación de la glucosa plasmática (CAD euglucémica)<sup>34</sup>. El análisis a gran escala en el mundo real también ha demostrado que la CAD es más común en personas que usan iSGLT2<sup>35</sup>. Además, estos eventos a menudo se precipitaron por la ingesta nutricional deficiente, el estrés posoperatorio, la enfermedad intercurrente, la reducción de las dosis de insulina o el consumo de alcohol<sup>35</sup>. Se ha sugerido, por lo tanto, que la CAD con iSGLT2 es un efecto adverso predecible y evitable con una monitorización cuidadosa, educación del paciente y selección adecuada de pacientes<sup>35</sup>.

### Amputaciones

Tras la publicación de los resultados del programa de ensayo CANVAS, ha quedado claro que existe un mayor riesgo de amputaciones con canagliflozina en comparación con el placebo (HR: 1,97; IC del 95 %: 1,41-2,75). Si bien la mayoría de estas fueron amputaciones distales del dedo del pie o del metatarso, también incluyeron amputaciones de mayor nivel, como amputaciones por debajo o por encima de la rodilla<sup>23</sup>. El ensayo EMPA-REG no informó sobre amputaciones.

La canagliflozina no debe prescribirse a pacientes con riesgo de amputación del pie, incluida la neuropatía (pérdida de sensibilidad protectora), deformidad del pie, enfermedad vascular y antecedentes de ulceración previa del pie. Los pacientes que toman canagliflozina deben controlarse para detectar signos y síntomas de ulceración del pie.

### Uso en ancianos

Los iSGLT2 tienen un mayor riesgo de depleción de volumen, lo cual es una preocupación que se debe tener en cuenta en pacientes mayores. El riesgo adicional de infecciones genitourinarias también puede ser motivo de preocupa-

ción en los ancianos, donde estas infecciones son más comunes y pueden conducir a confusión y otras secuelas<sup>36</sup>.

### Actitud en la práctica médica habitual

La figura 2 muestra una recomendación práctica de un algoritmo de inicio del tratamiento con iSGLT2 propuesta por Gómez-Peralta et al.<sup>37</sup>.

### RECOMENDACIONES

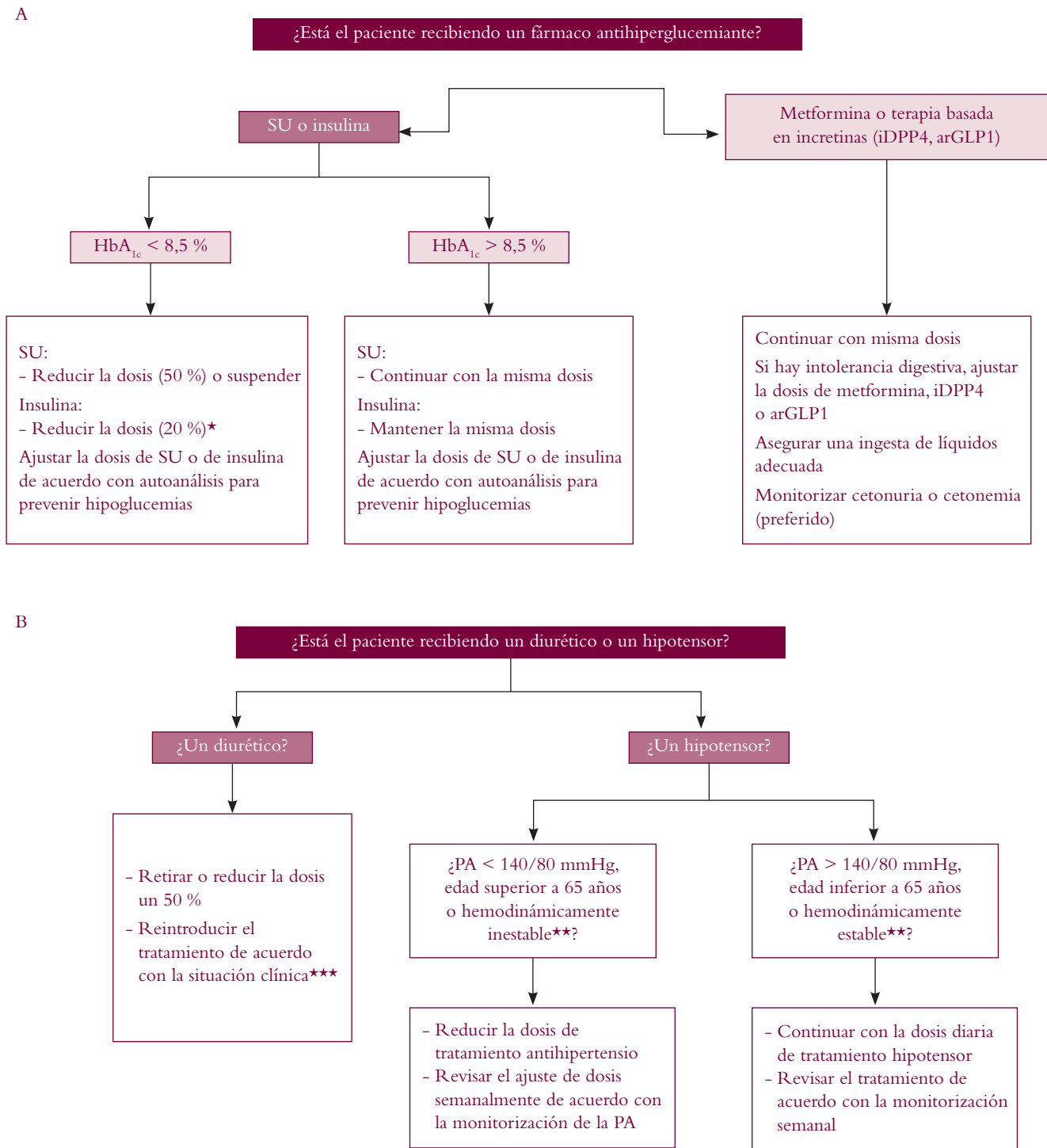
Las opciones terapéuticas para los pacientes que precisan intensificación del tratamiento tras el tratamiento inicial con intervención de estilo de vida y la metformina son agregar un segundo fármaco oral o inyectable, incluida la insulina. La elección de la terapia debe individualizarse según las características y las preferencias del paciente. Las opciones incluyen inhibidores de las tiazolidinedionas, iDPP4, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, iSGLT2, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa e insulina. Todos estos medicamentos tienen ventajas y desventajas.

El estado del volumen y la función renal (creatinina sérica con estimación de la tasa de filtración glomerular) deben evaluarse antes de iniciar un iSGLT2 y periódicamente a partir de ese momento.

Los efectos secundarios más comunes de los iSGLT2 son las infecciones por *Candida* vulvovaginal y la hipotensión. También se han notificado casos de lesión renal aguda, infecciones del tracto urinario, CAD euglucémica, aumento del riesgo de amputación de extremidades inferiores y fracturas óseas.

Los iSGLT2 proporcionan una serie de ventajas adicionales sobre otros agentes orales. Producen pérdida de peso, reducción de la presión arterial y, además, no aumentan la hipoglucemia; por tanto, ofrecen beneficios adicionales en una variedad de grupos de pacientes. La mejoría glucémica también es comparable a la de los tratamientos con fármacos tradicionales. Además, la empagliflozina ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas y los ingresos hospitalarios debidos a insuficiencia cardíaca. El tratamiento temprano con iSGLT2 puede tener beneficios cardiovasculares aditivos a largo plazo resultantes de la pérdida sostenida de peso y la reducción de la presión arterial, con un control glucémico más duradero que el uso de sulfonilureas. También hay posibles efectos renoprotectores de los iSGLT2 que se están explorando actualmente. Somos partidarios de que el uso de iSGLT2 agregue una terapia a la metformina cuando

**Figura 2.** Propuesta de algoritmo para el ajuste de los fármacos antidiabéticos al asociar un iSGLT2 cuando se inicia un iSGLT2 en pacientes con DM2 (A) y con diuréticos y tratamiento hipotensor (B)



arGLP1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial; SU: sulfonilureas.

\* Evitar la retirada de la insulina para minimizar el riesgo de cetoadidosis diabética euglicémica.

\*\* Hemodinámicamente inestable, definido como fibrilación auricular, hipotensión ortostática o labilidad de la presión arterial, síncope previo, etc.

\*\*\* Situación clínica definida por insuficiencia cardíaca congestiva, edemas y función renal.

no se han alcanzado los objetivos glucémicos, especialmente cuando se desean reducciones adicionales de la pérdida de peso y la presión arterial, o en pacientes con insuficiencia

cardíaca. Se debe tener cuidado de advertir a los pacientes sobre las infecciones fúngicas genitales y evitar el uso en personas con factores de riesgo para CAD asociada a iSGLT2<sup>38</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2.
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
- Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU Trial Investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.
- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34:2015-22.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
- Sun YN, Zhou Y, Chen X, Che WS, Leung SW. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4:e004619.
- Liu XY, Zhang N, Chen R, Zhao JG, Yu P. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *J Diabetes Complications* 2015;29:1295-303.
- Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, Guarisco M, Fu M, Yee J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea. *Diabetes Care* 2013;36:2508-15.
- Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;33.
- Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:581-90.
- Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-69.



20. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
23. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:37.
24. AstraZeneca. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58). 2012 [citado: 14 de agosto de 2016]. Disponible en: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>. Último acceso: 28 de diciembre de 2017.
25. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al., CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation* 2017;136:249-59.
26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Matthews M, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
27. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1173-8.
28. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27:479-84.
29. Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:875-82.
30. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1479-85.
31. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-66.
32. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:44-51.
33. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:1199-206.
34. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:503-4.
35. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
36. Cove-Smith A, Almond MK. Management of urinary tract infections in the elderly. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health* 2007;12:31-4.
37. Gómez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, Bellido D, Soto A, Morales C, et al. Practical approach to initiating SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:953-62.
38. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When metformin is not enough: pros and cons of SGLT2 and DPP inhibitors as a second line therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2018. [Epub ahead of print.]

