



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Efectos cardiovasculares y seguridad de los fármacos hipoglucemiantes: situación actual

L. Masmiquel*

Servicio de Endocrinología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

Recibido el 8 de octubre de 2012; aceptado el 1 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 4 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Antidiabéticos;
Hipoglucemiantes;
Riesgo cardiovascular;
Eventos cardiovasculares mayores

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Anti-diabetics;
Glucose-lowering drugs;
Cardiovascular risk;
Major cardiovascular events

Resumen La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente. Por tanto, el objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus debe ser, además de normalizar la glucemia, prevenir sus complicaciones cardiovasculares. No obstante, la evidencia disponible sobre el papel cardioprotector de los diferentes hipoglucemiantes es escasa y poco sólida, especialmente en lo que se refiere al riesgo de episodios cardiovasculares mayores. En este contexto, las agencias reguladoras han modificado la normativa para la aprobación de los hipoglucemiantes de forma que establecen la necesidad de demostrar que los fármacos son capaces de disminuir la glucemia junto con una evaluación sólida de la seguridad cardiovascular. El objetivo de este trabajo es revisar los efectos cardiovasculares de los diferentes hipoglucemiantes haciendo especial hincapié en su impacto en el riesgo de episodios cardiovasculares mayores. © 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular effects and safety of glucose-lowering drugs: Current situation

Abstract Diabetes mellitus is an independent cardiovascular risk factor. Therefore, in addition to normalising blood glucose, the aim of the treatment for diabetes mellitus should be to prevent cardiovascular complications. However, the evidence available on the cardio-protective role of the different glucose-lowering drugs is scarce and poor, particularly as regards with the risk of major cardiovascular events. In this context, the regulatory agencies have modified the regulations for the approval of glucose-lowering drugs, now requiring to demonstrate the glucose-lowering effect together with a robust assessment of the cardiovascular safety. The aim of this work is to review the cardiovascular effects of the different glucose-lowering drugs, focusing on their impact on the risk of major cardiovascular events.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes afecta alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo y en torno a 6,6 millones de personas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmasmiquel@hsll.es

en nuestro país^{1,2}. Con estas cifras, es obvio que se necesitan fármacos hipoglucemiantes potentes para controlar la pandemia y reducir su comorbilidad. En este sentido, es importante recordar que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la diabetes mellitus tipo 2, pudiendo llegar a explicar hasta el 70% de las muertes³. Por ello, considerando que el primer objetivo del tratamiento de la enfermedad no es normalizar la glucemia sino prevenir sus complicaciones^{4,5}, llama la atención que los datos disponibles hasta el momento sobre el efecto cardiovascular de los diferentes hipoglucemiantes sean escasos y poco consistentes, especialmente para lo que podríamos llamar variables principales «duras». Este hecho, junto con la publicación de los datos que llevaron a la retirada de la rosiglitazona, provocó, a finales de la pasada década, el cambio de las condiciones necesarias para la aprobación de los diferentes fármacos por parte de las agencias reguladoras^{6,7}. Desde entonces, se han modificado los diseños de los ensayos clínicos en fase III de manera que permiten llevar a cabo metanálisis más consistentes y se han puesto en marcha megaensayos poscomercialización de seguridad cardiovascular. Este cambio de «política» ha generado y generará nuevos datos que quizás cambien el paradigma de tratamiento de la diabetes mellitus en el futuro.

En el artículo se revisan los efectos cardiovasculares de los diferentes hipoglucemiantes haciendo especial referencia en su impacto en el riesgo de episodios cardiovasculares mayores, la normativa actual para su desarrollo clínico y los diferentes estudios en curso cuyos resultados pueden suponer un cambio importante en los algoritmos de tratamiento de la diabetes mellitus. No se incluye la insulina pues supera los objetivos de este trabajo y debería ser motivo de un análisis individualizado.

Metformina

La metformina disminuye de forma eficaz la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este efecto se debe fundamentalmente a la disminución de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis. Además, estimula la captación de glucosa mediada por insulina en músculo esquelético y adipocitos. La metformina ha demostrado efectos beneficiosos en marcadores intermedios de riesgo cardiovascular⁸⁻¹³. Desde la publicación del *United Kingdom Diabetes Prospective Study* en 1998 (UKPDS 34)¹⁴, la metformina se recomienda como fármaco de primera línea en las guías clínicas más relevantes¹⁵⁻¹⁷. Cuando se comparó con la dieta sola, la metformina mostró una disminución de la mortalidad por cualquier causa en pacientes con sobrepeso (riesgo relativo [RR] = 0,64; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,45-0,91). No obstante, se evidenció un aumento de mortalidad con metformina + sulfonilurea en comparación con sulfonilurea (RR = 1,6; IC 95%: 1,02-2,52). Los autores del UKPDS atribuyeron este resultado a la casualidad. Diversos metanálisis que concluyen que la metformina reduce la mortalidad cardiovascular no incluyen los resultados del UKPDS obtenidos en pacientes sin sobrepeso¹⁸⁻²⁰. Un metanálisis reciente de 13 ensayos clínicos aleatorizados (9.560 pacientes asignados a metformina y 3.550 a comparadores o placebo) no pudo demostrar un efecto beneficioso de la metformina sobre la mortalidad por

cualquier causa (RR = 0,99; IC 95%: 0,75-1,31) ni sobre la mortalidad cardiovascular (RR = 1,05; IC 95%: 0,67-1,64). Tampoco se vieron afectados objetivos secundarios como infarto, ictus, amputaciones, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica. Cabe destacar que la inclusión de los diferentes subgrupos del UKPDS introdujo un componente importante de heterogeneidad²¹. El número relativamente bajo de ensayos y eventos en estos metanálisis hacen que estos resultados deban ser interpretados con cautela. Por tanto, podríamos decir que a pesar de que la metformina se considera el tratamiento de primera línea, su supuesto beneficio de disminución de la mortalidad cardiovascular sigue siendo incierto y haría falta un ensayo clínico específico dirigido a aclarar esta situación.

El efecto deletéreo de la combinación sulfonilurea-metformina tampoco está bien aclarado. El análisis de 5 estudios en los que se compara metformina con metformina asociada (*add-on*) a sulfonilurea muestra un incremento de la mortalidad en el grupo de metformina + sulfonilurea (RR = 1,55; IC 95%: 1,03-2,33)²¹, aunque este resultado se debe sobre todo a los efectos del UKPDS 34¹⁴. Por el contrario, en el estudio ADVANCE la combinación metformina + sulfonilurea no se asoció con un aumento de mortalidad²². El estudio RECORD tampoco encontró diferencias entre la combinación metformina + sulfonilurea vs. rosiglitazona²³. Sin embargo, debemos destacar que la rosiglitazona se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular por lo que en este caso no sería un buen comparador. Por otro lado, los estudios observacionales muestran resultados contradictorios²⁴⁻²⁶. Un metanálisis de estudios observacionales indica un aumento de riesgo de un objetivo final combinado que incluye hospitalización y muerte cardiovascular (RR = 1,43; IC 95%: 1,10-1,85)²⁷.

Sulfonilureas y meglitinidas

Las sulfonilureas y meglitinidas disminuyen la glucemia mediante su unión a los receptores de la sulfonilurea en la célula β (subunidades de los canales de K^+ -ATP sensibles de la membrana plasmática [KATPC]). Los miembros de estas familias tienen diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas²⁸. Las diferencias entre moléculas en relación a sus acciones miocárdicas¹³ y riesgo de hipoglucemias²⁰ podrían explicar los resultados de algunos estudios. Así, el aumento de mortalidad observado en la rama de tratamiento intensivo del estudio ACCORD no se observó en el estudio ADVANCE, con un diseño similar, siendo la glibenclamida la sulfonilurea más utilizada en el ACCORD y la glicazida la sulfonilurea prescrita por protocolo en el estudio ADVANCE^{22,29}. Recientemente, Schramm et al.³⁰ han realizado un estudio observacional en 107.806 individuos de los cuales 9.607 habían presentado un infarto previo. Estos autores han detectado un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa en los pacientes sin infarto previo tratados con glimepirida, en comparación con metformina (*hazard ratio* [HR] = 1,32; IC 95%: 1,24-1,40), glibenclamida (HR = 1,19; IC 95%: 1,11-1,28), glipizida (HR = 1,27; IC 95%: 1,17-1,38) y tolbutamida (HR = 1,28; IC 95%: 1,17-1,39). Los resultados para los pacientes con infarto previo fueron similares para glimepirida (HR = 1,30; IC 95%: 1,11-1,44), glibenclamida (HR = 1,47; IC 95%: 1,22-1,76),

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3834612>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3834612>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)