

SEMINARIO DE JACC: PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS PARA LA ASISTENCIA CARDIOVASCULAR

SEMINARIO DE JACC

Medicamentos para la diabetes, de la metformina a los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de receptores de GLP1

Seminario de JACC



Tanya Wilcox, MD,^a Christophe De Block, MD, PhD,^b Arthur Z. Schwartzbard, MD,^{a,c}
Jonathan D. Newman, MD, MPH^{a,c}

RESUMEN

Dada la intersección existente entre la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (ECV), los productos farmacológicos utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo 2 deben presentar también una seguridad cardiovascular adecuada. Las comorbilidades, incluida la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, tienen una prevalencia creciente en los pacientes con diabetes; por consiguiente, desempeñan también un papel importante en la seguridad de la medicación. Aunque las biguanidas, la sulfonilurea, las glitazonas y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 tienen efectos variables sobre los eventos cardiovasculares, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 y los agonistas del receptor de péptido de tipo glucagón 1 han mostrado de manera uniforme una seguridad adecuada y una reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes con una ECV establecida. Estos medicamentos están pasando a ser herramientas esenciales para la cardioprotección en los pacientes con diabetes y ECV. También pueden desempeñar un papel en la prevención primaria y en la protección renal. En este artículo se examinarán las repercusiones cardiovasculares, los efectos adversos y los posibles mecanismos de acción de los productos farmacológicos empleados para tratar a los pacientes con diabetes tipo 2. (J Am Coll Cardiol 2020;75:1956-74)

© 2020 American College of Cardiology Foundation.

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) constituye un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad cardiovascular (ECV), y la ECV es la principal causa de muerte en los adultos con DMT2. En comparación con una persona sin DMT2, la esperanza de vida de un individuo de 50 años con DMT2 es, en promedio, 6 años inferior. La esperanza de vida de una persona con

DMT2 y antecedentes de un infarto de miocardio (IM) previo se acorta aún más, en 12 años. El 60% de la diferencia existente en la supervivencia es atribuible a un exceso de mortalidad por ECV (1). Según han indicado estudios anteriores (2), la insuficiencia cardíaca (IC) es también infradiagnosticada en los pacientes con DMT2 y aumenta la mortalidad (3). En los últimos años, el campo



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Del ^aDepartment of Medicine, Division of Cardiology, New York University School of Medicine, Nueva York, Nueva York; ^bDepartment of Endocrinology, Diabetology & Metabolism, University of Antwerp–Antwerp University Hospital, Amberes, Bélgica; y ^cCenter for the Prevention of CVD, Department of Medicine, Division of Cardiology, New York University School of Medicine, Nueva York, Nueva York. El Dr. De Block ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk A/S y Sanofi. El Dr. Schwartzbard ha recibido apoyo institucional para el NYU Langone Medical Center de Merck/Pfizer, Amarin, Sanofi, Novartis y Amgen; y ha sido asesor del comité de formularios de medicación de Optum Rx. El Dr. Newman ha recibido subvenciones del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) de los National Institutes of Health (NIH) (K23HL K23HL125991); y ha recibido honorarios de Creative Educational Concepts. La Dra. Wilcox declara que no tiene ninguna relación que sea pertinente respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 24 de enero de 2020; original revisado recibido el 25 de febrero de 2020; aceptado el 28 de febrero de 2020.

PUNTOS CLAVE

- Históricamente, el control de la glucemia fue el centro de interés principal para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus.
- Aunque los medicamentos clásicos reducen de manera efectiva la glucemia, no se disponía de evidencias que indicaran un beneficio cardiovascular.
- Los nuevos fármacos hipoglucemiantes van dirigidos a numerosas y novedosas vías de reducir los eventos cardiovasculares y renales en los pacientes con diabetes tipo 2.
- Debe considerarse la posible conveniencia de utilizar estas nuevas medicaciones en los pacientes con diabetes y ECV, y es posible que su uso desempeñe un papel en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y renal.

del tratamiento de la diabetes se ha ampliado para conseguir revertir alteraciones fisiopatológicas conocidas y no simplemente mejorar la disglucemia. En general, el control de la glucemia, que es la piedra angular tradicional del tratamiento de la DMT2, no está correlacionado con una reducción de la carga de ECV o de la mortalidad, en especial a corto plazo (4,5). La resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo y el fallo final de las células β constituyen la base de las alteraciones fisiopatológicas que se producen en la DMT2. Otros mecanismos de la enfermedad son la hiper glucagonemia, el déficit o la resistencia a las incretinas y el aumento maladaptativo de la reabsorción renal de glucosa. Se ha involucrado también a las alteraciones que se producen en las células adiposas, como el aumento de la lipólisis y el deterioro de la regulación hipotalámica del apetito (6). Dada la fisiopatología progresiva y con múltiples facetas de la diabetes tipo 2, son necesarios productos farmacológicos que tengan acciones claramente distintas pero complementarias. La obesidad, la hipoglucemia y el riesgo de ECV son consideraciones importantes en el tratamiento de la DMT2, y las intervenciones destinadas a reducir las complicaciones crónicas micro y macrovasculares y mejorar los resultados cardiorrenales son de capital importancia (7).

El riesgo cardiovascular percibido con ciertos fármacos hipoglucemiantes y la evidencia indicativa de que la simple reducción de la hemoglobina A1c (HbA1c) no reduce significativamente de por sí el riesgo cardiovascular o la mortalidad llevaron a la exigencia de las autoridades

reguladoras farmacéuticas de realizar ensayos de la seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos a introducir a partir de 2009. Antes del ensayo EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 diabetes Mellitus Patients*), se pensaba que los fármacos antihiper glucémicos prevenían o retrasaban la aparición de las complicaciones microvasculares, pero no eran capaces de reducir los eventos adversos cardiovasculares mayores. Desde diciembre de 2008, la guía de regulación para el sector de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos exige la realización de ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares (ERCV) para garantizar la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos antidiabéticos. Esta normativa se cumple mediante una validación (adjudicación) centralizada y con enmascaramiento (diseño ciego) de los eventos de ECV y la inclusión de sujetos de alto riesgo como los que tienen una edad avanzada, una ECV avanzada o una enfermedad renal. Además, las medicaciones deben estudiarse durante 2 años o un total de aproximadamente 15.000 pacientes-años. En este contexto, los estudios que evalúan los nuevos medicamentos para la DMT2 están bien situados para evaluar el riesgo cardiovascular, y ello ha conducido a la aparición de datos sobre el tratamiento de los pacientes que presentan tanto DMT2 como ECV. Desde la puesta en marcha de la normativa de la FDA, se han puesto en marcha 21 estudios ERCV con una finalización hasta el 2020, en primer lugar de manera predominante en pacientes con DMT2 de alto riesgo y una ECV establecida (prevención secundaria) y más tarde en poblaciones más amplias con múltiples factores de riesgo de ECV (prevención primaria) (8). Tras el éxito de muchos de estos ensayos, la FDA encargó la elaboración de documentos adicionales en los que se evaluara específicamente la reducción del riesgo de ECV con empagliflozina, canagliflozina y liraglutida.

La introducción de los ERCV ha conducido a un cambio de paradigma en las recomendaciones para la práctica clínica sobre el tratamiento de la DMT2. Hasta 2008, la aprobación de los nuevos fármacos antidiabéticos se basaba en su potencial de reducción de la glucosa (9). En 2012, las guías propusieron que los objetivos de HbA1c debían individualizarse en función del perfil de riesgo de cada paciente, en el contexto de los posibles riesgos asociados a la hipoglucemia y otros efectos adversos de los medicamentos, el tiempo de evolución de la enfermedad, la esperanza de vida, las comorbilidades, las complicaciones vasculares, la actitud del paciente y los esfuerzos y recursos terapéuticos esperados (10). La estrategia para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se actualizó en 2018 en respuesta a los abundantes nuevos datos de

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ARGLP1 = agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1
- DMT2 = diabetes mellitus tipo 2
- ECV = enfermedad cardiovascular
- ERC = enfermedad renal crónica
- ERCV = ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares
- HbA1c = hemoglobina A1c
- IC = insuficiencia cardíaca
- IDPP4 = inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4
- IM = infarto de miocardio
- iSGLT2 = inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2
- TZD = tiazolidinedionas

resultados cardiovasculares de los ERCV publicados desde 2015, que mostraban la seguridad, tolerabilidad y protección cardiovascular y renal con 2 clases de fármacos, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de péptido de tipo glucagón (ARGLP1) en los pacientes con una ECV ya establecida (11). En respuesta a estos resultados, en la guía de consenso de 2018 de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la *American Diabetes Association* (ADA) se presenta un ciclo de toma de decisiones para un tratamiento de la DMT2 centrado en el paciente, en el que se tienen en cuenta no solo las características clave de los pacientes (edad, peso, ECV y antecedentes renales), sino también factores específicos como el efecto de reducción de la HbA1c, el riesgo de hipoglucemia, el efecto en el peso, los efectos secundarios, la complejidad, los costes y los efectos cardiorrenales. Estas guías integran dichos datos para presentar recomendaciones sobre la elección del tratamiento y para una estrategia de toma de decisiones compartida para la elaboración de un plan de tratamiento. En dicho plan ha habido un cambio de enfoque que ha pasado de un abordaje puramente centrado en la glucemia a un planteamiento holístico, con un uso preferente de fármacos que tienen una superioridad cardiorrenal probada (11).

Para sintetizar esta gran cantidad de nuevos datos, presentaremos una visión general actualizada de los productos farmacológicos para la asistencia cardiovascular en la DMT2, desde la metformina, las sulfonilureas y las glitazonas hasta los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4), los iSGLT2 y los ARGLP1, comentando su mecanismo de acción, los efectos metabólicos y cardiorrenales y los beneficios y limitaciones del diseño actual. La evidencia indicativa de un beneficio cardiovascular con los iSGLT2 y los ARGLP1 ha llevado, con motivo, a que las comunidades de especialistas en diabetes y en enfermedades cardiovasculares incorporen estas nuevas clases de fármacos a las guías de tratamiento clínico.

BIGUANIDAS

La metformina ha continuado siendo un tratamiento de primera línea para la DMT2 debido a su eficacia, seguridad, tiempo desde el que se dispone de evidencia, bajo coste y perfil de efectos secundarios limitados. La biguanida se desarrolló en la década de 1920, antes de la era del desarrollo de fármacos para dianas específicas; por consiguiente, los mecanismos celulares exactos de la metformina continúan sin estar bien definidos. La metformina se ha venido utilizando en Europa desde la década de 1950, mientras que la fenformina, otra biguanida, se utilizó principalmente en los Estados Unidos, hasta que fue autorizada la metformina en 1990 (12). La metformina reduce la glucemia aumentando la captación pe-

riférica de la glucosa y reduciendo la producción de glucosa hepática, probablemente a través de la inhibición de las enzimas mitocondriales. El papel de la metformina en las vías inflamatorias puede subyacer también en los beneficios no metabólicos aportados por el fármaco (13). En la última década, nuestro conocimiento del mecanismo de acción de la metformina se ha ampliado de los cambios del metabolismo hepático que mejoran el control de la glucemia a un cuadro mucho más complejo que refleja sus múltiples mecanismos de acción, incluido un papel clave en el intestino (13).

Los datos existentes sobre las repercusiones cardiovasculares de la metformina se basan fundamentalmente en el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). En la década de 1970, este grupo de estudio asignó a un total de 1.704 adultos con DMT2 y sobrepeso, de entre 25 y 65 años de edad, diversas estrategias para el control de la glucosa: dieta sola frente a control intensivo con metformina sola. A continuación, el grupo de control de metformina se comparó con los tratamientos de clorpropamida, glibenclamida o insulina, y se realizó un seguimiento para evaluar los cambios en los resultados metabólicos, renales y cardiovasculares a lo largo de 10 años (14). En comparación con la dieta sola, en el grupo de 342 pacientes con DMT2 y sobrepeso recién diagnosticados que fueron tratados con metformina, los IM se redujeron en un 39%, las muertes coronarias en un 50%, los ictus en un 41% y la mortalidad por cualquier causa en un 36%, tras una mediana de 10,7 años (14). Estas reducciones de los eventos de ECV mayores con la dieta más metformina fueron superiores a las observadas con la dieta junto con una sulfonilurea o junto con insulina. Un seguimiento adicional de 8 a 10 años, durante el que todos los pacientes recibieron un tratamiento intensivo, puso de manifiesto que la reducción del riesgo de IM y de mortalidad con el tratamiento inicial de metformina persistía a lo largo del tiempo, en comparación con un tratamiento inicial basado en el uso de una sulfonilurea o de insulina (15). El uso de metformina se asoció también a una menor frecuencia de episodios de hipoglucemia y a un menor aumento de peso.

Sin embargo, cualquier conclusión que se extraiga de los datos del UKPDS debe atenuarse a causa de las limitaciones importantes que tuvo el diseño del estudio. Por ejemplo, la población del estudio fue una población de riesgo bajo y se excluyó a los pacientes con antecedentes recientes de síndrome coronario agudo, IC o eventos de enfermedad microvascular; y se realizó en una época en la que no se disponía del tratamiento hipolipemiente actual con estatinas. Además, en comparación con los ERCV recientes, la población del estudio UKPDS fue pequeña, el enmascaramiento para el diseño ciego fue incompleto, y no se dispuso de un grupo de control con placebo. Los demás datos sobre los beneficios cardiovasculares de la

TABLA 1 Ensayos clínicos con evaluación de resultados cardiovasculares de los iSGLT2

	EMPA-REG Empagliflozina (n = 7.020)	CANVAS Program Canagliflozina (n = 10.142)	DECLARE Dapagliflozina (n = 17.160)	CRENDENCE Canagliflozina (n = 4.401)	DAPA-HF Dapagliflozina (n = 4.744)
Mediana de seguimiento, años	3,1	2,4	4,2	2,6	1,5
Media de edad, años	63	63	64	63	66
Mujeres, %	29	36	37	34	23
IMC media (kg/m ²)	30,6	32,0	32,1	31,3	28,2
HbA1c, %	8,1	8,3	8,3	8,3	NA
Metformina inicial, %*	73	77	82	66	73
FGe inicial†	74	77	85	56	65
FGe† < 60 ml/min/1,73 m ² , %	26	20	7	59	40
ECV previa, %	99	66	41	50	
IC previa, %	10	14	10	15	
3P-MACE	0,86 (0,74-0,99)	0,86 (0,67-0,91)	0,93 (0,84-1,03)	0,80 (0,67-0,95)	0,74 (0,65-0,85)
Muerte de causa CV	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,75 (0,65-0,85)
IM no mortal	0,87 (0,70-1,09)	0,89 (0,73-1,09)	0,89 (0,77-1,01)	NA	0,82 (0,69-0,98)
Ictus no mortal	1,18 (0,89-1,56)	0,87 (0,69-1,09)	1,01 (0,84-1,21)	NA	0,83 (0,71-0,97)
Muerte de causa CV o HIC	0,66 (0,55-0,79)	0,78 (0,67-0,91)	0,83 (0,73-0,95)	0,69 (0,57-0,83)	
Mortalidad por cualquier causa	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	0,83 (0,68-1,02)	
HIC	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	0,70 (0,59-0,83)
Eventos renales‡	0,61 (0,53-0,70)	0,60 (0,47-0,77)	0,53 (0,43-0,66)	0,70 (0,59-0,82)	0,83 (0,44-1,16)

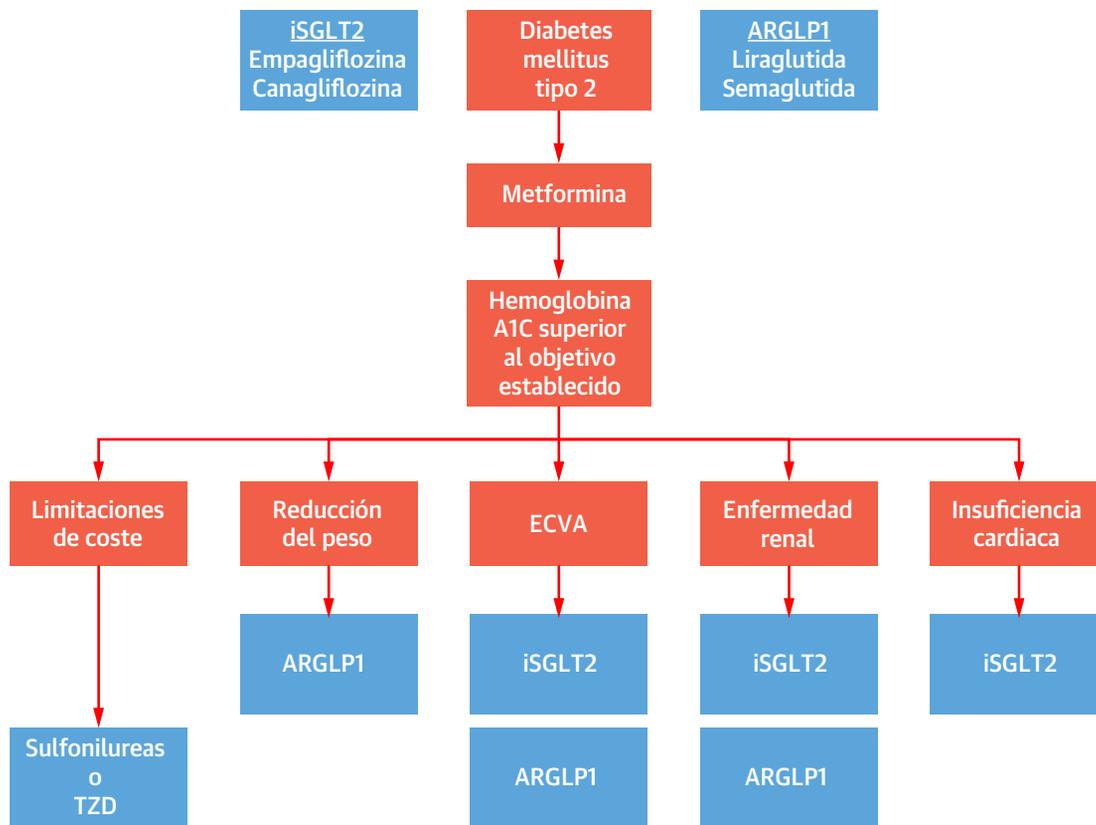
Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza) salvo que se indique lo contrario. * Promedio de todo el grupo de estudio (tratamiento y control). † FGe unidades ml/min/1,73 m². ‡ Definición distinta en los diversos ensayos.

3P-MACE = eventos adversos cardiacos mayores de 3 puntos; IMC = índice de masa corporal; CANVAS = *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*; CRENDENCE = *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular; DAPA-HF = *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*; DECLARE = *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*; FGe = filtración glomerular estimada; EMPA-REG = *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*; HbA1c = hemoglobina A1c; IC = insuficiencia cardiaca; HIC = hospitalización por insuficiencia cardiaca; NA = no alcanzado; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

metformina en comparación con el placebo continúan siendo escasos y se limitan a metanálisis con intervalos de confianza (IC) amplios para la mayor parte de los criterios de valoración cardiovasculares (16). El ensayo VA-IMPACT está intentando llenar este vacío mediante la evaluación de resultados cardiovasculares en pacientes con prediabetes y una ECV establecida tratados con metformina en comparación con un placebo (NCT02915198).

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) están también infrarrepresentados en la base de evidencia existente para el uso de la metformina para la reducción del riesgo de ECV en la DMT2. Según lo indicado por las guías de la FDA, la metformina está contraindicada cuando la filtración glomerular estimada (FGe) es de < 30 ml/min/1,73 kg/m², y no se recomienda iniciar su uso con una FGe de entre 30 y 45 ml/min/1,73 kg/m² (17). En los pacientes que toleran el fármaco y presentan disminuciones de la filtración glomerular (FG), las nuevas guías afirman que la reducción de la dosis según la función renal es una opción segura (17,18). Esto fue respaldado por un análisis *post hoc* de los participantes en el ensayo SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53*) que puso de manifiesto que la exposición a la metformina no afectaba de manera significativa a los resultados cardiovasculares

en los pacientes con una ERC grave (19). El principal efecto adverso de la metformina es una acidosis láctica de tipo B que puede producirse en el límite terapéutico superior de dosis del fármaco, y la evidencia actualmente existente indica que es raro en la práctica clínica actual (20). Retirar la metformina durante los “días de enfermedad” puede atenuar este riesgo, pero no hay evidencias basadas en ensayos clínicos que lo respalden. La metformina fue el tratamiento médico de base en la mayor parte de los pacientes de los recientes ensayos ERCV, lo cual ha consagrado aún más su uso como tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes con DMT2. Dado el tiempo desde el que se dispone de evidencia, el bajo coste, el perfil de seguridad favorable y el uso como tratamiento de base en los recientes ensayos ERCV, la metformina ha continuado siendo, hasta ahora, el tratamiento de primera línea al que puede considerarse añadir otros fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2 (**figura 1**). Sin embargo, la nueva guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/EASD recomienda iniciar el empleo de un iSGLT2 o un ARGLP1 en monoterapia en los pacientes con DMT2 y un riesgo elevado de ECV o una ECV ya establecida que no han sido tratados con anterioridad (21). Esta recomendación se hace a pesar de la elevada prevalencia (51% a 83%) del uso de metformina en la situación inicial en estos ensayos (**tabla 1**).

FIGURA 1 Algoritmo para la elección del tratamiento farmacológico para la diabetes tipo 2

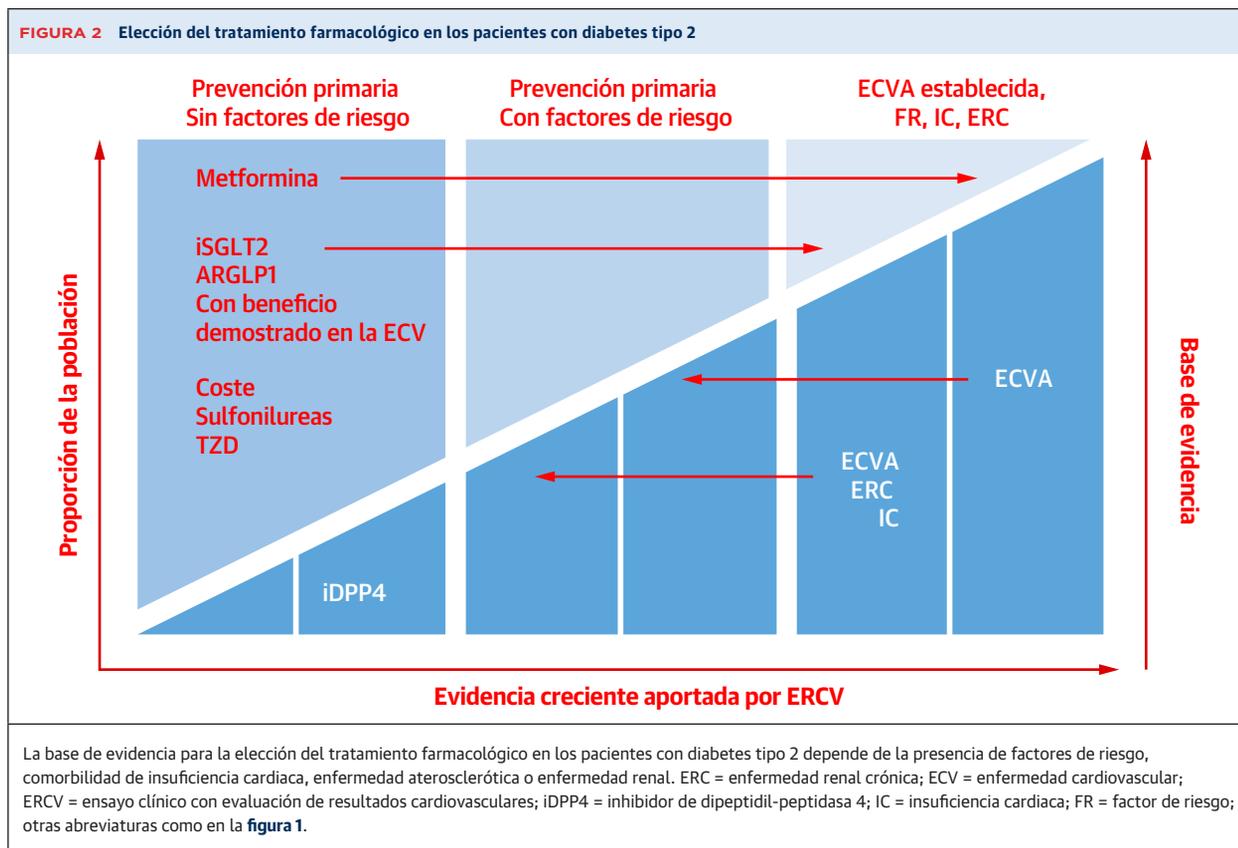
En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina que tienen una hemoglobina A1c superior al objetivo establecido, el tratamiento de segunda línea depende de las limitaciones de coste, las comorbilidades y el deseo de perder peso. ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ARGLP1 = agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; TZD = tiazolidinediona.

SULFONILUREAS

Históricamente, las sulfonilureas se han considerado un tratamiento de segunda línea para la DMT2 en los pacientes con una hiperglucemia no controlada con metformina. A diferencia de la metformina, las sulfonilureas aumentan la concentración de insulina en sangre a través de una estimulación de las células beta pancreáticas. El aumento de la secreción y la sensibilidad a la insulina pueden elevar el riesgo de hipoglucemia y conducir a un aumento del peso (22). Aunque las sulfonilureas se asocian a una disminución inicial ligeramente superior de las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c, reducción de 1% a 1,25%) en comparación con la metformina (0,5% a 1,25%) (23) en el estudio UKPDS, al cabo de 6 meses, la reducción de los niveles de A1c fue similar en los grupos con uno u otro tratamiento. Durante un periodo de 6 años, el 54% de los pacientes asignados al empleo de sulfonilureas solas necesitaron la adición de insulina para alcanzar el objetivo preespecificado de glucosa en ayunas de un valor inferior a 106 mg/dl (24).

Los ensayos UKPDS y ADVANCE han mostrado beneficios microvasculares de las sulfonilureas, como una reducción de la incidencia o el agravamiento de la nefropatía y la retinopatía, así como una ausencia de aumento de la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, no fue posible confirmar si estos beneficios se debieron al tratamiento con sulfonilureas o al efecto global de reducción de la glucosa (4).

Desde la década de 1960, se ha involucrado a las sulfonilureas en el aumento del riesgo de resultados adversos cardiovasculares. El *University Group Diabetes Program* observó un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes tratados con la sulfonilurea de primera generación tolbutamida en comparación con el placebo (25). En el estudio UKPDS se asignó aleatoriamente a los pacientes el empleo de sulfonilureas de primera generación (clorpropamida) o de segunda generación (glibenclamida), pero no se notificaron diferencias de resultados entre ellas. Los datos posteriores no han sido concluyentes de tal manera que los estudios observacionales corroboraron estos resul-



tados mientras que no fue así en los ensayos controlados y aleatorizados con una potencia estadística insuficiente (26). En un reciente metanálisis se identificaron algunos estudios observacionales en los que se compararon tan solo sulfonilureas de segunda y tercera generación con la metformina; la mayoría de ellos evaluaron como criterio de valoración la mortalidad. Tras la exclusión de los estudios en los que había clasificaciones erróneas u otros sesgos, se observó que el riesgo relativo de eventos cardiovasculares con las sulfonilureas estaba uniformemente elevado (intervalo de valores de *odds ratio*: 1,16 a 1,55) en comparación con la metformina, con la excepción de un ensayo en el que se comparó la combinación de sulfonilurea más metformina con la metformina, y no se observó ninguna diferencia en la mortalidad por cualquier causa (26). El ensayo CAROLINA, recientemente publicado, en el que se comparó la sulfonilurea de segunda generación glicempirida con la linagliptina (un iDPP4) no observó diferencias en la incidencia de IM no mortal, ictus no mortal y ECV durante una mediana de 6 años (27). Como se comenta más adelante, hay un amplio conjunto de evidencias que han respaldado la seguridad cardiovascular de toda la clase farmacológica de los iDPP4. En este contexto, los resultados de no inferioridad de la glicempirida en el ensayo CAROLINA aportan una evidencia tranquilizadora respec-

to a la seguridad cardiovascular. En términos generales, los datos de las sulfonilureas indican que los fármacos de esta clase de segunda y tercera generación tienen probablemente un perfil de seguridad cardiovascular tranquilizador, similar al de los nuevos tratamientos hipoglucemiantes, como la linagliptina. Los ensayos realizados no han mostrado un beneficio cardiovascular con el empleo de las sulfonilureas. Dado su perfil de efectos secundarios adverso, estos fármacos deben reservarse para un grupo seleccionado de pacientes en los que las medicaciones que aportan un beneficio cardiovascular, comentadas más adelante, no son una opción factible (**figura 2**).

Los pacientes de edad superior a los 75 años están poco representados en los ensayos de las sulfonilureas, de modo que en un amplio metanálisis de 37.650 pacientes tratados con sulfonilureas la media de edad fue de 57 años (26). Sin embargo, dado su riesgo conocido de hipoglucemia, la mayor parte de opiniones de consenso de expertos, incluida la hecha pública por la ADA y la campaña *Choosing Wisely* (elección juiciosa), recomiendan no utilizar las sulfonilureas en los pacientes ancianos frágiles (28,29). De igual modo, en los pacientes con una ERC avanzada en estadio 3 o superior, deben evitarse las sulfonilureas de primera generación, debido al riesgo de hipoglucemia prolongada producida por los metabolitos activos (28).

TABLA 2 Ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares de los iDPP4

	SAVOR-TIMI 53 Saxagliptina (n = 16.492)	EXAMINE Alogliptina (n = 5.380)	TECOS Sitagliptina (n = 14.523)	CARMELINA Linagliptina (n = 6.979)	CAROLINA Linagliptina frente a gliimepirida (n = 6.033)
Mediana de seguimiento, años	2,1	1,5	3,0	2,2	5,9
Media de edad, años	65	61	65	66	64
Mujeres, %	33	32	29	37	40
IMC media (kg/m ²)	31,2	28,7	30,2	31,4	30,1
HbA1c, %	8,0	8,0	7,2	8,0	7,2
Metformina inicial, %	69	ND	81	54	83
FGe inicial*	73	71	75	55	77
FGe* <60 ml/min/1,73 m ² , %	< 50 ml/min: 16	29	NA	62	19
ECV previa, %	78	100	100	57	42
IC previa, %	13	28	18	27	4
3P-MACE	1,00 (0,89-1,12)	0,96 (≤1,16)	0,98 (0,89-1,08)	1,02 (0,89-1,17)	0,98 (0,84-1,13)
Muerte de causa CV	1,03 (0,87-1,22)	0,85 (0,66-1,10)	1,03 (0,89-1,19)	0,96 (0,81-1,14)	1,00 (0,81-1,24)
IM no mortal	0,95 (0,80-1,12)	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (0,81-1,11)	1,12 (0,90-1,40)	1,01 (0,80-1,28)
Ictus no mortal	1,11 (0,88-1,39)	0,95 (≤ 1,14)	0,97 (0,79-1,19)	0,91 (0,67-1,23)	0,86 (0,66-1,12)
Muerte de causa CV o HIC	NA	1,00 (0,82-1,20)	1,02 (0,90-1,15)	NA	1,00 (0,84-1,20)
Mortalidad por cualquier causa	1,11 (0,96-1,27)	0,88 (0,71-1,09)	1,01 (0,90-1,14)	0,98 (0,84-1,13)	0,91 (0,78-1,06)
HIC	1,27 (1,07-1,51)	1,07 (0,79-1,46)	1,00 (0,83-1,20)	0,90 (0,74-1,08)	1,21 (0,92-1,59)
Eventos renales†	1,08 (0,88-1,3)	NA	NA	1,04 (0,89-1,22)	NA

Los valores corresponden a un *hazard ratio* (intervalo de confianza) salvo que se indique lo contrario. * FGe unidades ml/min/1,73 m². † Definición distinta en los diversos ensayos.

CARMALINA = *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk*; CAROLINA = *Effect of Linagliptin vs Gliimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes*; iDPP4 = inhibidor de dipeptidil-peptidasa 4; EXAMINE = *Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*; SAVOR-TIMI 53 = *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53*; TECOS = *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

GLITAZONAS

Las tiazolidinedionas (glitazonas) (**figura 1**) son agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisoma que aumentan la sensibilidad a la insulina en el músculo, el tejido adiposo y el hígado (30). De manera similar a lo que ocurre con la metformina, las glitazonas pueden tener propiedades antiinflamatorias y en los ensayos preclínicos se ha demostrado que tienen efectos vasculares favorables (31). Sin embargo, en los ensayos clínicos, los beneficios cardiovasculares observados en la fase preclínica no se mantuvieron, y se observó un aumento de las hospitalizaciones por IC, así como de las fracturas. En el ensayo PROACTIVE, publicado en 2005, se incluyó prospectivamente a un total de 5.328 pacientes con DMT2 y una ECV establecida, que fueron tratados con pioglitazona en comparación con un placebo (**figura 3**). Cuatro años después se publicó el estudio RECORD, un ensayo clínico en el que participaron 4.447 pacientes con una DMT2 no controlada mediante una monoterapia a la dosis máxima tolerada durante un mínimo de 2 meses, y a los que se asignó el empleo de rosiglitazona en comparación con una sulfonilurea o metformina. En el ensayo PROACTIVE no hubo ninguna diferencia en la variable de valoración principal combinada formada por la muerte, el IM no mortal, el ictus no mortal, el síndrome coronario agudo, la intervención endovascular o quirúrgica en arterias coronarias o de las extremidades inferiores y la amputación

por encima del tobillo, tras una mediana de seguimiento que llegó a casi 3 años (*hazard ratio* [HR]: 0,90; IC del 95%: 0,8 a 1,02) (32), y se observaron indicios de un beneficio en la variable de valoración secundaria combinada preespecificada, formada por la muerte, el IM no mortal y el ictus no mortal (HR: 0,84; IC del 95%: 0,72 a 0,98). El ensayo RECORD tuvo una mediana de seguimiento significativamente mayor, de 5,5 años, y de manera similar a lo observado en el ensayo PROACTIVE no encontró diferencias en la variable de valoración principal formada por la hospitalización de causa cardiovascular y la ECV (HR: 0,99; IC del 95%: 0,85 a 1,16; $p = 0,93$) (33). Tampoco hubo diferencias entre los grupos por lo que respecta a las variables de valoración secundarias de mortalidad cardiovascular con o sin el IM y el ictus (HR para la mortalidad: 0,84; IC del 95%: 0,59 a 1,18; HR para la mortalidad, el ictus o el IM: 0,93; IC del 95%: 0,74 a 1,15).

En ambos ensayos resultó preocupante el aumento observado en los eventos de IC en los pacientes de los grupos de tratamiento con glitazonas (PROACTIVE 11% frente a 8%, $p < 0,0001$; RECORD 3,7% frente a 1,9%, $p = 0,0003$, respectivamente). Aunque los pacientes incluidos en ambos ensayos tenían un riesgo cardiovascular elevado, se excluyó a los que presentaban una IC sintomática y a los que recibían medicación para la IC, lo cual hace que estos hallazgos resulten más preocupantes aún. Además, el tratamiento con pioglitazona en el ensayo PROACTIVE tendió a asociarse a un aumento del ries-

TABLA 3 Ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares de los ARGLP1

	ELIXA Lixisenatida (n = 6.068)	LEADER Liraglutida (n = 9.340)	SUSTAIN-6 Semaglutida (n = 3.297)	EXSCEL Exenatida una vez por semana (n = 14.752)	HARMONY Albiglutida una vez por semana (n = 9.463)	REWIND Dulaglutida una vez por semana (n = 9.901)	PIONEER Semaglutida oral (n = 3.182)
Mediana de seguimiento, años	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Media de edad, años	60	64	54	62	64	66	66
Mujeres, %	30	36	39	38	31	46	32
IMC media (kg/m ²)	30,2	NA	NA	NA	32,3	32,3	32,3
HbA1c, %	7,7	8,7	8,7	8,1	8,8	7,3	8,2
Metformina inicial, %*	76	73	76	74	81	57	51
FGe inicial†	76	75	75	76	79	75	74
FGe† <60, %	23	23	28,5	18	23	22	27
ECV previa, %	100	81	83	73	100	32	85
IC previa, %	22	18	24	16	20	9	NA
3P-MACE	1,02 (0,89-1,17)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)	0,91 (0,83-1,00)	0,78 (0,68-0,90)	0,88 (0,79-0,99)	0,79 (0,57-1,11)
Muerte de causa CV	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)	0,93 (0,73-1,19)	0,91 (0,78-1,06)	0,49 (0,27-0,92)
IM no mortal	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,97 (0,85-1,10)	0,75 (0,61-0,90)	0,96 (0,79-1,16)	1,18 (0,73-1,90)
Ictus no mortal	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)	0,85 (0,70-1,03)	0,86 (0,66-1,14)	0,76 (0,61-0,95)	0,74 (0,35-1,57)
Mortalidad por cualquier causa	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,74-0,97)	1,05 (0,74-1,50)	0,86 (0,77-0,97)	0,95 (0,79-1,16)	0,90 (0,80-1,01)	0,51 (0,31-0,84)
HIC	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	0,94 (0,78-1,13)	NA	0,93 (0,77-1,12)	0,86 (0,48-1,55)
Eventos renales‡	0,81 (0,66-0,99)	0,78 (0,67-0,92)	0,64 (0,46-0,88)	0,85 (0,73-0,98)	NA	0,85 (0,77-0,93)	NA
Pérdida de peso§	0,7 (0,9-0,5)	2,3 (2,5-2,0)	2,9 (2,3-3,5)/3,6 (3,8-4,9)*	1,3 (1,1-1,4)	0,83 (0,6-1,1) a los 16 meses	1,5 (1,3-1,7)	2,9/4,3¶

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza) salvo que se indique lo contrario. * Promedio de todo el grupo de estudio (tratamiento y control). † FGe unidades ml/min/1,73 m². ‡ Definición distinta en los diversos ensayos. § Diferencia de kilogramos respecto al placebo, intervalo de confianza del 95%. ¶ Dosis de 0,5 mg/dosis de 1 mg.

ELIXA = *The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*; EXSCEL = *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*; ARGLP1 = agonista de receptor de péptido de tipo glucagón 1; HARMONY = *Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*; LEADER = *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*; PIONEER = *Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only*; REWIND = *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*; SUSTAIN 6 = *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

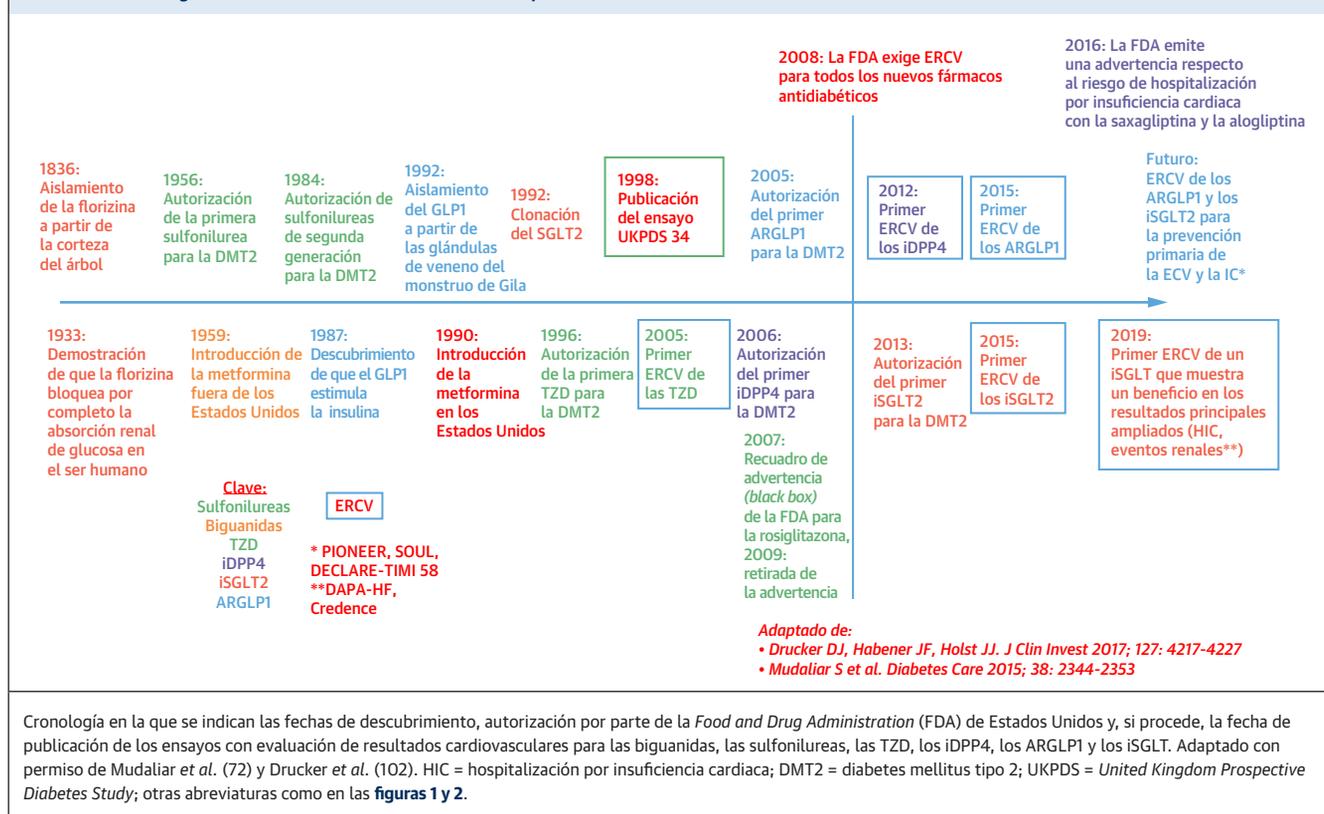
go de revascularización de extremidades inferiores (n = 80 de 2.605 con pioglitazona frente a n = 65 de 2.633 con el placebo; HR: 1,25; IC del 95%: 0,9 a 1,73), así como a un aumento de peso (+3,6 kg frente a -0,4 kg, p < 0,0001). En respuesta a estos y otros datos, incluidos los de un metanálisis de 42 ensayos que sugirió que la rosiglitazona se asociaba a un aumento del riesgo de IM (34), la FDA estableció al poco tiempo la inclusión de un recuadro de advertencia (“caja negra”) respecto al riesgo cardiovascular con el empleo de la rosiglitazona en 2007. Sin embargo, tras la publicación en 2009 de los resultados del ensayo RECORD, se reconsideró y se retiró esta señal de alarma (31). A pesar de ello, la rosiglitazona no se comercializa en los Estados Unidos ni en Europa.

Las glitazonas son sensibilizantes a la insulina potentes, y hay algunos datos que indican que su uso se asocia a una mejora de los resultados cardiometabólicos en los pacientes con resistencia a la insulina pero sin una diabetes establecida. En el ensayo IRIS se incluyó a 3.895 participantes no diabéticos con resistencia a la insulina y un ictus reciente, a los que se asignó el empleo de pioglitazona o de un placebo, y se observaron unas tasas inferiores de un nuevo ictus (HR: 0,70; IC del 95%: 0,62 a 0,93) y de progresión de la resistencia a la insulina a una diabetes diagnosticada (HR: 0,48; IC del 95%: 0,33 a 0,69) tras una mediana de seguimiento de cerca de 5 años. Los

eventos adversos asociados a la pioglitazona en el ensayo IRIS consistieron en un aumento de peso significativamente superior (+2,6 kg frente a -0,5 kg, p = 0,001) y una mayor frecuencia de fracturas que requirieron intervenciones quirúrgicas u hospitalización en el grupo de pioglitazona (5% frente a 3%, p = 0,003) (33).

Tanto el estudio PROACTIVE como el estudio IRIS fueron ensayos de prevención secundaria, y los participantes en los ERCV de glitazonas fueron predominantemente individuos obesos con una mediana de HbA1c de aproximadamente un 8%. La mayor parte de los participantes en estos ensayos estaban siendo tratados con las medicaciones cardiovasculares apropiadas, incluidos los beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), antiagregantes plaquetarios y estatinas. De manera similar a lo ocurrido en los ensayos previos, la media de edad fue de entre 50 y 60 años, por lo que resulta difícil extrapolar estas observaciones a pacientes con DMT2 de mayor edad.

Las glitazonas son bien toleradas en los pacientes con enfermedades renales; sin embargo, los resultados de los estudios son equívocos por lo que respecta a si aportan o no un beneficio en esa población. En un análisis *post hoc* del ensayo PROACTIVE realizado en los pacientes con una ERC en estadio II o superior, la pioglitazona se asoció a un efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad (35).

FIGURA 3 Cronología de los fármacos utilizados en la diabetes tipo 2

Sin embargo, un análisis retrospectivo de los pacientes en diálisis tratados con rosiglitazona mostró una probabilidad superior de mortalidad por cualquier causa y de mortalidad de causa cardiovascular en comparación con los pacientes tratados con otros fármacos hipoglucemiantes orales. Los análisis secundarios de ensayos clínicos y los estudios de observación respaldan también que se produce una reducción de la albuminuria de manera asociada al uso de las glitazonas. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos aleatorizados en los que se haya evaluado el uso de glitazonas en pacientes con ERC. En términos generales, de manera similar a lo observado con las sulfonilureas, las glitazonas no han mostrado un beneficio cardiovascular o renal claro, y tienen un perfil de efectos secundarios que no es el ideal, en comparación con el de la metformina o el de las sulfonilureas.

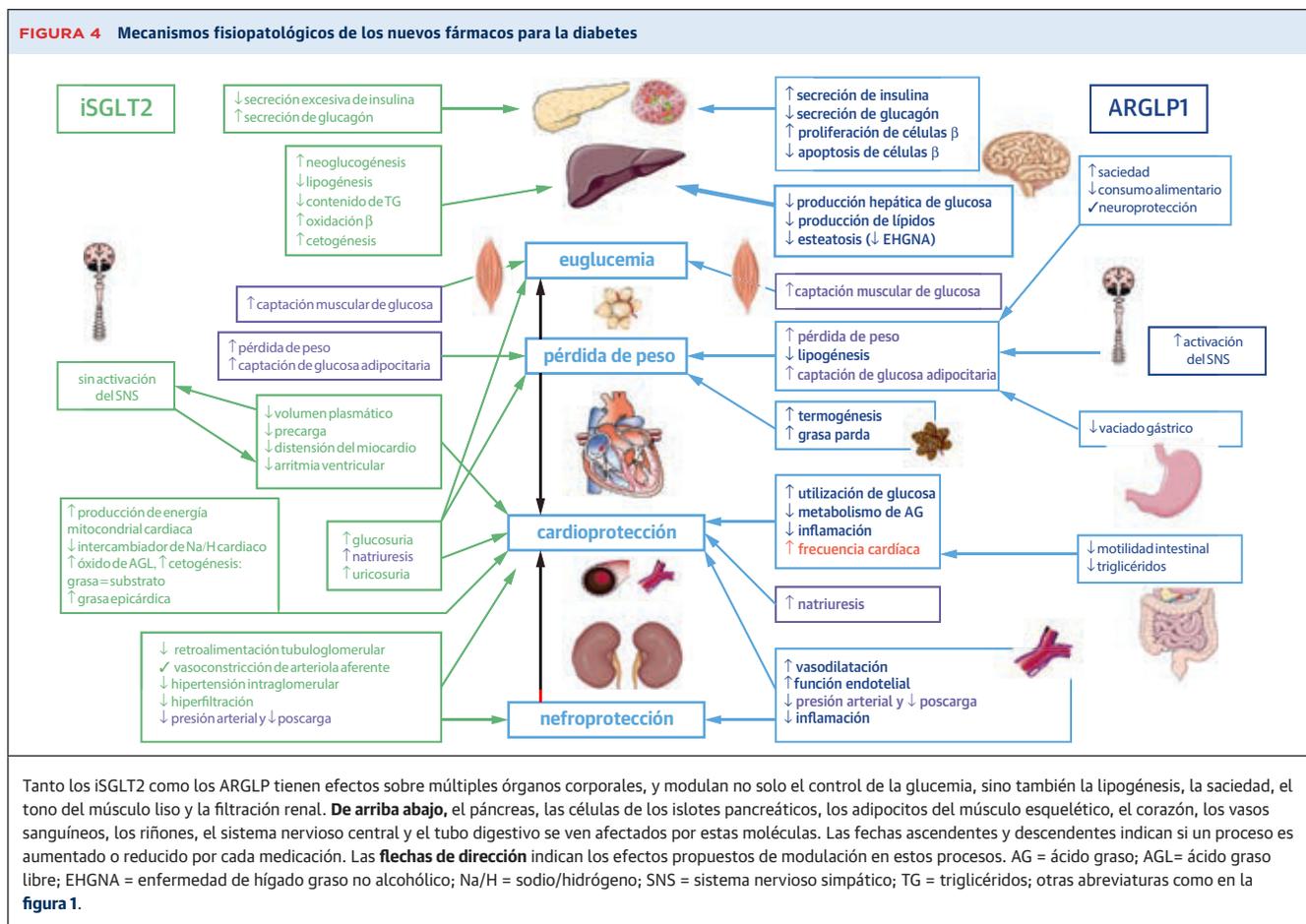
INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL-PEPTIDASA 4

Los iDPP4 (figura 4) modulan la vía de las incretinas, que es una cascada hormonal iniciada en el tracto gastrointestinal (GI) en la fase posprandial. La vía de las incretinas culmina con la liberación del péptido de tipo glucagón 1 (GLP1), que potencia la liberación de insulina y la supresión del glucagón dependientes de la glucosa. La enzima

DPP4 desactiva el GLP1; en consecuencia, la inhibición de la DPP4 prolonga la función del GLP1 endógeno (36). Más allá de sus efectos de reducción de la glucosa, los iDPP4 tienen unos efectos neutros o beneficiosos sobre el peso, la presión arterial, los lípidos posprandiales, la inflamación, el estrés oxidativo y la función endotelial (37). A diferencia de las sulfonilureas y la metformina, el metabolismo de los iDPP4 se produce a través de la circulación portal hepática y no se ve afectado por la disfunción renal. Por consiguiente, los iDPP4 parecen ser seguros en los pacientes con una enfermedad renal avanzada, incluidos los que están en tratamiento de diálisis (38).

DISEÑO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS.

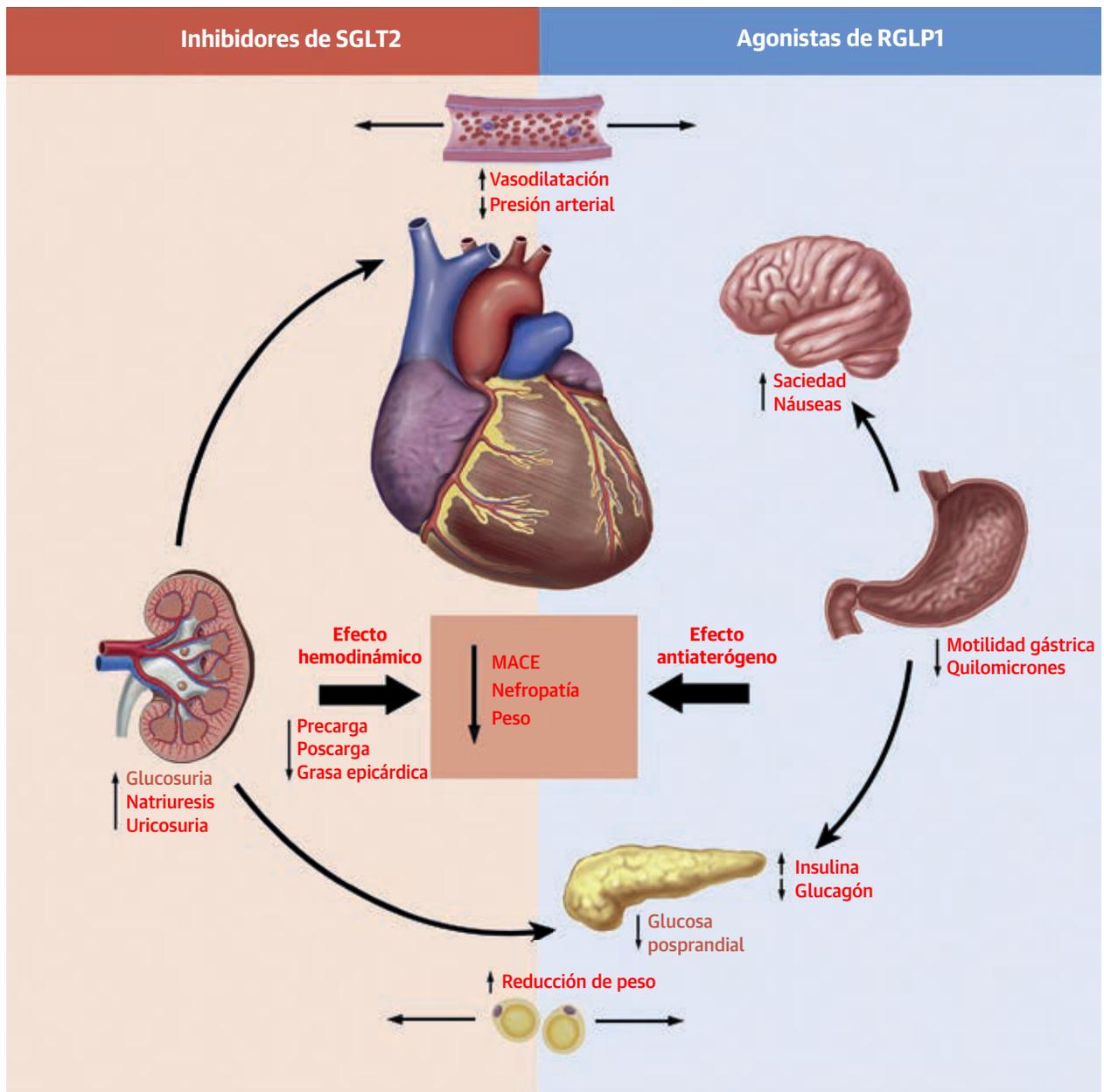
Se han realizado cinco grandes ensayos en los que se han examinado criterios de valoración cardiovasculares asociados a los iDPP4: SAVOR-TIMI 53 (saxagliptina), EXAMINE (*Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes*) (alogliptina), TECOS (*Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*) (sitagliptina), CARMELINA (*Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk*) (linagliptina) y CAROLINA (*Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes*) (linagliptina) (39-45). En



estos ensayos se compararon los resultados cardiovasculares en grupos grandes de pacientes (5.000 a 16.000) tratados con iDPP4 en comparación con un placebo, a lo largo de periodos de aproximadamente 1,5 a 6 años. En el ensayo CAROLINA, se optó por el empleo de una sulfonilurea, glimepirida, como fármaco activo de comparación. En todos los ensayos de iDPP4 se incluyó a pacientes con DMT2 de alto riesgo que tenían o bien una ECV establecida o bien múltiples factores de riesgo cardiovascular y una DMT2 en la situación inicial, la cual se definió por una HbA1c > 6,5%. En los ensayos de iDPP4 se incluyó, en promedio, a pacientes de una edad superior a los de los ensayos previos; en los estudios TECOS, SAVOR-TIMI 53, CARMELINA y CAROLINA la media de edad fue de aproximadamente 65 años, y en el ensayo EXAMINE fue de 61 años. El criterio principal de valoración en los 5 ensayos fue el formado por la muerte cardiovascular, el IM no mortal y el ictus no mortal, con la excepción del ensayo TECOS, en el que se añadió a ello la angina inestable con necesidad de hospitalización. En todos los ensayos de iDPP4, se observó una ausencia de diferencias entre los iDPP4 y el placebo en cuanto a los resultados cardiovasculares (**tabla 2**). Sin embargo, los análisis secundarios

mostraron una tasa superior de hospitalizaciones por IC en los participantes tratados con saxagliptina en el ensayo SAVOR-TIMI 53 (HR: 1,27; IC del 95%: 1,07 a 1,15; p = 0,007), así como una tendencia al aumento de la IC con la alogliptina en el estudio EXAMINE (HR: 1,19; IC del 95%: 0,89 a 1,59). Por este motivo, la FDA añadió una advertencia acerca del riesgo de IC en los medicamentos que contenían saxagliptina o alogliptina en 2016 (46) (**figura 3**). Sin embargo, esta señal de alarma respecto a la IC no se observó en los estudios TECOS, CARMELINA o CAROLINA, y ello sugiere que la sitagliptina y la linagliptina pueden tener un perfil de efectos secundarios neutro por lo que respecta al riesgo de hospitalización por IC.

El ensayo CAROLINA es el primer ERCV realizado con la clase farmacológica de los iDPP4 en el que se emplea un fármaco de comparación activo. Comparó la linagliptina con la glimepirida en lo relativo a la seguridad cardiovascular y la no inferioridad, con otras pruebas jerarquizadas de superioridad posteriores, en pacientes adultos con DMT2 y una ECV establecida (34,5%) o tan solo un aumento de los factores de riesgo cardiovascular. La mediana de seguimiento fue de más de 6 años, la más larga de cualquiera de los estudios de iDPP4 realizados hasta la

ILUSTRACIÓN CENTRAL Diversidad de efectos fisiológicos de los iSGLT2 y los ARGLP1

Wilcox, T. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(16):1956-74.

Hay evidencias crecientes que respaldan el papel tanto de los iSGLT2 como de los ARGLP1 en la reducción de los eventos adversos cardiacos mayores y la progresión de la enfermedad renal, al tiempo que incrementan la pérdida de peso y reducen la presión arterial. Los iSGLT2 producen este efecto a través de efectos hemodinámicos, mientras que los ARGLP1 tienen efectos antiaterógenos más intensos. ARGLP1 = agonista del receptor de péptido de tipo glucagón 1; MACE = eventos adversos cardiacos mayores; iSGLT2 = inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2.

fecha. Se alcanzó el objetivo principal de no inferioridad en el tiempo transcurrido hasta el primer evento de muerte de causa cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal (los eventos cardiacos adversos mayores de 3 puntos [3P-MACE]). La linagliptina fue también similar a la

glimepirida por lo que respecta a la variable de valoración secundaria consistente en los 3P-MACE más la hospitalización por angina inestable. La evidencia adicional aportada por el ensayo CAROLINA parece confirmar que, si bien los iDPP4 son seguros en la mayor parte de los pa-

cientes, no son eficaces para reducir los eventos cardiovasculares evaluados.

Además de la seguridad cardiovascular, hay algunas evidencias que indican una protección renal en la nefropatía diabética con algunos de los fármacos iDPP4. Por ejemplo, en el estudio SAVOR-TIMI 53, el uso de saxagliptina se asoció a una tasa de progresión más lenta de la albuminuria en los pacientes con y sin ERC. Este efecto beneficioso se observó con independencia de las mejoras de la HbA1c, lo cual sugiere que algunos de los iDPP4 pueden tener un efecto protector renal con independencia del control de la glucemia que proporcionen (41). Sin embargo, hasta la fecha no ha habido ningún ERCV grande de iDPP4 en el que se haya mostrado un efecto protector renal independiente en los pacientes con DMT2 y ERC. La mayor parte de los ensayos de iDPP4 fueron de una duración limitada (mediana de seguimiento de 2 a 4 años, excepto en el estudio CAROLINA) para detectar un beneficio renal o de reducción de la ECV con esta clase farmacológica (27). Dada la ECV avanzada, el tiempo de evolución prolongado de la diabetes y la exposición relativamente corta a la medicación del estudio, es posible que los ensayos de iDPP4 tengan una capacidad limitada de detección de un beneficio de protección renal de estos medicamentos.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE PÉPTIDO DE TIPO GLUCAGÓN 1

En la década de 1930, se sugirió que, en respuesta a la ingestión de una comida, se secretaban unos factores intestinales denominados incretinas que potenciaban la reducción de la glucosa (47). El efecto incretina describe la observación de que la ingesta oral de glucosa provoca una respuesta de insulina muy superior a la que produce una infusión intravenosa de glucosa (48). El efecto incretina causa > 50% de la secreción de insulina asociada a una comida en los individuos sanos (47). Dos hormonas intestinales, el GLP1 y el polipéptido inhibitorio gástrico, son las responsables del efecto incretina. Los GLP1 no solo potencian/aumentan la secreción de insulina, sino que inhiben también la secreción de glucagón, con lo que limitan la producción hepática excesiva de glucosa y reducen el apetito, dando lugar a una reducción del peso (figura 4). Aunque en la DMT2 hay un déficit de GLP1 (48,49), su potencia biológica está conservada en gran parte, lo cual hace que el GLP1 sea una molécula diana atractiva para las acciones terapéuticas. Sin embargo, el GLP1 nativo es inactivado rápidamente por la enzima ubicua DPP4. Así pues, los fármacos que potencian o remedan las acciones del GLP1 tienen un gran interés clínico. Con objeto de prolongar la semivida del GLP1, en las décadas de 1980 y 1990 se desarrollaron análogos del GLP1 resistentes a la DPP4 que fueron autorizados para

el uso médico en 2005 (figura 4) (12). Los ensayos iniciales han demostrado la eficacia de los agonistas de receptores de GLP1 para mejorar la HbA1c sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y para reducir el peso corporal; además, han mostrado unos efectos cardiovasculares prometedores.

Los receptores del GLP1 se encuentran en el cerebro, el páncreas y el estómago. Por consiguiente, los agonistas prolongan los efectos habitualmente rápidos sobre la saciedad y las náuseas de mecanismo central, la liberación de insulina posprandial, la motilidad gástrica y la formación de quilomicrones. Los mecanismos de reducción del peso son multifactoriales e independientes de la presencia de diabetes, como se ha observado en el ensayo *SCALE Obesity and Prediabetes Study Group* de los ARGLP1 en pacientes obesos sin diabetes, en los que se alcanzó una reducción de peso de 5,6 kg más que con el placebo (50). Es probable que haya mecanismos hipotalámicos y GI, incluidos los de la saciedad, la supresión del apetito y el retraso del vaciado gástrico, que contribuyan a producir otros beneficios adicionales que faciliten la pérdida de peso. Además, los ARGLP1 tienen efectos favorables en la inflamación y la presión arterial (a través de la liberación de péptido natriurético auricular por parte de los miocardiocitos, la mejora de la función endotelial, los efectos vasodilatadores y la natriuresis); ello conduce a una reducción de la poscarga (36). También modifican la natriuresis renal y la diuresis a través de sus efectos sobre las células del túbulo proximal, lo cual constituye un posible mecanismo propuesto para explicar la evidencia de protección renal que está apareciendo respecto a esta clase de fármacos (51) (figura 4).

Anteriormente, aunque con diferencias en la estructura y la duración del efecto, todos los ARGLP1 autorizados para la DMT2 se administraban mediante inyección subcutánea. Sin embargo, tras la presentación de los resultados del estudio PIONEER 6 (*A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes*), la FDA autorizó el uso de la semaglutida por vía oral. La exenatida y la lixisenatida proceden del veneno del denominado monstruo de Gila exógeno y tienen una estructura básica de exendina-4, mientras que los otros 4 ARGLP1 comercializados son modificaciones del GLP1 endógeno (52). En julio de 2018, el fabricante retiró del mercado la albiglutida por motivos económicos.

DISEÑO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS.

Se han realizado seis grandes ensayos controlados y aleatorizados, los estudios ELIXA (*The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*), LEADER (*Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*), SUSTAIN-6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*), EXSCEL

(*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), HARMONY (*Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease*) y REWIND (*Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*) en los que se han investigado los resultados cardiovasculares en pacientes tratados con agonistas de GLP1 inyectables (53-58). Todos ellos fueron ensayos clínicos grandes, de entre 3.000 y 14.000 pacientes, con unas características demográficas iniciales de las poblaciones similares: un 30% a 45% de los participantes fueron mujeres, la media de edad fue de entre 54 y 66 años, la HbA1c inicial fue de un 7,7% a un 8,8%, con la excepción del ensayo REWIND en el que se incluyó a una población de menor riesgo, con una DMT2 mejor controlada (HbA1c, 7,3%) y con una mayor proporción de mujeres (46%). Recientemente, un séptimo ensayo clínico, el estudio PIONEER 6, ha mostrado la no inferioridad de la semaglutida oral respecto al placebo por lo que respecta a los 3P-MACE en 3.183 pacientes con DMT2, de los cuales el 85% tenían una ECV establecida, con una mediana de seguimiento de 1,3 años (59). En los 7 ensayos se incluyó a pacientes que se determinó que tenían un riesgo elevado o una ECV establecida; sin embargo, el grado de enfermedad fue distinto en los diversos ensayos. En los estudios ELIXA y HARMONY, todos los pacientes tenían una ECV establecida, mientras que el estudio ELIXA fue el único ensayo en el que se evaluó a pacientes que habían sufrido un evento coronario agudo en los 180 días previos. En los estudios EXSCEL y REWIND hubo un mayor porcentaje de pacientes sin una ECV establecida (EXSCEL 30%, REWIND 68,5%), lo cual aporta una evidencia para poder extrapolar el uso de esta clase de fármacos a la prevención primaria de la ECV en la DMT2.

Todos los ensayos se diseñaron para evaluar el criterio de valoración principal consistente en los MACE, definidos como la muerte de causa cardiovascular, el IM o el ictus, con la excepción del ensayo ELIXA, en el que se incluyó la hospitalización por angina inestable como componente adicional de la variable de valoración principal del estudio. Según lo indicado por la guía de la FDA de 2008, los ensayos iniciales de los ARGLP1 se diseñaron para mostrar la no inferioridad respecto al placebo en lo relativo a la seguridad cardiovascular; 2 de estos ensayos de no inferioridad dispusieron también de la potencia estadística necesaria para poner de manifiesto la superioridad, concretamente el estudio LEADER (liraglutida) y el estudio HARMONY-OUTCOMES (albiglutida una vez por semana). En el estudio SUSTAIN-6 se evidenció una reducción del 26% en los 3P-MACE en una población de prevención secundaria, y ello llevó a la FDA a ampliar las indicaciones de la semaglutida inyectable para incluir en ellas la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con una DMT2 y una ECV establecida (60). En la actualidad, la FDA ha autorizado el empleo de

la semaglutida oral para la indicación de control de la glucemia; los resultados del ensayo PIONEER (*Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Diet and Exercise Only*) y del ensayo SOUL actualmente en marcha están construyendo una base de evidencia para el uso de la semaglutida en la prevención de la ECV (61). El estudio REWIND fue el primer ensayo de un ARGLP1 administrado una vez por semana que se investigó en una población que era mayoritariamente de prevención primaria; los resultados mostraron una superioridad establecida en comparación con el placebo por lo que respecta a la reducción de los 3P-MACE (**tabla 3**). Los resultados del estudio REWIND respaldan la conveniencia de tener en cuenta el posible uso de los ARGLP1 para la prevención primaria. Hasta la fecha, la liraglutida, la semaglutida, la albiglutida y la dulaglutida (pero no así la exenatida o la lixisenatida) han mostrado una superioridad frente al placebo por lo que respecta a la reducción de la variable de valoración de los 3P-MACE (62). Sin embargo, hasta la fecha, tan solo la liraglutida ha mostrado una reducción tanto de la mortalidad cardiovascular como de la mortalidad por cualquier causa (54). Al analizar conjuntamente la totalidad de los 56.004 participantes de los 7 ensayos, las variables de valoración principal y secundaria de mortalidad por causas cardiovasculares (ictus mortal o no mortal, IM mortal o no mortal) continuaron siendo significativas, aunque de forma modesta. En este metanálisis se observó que los ARGLP1 reducían la mortalidad por cualquier causa en un 12%, y los resultados adversos renales en un 17% (63). También se describió una reducción de los ingresos hospitalarios por IC, que no estaba presente en ninguno de los ensayos analizados de forma individual, por lo que debe interpretarse con precaución, dadas las limitaciones del diseño estadístico de los metanálisis. La evidencia que respalda los beneficios ateroscleróticos de los ARGLP1 continúa siendo uniformemente sólida, mientras que los beneficios en la IC no han sido ampliamente aceptados.

OTROS RESULTADOS ADICIONALES. Es probable que los beneficios cardiovasculares observados en estos ensayos sean independientes del control de la glucemia; todos los ensayos mostraron una reducción modesta de las concentraciones de hemoglobina glucosilada en los grupos de tratamiento (0,2% a 1%) que difería según la dosis y el período de seguimiento. Aunque el mecanismo del beneficio cardiovascular aportado por los ARGLP1 no se conoce, es posible que esté relacionado con los efectos favorables sobre la reducción del peso, la presión arterial y los resultados renales. Se observó una reducción modesta, pero universal, del peso en el grupo de tratamiento de todos los ensayos antes mencionados. Los participantes tratados con una dosis alta (1 mg) de semaglutida

fueron los que presentaron una mayor pérdida de peso; en los estudios SUSTAIN y PIONEER se observó una pérdida de peso de 3,6 y de 4,3 kg con la formulación inyectable y la formulación oral, respectivamente. En los demás ensayos la reducción de peso observada fue de entre 1 y 2 kg en comparación con el placebo (**tabla 1**). La reducción de la presión arterial fue también modesta (1 a 2 mm Hg en comparación con el placebo), pero universal en todos estos ensayos. El estudio REWIND, que fue el que se llevó a cabo a lo largo del período de seguimiento más prolongado, de 5 años, respalda la durabilidad a largo plazo de la pérdida de peso y las reducciones de la presión arterial con el empleo de dulaglutida inyectable una vez por semana (36).

Varios ensayos sugirieron una reducción de los eventos adversos renales en un análisis secundario especificado *a priori*. En los estudios SUSTAIN-6 (semaglutida), LEADER (liraglutida) y REWIND (dulaglutida) se observó una probabilidad significativamente inferior de nefropatía de nueva aparición o agravamiento de la ya existente con el empleo de ARGLP1 en comparación con el placebo (54,55,58) (**tabla 3**). En el ensayo AWARD-7 (que no fue un ERCV) llevado a cabo en pacientes con DMT2 y una ERC moderada o grave, el tratamiento con dulaglutida una vez por semana produjo un control de la glucemia similar al alcanzado con la insulina glargina, pero se obtuvo una evidencia indicativa de un menor deterioro de la FGe (64).

Otros resultados microvasculares no mostraron una mejora en paralelo con los efectos de protección renal observados con el empleo de los ARGLP1, y la retinopatía se observó con más frecuencia con los ARGLP1 en comparación con el placebo en algunos de los ensayos de tipo ERCV llevados a cabo hasta la fecha (véase a continuación).

SEGURIDAD Y RESULTADOS ADVERSOS. Los resultados adversos GI constituyen el efecto adverso más uniforme con el uso de los ARGLP1. En el estudio REWIND no hubo diferencias en los eventos GI graves, la hipoglucemia severa, el cáncer o la pancreatitis; sin embargo, hubo más pacientes tratados con dulaglutida del ensayo REWIND en los que se produjo algún GI no severo notificable (47,4% frente a 34,1%, $p < 0,0001$). De igual modo, de los numerosos efectos adversos evaluados en el estudio LEADER, tan solo los eventos GI fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con liraglutida (enfermedad litiasica biliar aguda, náuseas, vómitos y diarrea).

La retinopatía es otro posible efecto secundario importante asociado a los ARGLP1 (62). En el estudio SUSTAIN-6, hubo unas tasas significativamente superiores de complicaciones de la retinopatía (hemorragia vítrea, ceguera, trastornos que requieran un tratamiento con medicación intravítrea o fotocoagulación (HR: 1,76; IC del 95%: 1,11 a 2,78) con el empleo de semaglutida en comparación

con el placebo. En el estudio LEADER se observó también un aumento no significativo de la retinopatía. Una posible explicación del agravamiento temprano de la retinopatía en el ensayo SUSTAIN-6 es la rápida mejora del control de la glucemia (65). Además, ninguno de los ensayos de GLP1 se diseñó de manera específica para evaluar detalladamente la retinopatía, y los ensayos de GLP1 no tuvieron un diseño que permitiera una evaluación sensible de la progresión de una retinopatía diabética clínicamente evidente o subclínica. Por otra parte, un gran metanálisis reciente no ha mostrado que se haya producido un aumento de la retinopatía al considerar los diversos ensayos de ARGLP1 realizados hasta la fecha (66). No obstante, al igual que ocurre con la insulina, puede ser apropiada una advertencia respecto al potencial de agravamiento temprano de la retinopatía diabética con el empleo de los ARGLP1 (65).

La IC fue inicialmente un motivo de preocupación con el empleo de los ARGLP1. Sin embargo, esta señal no se confirmó en el ensayo FIGHT, que puso de manifiesto aumentos no significativos de la mortalidad o la hospitalización por IC con el empleo de liraglutida en comparación con el placebo en los pacientes con IC y una fracción de eyección reducida (HR: 1,30; IC del 95%: 0,92 a 1,83; $p = 0,14$) (67). Los ensayos posteriores de ARGLP1, como el LEADER y el SUSTAIN-6, incluyeron poblaciones pequeñas de pacientes con una IC establecida, lo cual limita toda posible generalización de los resultados acerca del riesgo de IC con el empleo de los ARGLP1 (54,55). El 20% de los pacientes del grupo de tratamiento y del grupo de control del estudio HARMONY tenían una IC prevalente, y no se observaron diferencias en la variable de valoración combinada formada por la muerte por causas cardiovasculares junto con la hospitalización por IC (57); sin embargo, no se evaluó la IC como variable de valoración individual.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA 2

Los riñones desempeñan un papel importante en la homeostasis de la glucosa a través de la neoglucogénesis (20% a 25% de la producción total de glucosa), el uso de la glucosa y la reabsorción de esta (68). En la diabetes, la neoglucogénesis renal está aumentada y hay un aumento patológico de la capacidad de reabsorción de glucosa en el sistema contorneado del túbulo proximal, a través del aumento de los transportadores SGLT2. La florizina, que se encuentra en la corteza de las raíces, las hojas, los brotes y el fruto del manzano, es un inhibidor competitivo de SGLT2 y SGLT1 existente en la naturaleza. A finales de la década de 1800 se identificó por primera vez que esta molécula causaba glucosuria, y luego se ha explorado su uso para diversas indicaciones farmacológicas, si bien su empleo se ha visto dificultado por los efectos secundarios

intestinales (69,70). Además, el mecanismo de acción del fármaco no se esclareció hasta la década de 1990, cuando los científicos exploraron el transporte de la glucosa en el interior de las células renales. En 1992, se descubrió el gen que codifica la proteína SGLT2, a la que se denominó así por su semejanza estructural con la SGLT1 (**figura 3**). Se determinó que esta proteína intervenía en el proceso de resorción renal de la glucosa y se observó también que era sensible a la florizina (71,72). Posteriormente, el gen se evaluó en pacientes con glucosuria renal familiar, y se observó que había múltiples mutaciones en la región codificadora en las familias afectadas (73). El desarrollo farmacológico se centró en los análogos creados a partir de la florizina que mostraban selectividad para la SGLT2. Así pues, la florizina fue un punto de partida para el desarrollo de inhibidores específicos de SGLT2. Los iSGLT2 (**tabla 1**) inhiben los receptores de SGLT2 de alta capacidad y baja afinidad en el túbulo proximal de la nefrona, que es donde se reabsorbe más del 90% de la glucosa filtrada (74). Es importante señalar que la actividad de los receptores de SGLT2 está aumentada en la hiperglucemia crónica, lo cual conduce a un aumento de la resorción de glucosa y de sodio (75). En cambio, los receptores de SGLT2 sufren una regulación negativa a concentraciones más bajas de glucosa y la glucosuria disminuye con el descenso de la FGe. Esto aporta un importante beneficio clínico con una reducción al mínimo del riesgo de hipoglucemia con los iSGLT2 (76), sobre todo a niveles inferiores de glucemia o con una FG más baja.

Tras la autorización del primer iSGLT2 por la FDA en 2013, estos fármacos han pasado a ser la piedra angular del tratamiento de la DMT2. Los iSGLT2 mejoran el control de la glucosa sin aumentar el riesgo de hipoglucemia y su efecto glucosúrico contribuye a causar una reducción del peso (70 g de carbohidratos suponen 280 kcal). Además, se ha demostrado que tienen efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, incluida la protección frente a la IC, y sobre el riñón. En todos los ERCV realizados de los iSGLT2, dada la búsqueda de un equilibrio glucémico en los ensayos, la reducción del valor % de HbA1c durante el ensayo fue modesta, de aproximadamente 0,1% a 0,6%, lo cual indica que es improbable que el control de la glucemia por sí solo explique el beneficio cardiovascular observado con el empleo de esta clase de fármacos (62). Aunque no se ha demostrado que sea así, los efectos hemodinámicos no glucémicos pueden fomentar los beneficios cardiovasculares con los iSGLT2 (**figura 4**). Por ejemplo, los iSGLT2 pueden aumentar la excreción de ácido úrico a través de la inhibición conjunta de la reabsorción de glucosa y de ácido úrico (77), con lo cual reducen las concentraciones de ácido úrico que se han asociado de manera independiente a eventos cardiovasculares y renales (77). También ha sugerido otras evidencias de un beneficio hemodinámico un reciente

análisis de mediación del EMPA-REG que puso de manifiesto que los marcadores del volumen plasmático, como el hematocrito y la hemoglobina, son indicadores importantes que se asocian a la reducción de la mortalidad cardiovascular observada con el empleo de los iSGLT2 (10,78). Estas observaciones pueden deberse en parte a la mejora de la oxigenación y a la normalización de la producción de eritropoyetina observada con los iSGLT2 (79) y a los efectos de protección renal descritos con estos fármacos (80). Los mecanismos a través de los cuales la inhibición del SGLT2 podría contribuir a producir la cardioprotección incluyen la mejora del control de la glucemia, la presión arterial y el peso, así como la de la función endotelial y la reducción de la rigidez arterial a través de una disminución de la poscarga (62). Los iSGLT2 estimulan la natriuresis, la diuresis y la glucosuria, con lo que reducen el volumen plasmático y la precarga cardíaca (81,82). La pérdida de peso limita el depósito de grasa epicárdica. Otros mecanismos propuestos son la mejora de la producción de energía mitocondrial cardíaca, una inhibición del intercambiador de Na/hidrógeno cardíaco que conduce a unas concentraciones citosólicas más bajas de sodio y calcio, y el aumento de las concentraciones mitocondriales de calcio (83,84). Por último, se ha propuesto un aumento de la oxidación de los ácidos grasos libres y una estimulación de la cetogénesis, lo cual desplazaría el sustrato cardíaco a un uso más eficiente de la energía de los ácidos grasos y las cetonas. Los efectos de protección renal propuestos incluyen la constricción de las arteriolas glomerulares aferentes (a través de la diuresis producida por los iSGLT2, la natriuresis y la reducción de los péptidos natriuréticos), que conduce a una supresión de la retroalimentación tubuloglomerular junto con una reducción de la producción de renina y angiotensina II, lo cual causa globalmente una dilatación de las arteriolas eferentes y una reducción de la presión hidrostática glomerular. El efecto combinado reduce la hipertensión intraglomerular y la hiperfiltración. Así pues, a pesar de la disminución modesta inicial de la FG (un efecto que se observa también con el uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y es atenuado por ellos), la reducción de la hiperfiltración y la presión intraglomerular tienen efectos renoprotectores (82,85).

DISEÑO Y CRITERIOS DE VALORACIÓN PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS.

Se han realizado tres ERCV grandes ya finalizados de iSGLT2 en pacientes con DMT2: EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina), CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) (canagliflozina) y DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina) (**tabla 1**) (78,83-88). Los 3 ensayos mostraron la no inferioridad en cuanto a la seguridad cardiovascular en comparación con el placebo, y en algunos casos se observaron reducciones muy notables de los eventos adversos car-

diovasculares. En otros dos ensayos, el estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy*) (canagliflozina) y el estudio DAPA-HF (*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*) (dapagliflozina), se evaluaron criterios de valoración principales alternativos consistentes en los eventos renales y los eventos de IC en pacientes con una ERC en estadio 2/3 e IC crónica, respectivamente, y se analizaron los 3P-MACE como variable de valoración secundaria. Un sexto estudio, el VERTIS-CV, en el que se evalúa la ertugliflozina, tiene prevista su finalización en diciembre de 2019 (89). Los estudios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE y DAPA-HF mostraron todos ellos reducciones de los eventos 3P-MACE de muerte de causa cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal (**tabla 1**). El estudio DECLARE-TIMI 58 tuvo 2 criterios de valoración principales: los 3P-MACE y un criterio combinado de 2 elementos formado por la muerte de causa cardiovascular o la hospitalización por IC. A diferencia de los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS, el objetivo correspondiente a los 3P-MACE no se alcanzó en el estudio DECLARE-TIMI 58 (HR: 0,93; IC del 95%: 0,84 a 1,03, $p = 0,17$). Sin embargo, hubo una reducción del RR de casi un 20% en el criterio de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por IC (HR: 0,83; IC del 95%: 0,73 a 0,95; $p = 0,005$), que se debió a una reducción de aproximadamente un 30% en las hospitalizaciones por IC (HR: 0,73; IC del 95%: 0,61 a 0,88). Se observaron reducciones uniformes de las hospitalizaciones por IC y los eventos renales en los 4 ERCV de iSGLT2 (**tabla 1**), pero dada la planificación de análisis jerarquizado especificada *a priori* del estudio CANVAS, las estimaciones de las variables de valoración secundarias se consideran no significativas y tan solo exploratorias.

OTROS RESULTADOS ADICIONALES. Todos los ensayos de iSGLT2 realizados hasta la fecha han mostrado unos efectos de protección cardiorrenal muy notables en los pacientes con DMT2 (**tabla 1**). La definición de los resultados renales fue diversa en los distintos ensayos, pero incluyó medidas como la nefropatía de nueva aparición o el agravamiento de la ya existente (progresión a macroalbuminuria, aumento al doble de la concentración de creatinina en suero, inicio de una terapia sustitutiva renal o muerte por enfermedad renal) y la albuminuria de nueva aparición (86,90). Sin embargo en todos los ensayos ha habido relativamente pocos participantes con una disfunción renal clínicamente significativa en la situación inicial. En los participantes en los estudios EMPA-REG OUTCOME y CANVAS se exigió una FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² según la fórmula de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (86,90). En los estudios EMPA-REG, CANVAS y DECLARE (*Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*) hubo menos de un

25% de los participantes que tuvieran una FGe < 60 ml/min/1,73 m² (78,86,87). En cambio, casi un 60% de los pacientes del estudio CREDENCE tenían una FGe < 60 ml/min/1,73 m² (88). Aunque el plan de análisis del estudio CANVAS impedía realizar pruebas formales de la eficacia renal, las estimaciones puntuales obtenidas sugieren un beneficio renal uniforme con el empleo de canagliflozina en comparación con los demás iSGLT2 (86). Globalmente, los iSGLT2 como clase farmacológica han mostrado una protección renal y una reducción de los parámetros de valoración combinados de los efectos adversos renales en un 45% (HR: 0,55, IC del 95%: 0,48 a 0,64; $p < 0,001$) (91). Como se ha indicado, es posible que haya una heterogeneidad del beneficio de los iSGLT2 en los participantes con una disfunción renal menos grave en la situación inicial (91). En cambio, la reducción de la IC con los iSGLT2 se incrementó con la mayor gravedad de la insuficiencia renal en los distintos ensayos de iSGLT2 realizados hasta la fecha (91). En los 5 ERCV se registró una disminución de la hospitalización por IC, incluido el estudio DAPA-HF, en el que se evaluó la hospitalización por IC y la muerte cardiovascular como variable de valoración principal combinada en pacientes con IC crónica con fracción de eyección reducida en la situación inicial.

HETEROGENEIDAD DEL BENEFICIO EN LAS DISTINTAS CATEGORÍAS DE RIESGO CON LOS ISGLT2.

El riesgo de ECV en la situación inicial en los pacientes con DMT2 fue también diverso en los 4 ERCV de iSGLT2 realizados hasta la fecha (**tabla 1**). Por ejemplo, todos los pacientes que participaron en el estudio EMPA-REG OUTCOME tenían una ECV aterosclerótica establecida, en comparación con aproximadamente un 65% de los participantes del estudio CANVAS, un 50% de los del CREDENCE y aproximadamente un 40% de los del DECLARE-TIMI 58. En consecuencia, la tasa de eventos MACE presentó notables diferencias en los participantes asignados a los grupos de placebo de esos estudios. La más alta fue la del estudio EMPA-REG OUTCOME (43,9 por 1.000 pacientes-años), seguida de las de los estudios CREDENCE (38,7 por 1.000 pacientes-años), CANVAS (31,5 por 1.000 pacientes) y por último el DECLARE-TIMI 58 (24,2 por 1.000 pacientes-años). Como se ha descrito en una publicación anterior (91), parece haber una heterogeneidad en el beneficio de los iSGLT2 en cuanto a los resultados cardiovasculares en función del perfil de factores de riesgo existente en la situación inicial. En un metanálisis de los participantes en los estudios EMPA-REG, CANVAS y DECLARE-TIMI 58, los iSGLT2 redujeron los MACE en un 11% (HR: 0,89; IC del 95%: 0,83 a 0,96; $p = 0,0014$), y tan solo se observó un beneficio en los pacientes con una ECV aterosclerótica (HR: 0,86; IC del 95%: 0,80 a 0,93) y no en los que no la presentaban (HR: 1,00; IC del 95%: 0,87 a 1,16; p para la interacción = 0,0501) (91). En com-

paración con ello, los iSGLT2 redujeron el riesgo de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por IC en un 23% (HR: 0,77; IC del 95%: 0,71 a 0,84; $p < 0,0001$), con un beneficio similar en los pacientes con y sin ECV ateroesclerótica y con o sin antecedentes de IC (91). Aunque en este reciente metanálisis no se incluyeron datos del estudio CREDENCE, la HR para la variable de valoración principal combinada en los participantes del CREDENCE con una ECV establecida (HR: 0,70; IC del 95%: 0,56 a 0,88) en comparación con la de los que no la sufrían (HR: 0,69; IC del 95%: 0,53 a 0,87; p para la interacción = 0,91) sugiere una magnitud del beneficio similar para la variable de valoración principal en este ensayo, en presencia o en ausencia de una comorbilidad de ECV añadida a la disfunción renal inicial (88).

EFFECTOS SECUNDARIOS. En general, los iSGLT2 fueron bien tolerados en los ERCV grandes, aunque con algunas excepciones notables. Hubo una proporción similar de participantes asignados aleatoriamente al tratamiento activo (20% a 30%) en los 4 ensayos ERCV de iSGLT2 que abandonaron la medicación del estudio, en comparación con un 25% a 30% en los grupos de placebo (78,86-88). Las infecciones genitales, cuya definición difería según el sexo y variaba en los distintos ensayos, fueron más frecuentes con los iSGLT2 que con el placebo; sin embargo, fue infrecuente (<1%) que estas infecciones comportaran un abandono de la medicación del estudio (78,86-88). Además, no hubo diferencias en cuanto a la aparición de infecciones urinarias complicadas entre los participantes asignados aleatoriamente al fármaco del estudio o al placebo en esos ensayos. La depleción de volumen se ha descrito como efecto secundario de todos los iSGLT2 y parece ser similar con los 4 fármacos iSGLT2, si bien el aumento del riesgo de depleción de volumen alcanzó significación estadística en el estudio CANVAS (78, 86-88). En el ensayo CANVAS se registraron también como nuevos problemas de seguridad las amputaciones y las fracturas, que se registraron como eventos adversos de especial interés. Además, en el estudio CREDENCE se modificó el protocolo para exigir que los participantes en los que se produjera una lesión activa del pie interrumpieran el uso de la medicación del estudio hasta la resolución de dicha lesión (según lo presentado en las *Scientific Sessions* de la *American Diabetes Association* de 2019) (92). Este patrón se observó también con el uso de la canagliflozina en un estudio de observación en la “práctica clínica real” del Sistema de Salud Militar del Departamento de Defensa de los Estados Unidos (93). Sin embargo, tal como se ha indicado, no se apreció un aumento del riesgo de amputaciones o fracturas con el empleo de otros iSGLT2. Además, la canagliflozina no se asoció a fracturas ni a amputaciones en el ensayo CREDENCE (86). No se ha descrito de manera uniforme un aumento de las fracturas

o las amputaciones con la empagliflozina ni con la dapagliflozina, aunque la vigilancia de las amputaciones no fue una cuestión de interés principal en cuanto a la seguridad en el estudio EMPA-REG OUTCOME. Se han descrito casos de cetoacidosis euglicémica, principalmente en pacientes con DMT2 tratados con insulina. Sin embargo, no se ha registrado un aumento del riesgo de cetoacidosis como criterio de valoración en los ERCV finalizados hasta la fecha (94).

DISCUSIÓN

La ECV es la principal causa de muerte en los adultos con DMT2. El 60% de la diferencia existente en la supervivencia es atribuible a un exceso de mortalidad por ECV (1). Además, la IC es infradiagnosticada en los pacientes con DMT2 y aumenta en mayor medida la morbilidad y mortalidad asociadas a la DMT2 (3). A pesar del solapamiento existente entre la DMT2 y la ECV, los tratamientos antidiabéticos o bien se descubrieron por azar o bien se diseñaron para abordar mecanismos metabólicos y no cardiovasculares. Las biguanidas se obtuvieron de plantas que se empleaban en la antigüedad para el tratamiento de la diabetes, antes de que se iniciara el desarrollo dirigido de nuevos medicamentos (12). Por lo que respecta a las sulfonilureas, que se empezaron a investigar en la década de 1940 como fármacos antibacterianos, y las TZD, investigadas en la década de 1980 como tratamientos hipolipemiantes, se observó que inducían una hipoglucemia en modelos animales, por lo que se reorientó su uso como medicaciones antidiabéticas (95,96). El resto de los productos farmacológicos surgieron de la investigación centrada en vías que se sabe que intervienen en la regulación de la insulina y la energía. Por ejemplo, tanto los iDPP4 como los ARGLP1 van dirigidos a la vía de las incretinas, que se ha investigado desde la década de 1960 por su participación en el metabolismo energético posprandial (97). En la década de 1990, se aislaron los precursores de los iSGLT2 a partir de la florizina, un compuesto que se encuentra en la corteza de la raíz del manzano y que se sabe que produce glucosuria desde el año 1886 (98) (figura 3). En 2008, los resultados cardiovasculares adversos observados en los ensayos realizados con la tolbutamida y la rosiglitazona motivaron que se obligara a que todos los fármacos antidiabéticos cumplieran unos criterios de seguridad cardiovascular. Más tarde, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una directriz similar (99). Así pues, fue por casualidad, y no por diseño, por lo que se descubrieron los beneficios cardiovasculares de los fármacos antidiabéticos.

Hay 21 estudios ERCV que se están llevando a cabo y tienen prevista su finalización hasta el 2020, en primer lugar en pacientes de alto riesgo con DMT2 y una ECV establecida (prevención secundaria) y luego en pacientes

con DMT2 y múltiples factores de riesgo para la ECV (prevención primaria). No todos los ensayos tuvieron la potencia estadística o el diseño apropiado para mostrar la superioridad, y las diferencias en el diseño de los ensayos y en las características iniciales de los participantes hacen que sea difícil comparar los resultados de los distintos estudios. Todos los ERCV recientes realizados hasta la fecha, excepto el estudio CAROLINA, han comparado un tratamiento activo con un placebo. A pesar de las limitaciones que tienen las comparaciones de ensayos diferentes, surgen algunas cuestiones de interés.

En la práctica clínica actual, la metformina continúa siendo el tratamiento farmacológico de primera línea, dada la evidencia contrastada que indica sus beneficios metabólicos, junto con los datos de seguridad a largo plazo, el precio asequible y los datos limitados de ensayos clínicos que respaldan su uso para la reducción del IM. Como se ha señalado, la metformina fue el tratamiento médico de base utilizado en la mayor parte de los pacientes de los ERCV recientes, lo cual consagra aún más su empleo como medicación de primera línea para la reducción del riesgo cardiovascular en la DMT2. Sin embargo, es posible que, en Europa, la práctica clínica se aparte del uso universal de la metformina como tratamiento de primera línea, dado que las nuevas guías de ESC/EASD recomiendan iniciar el empleo de un iSGLT2 o un ARGLP1 en monoterapia en los pacientes con DMT2 y una ECV establecida o un riesgo elevado de sufrirla que no han sido tratados anteriormente con medicación (21). La guía actualizada de 2020 de la ADA continúa recomendando el uso de metformina como tratamiento de primera línea en todos los pacientes (“*all-comers*”) y que se considere la posible conveniencia de un tratamiento concomitante con un iSGLT en los pacientes con IC o enfermedad renal y con un iSGLT2 o un ARGLP1 en los pacientes con una ECV predominantemente aterosclerótica (100).

El lugar que deben ocupar las sulfonilureas es objeto de controversia, puesto que estos fármacos pueden inducir una hipoglucemia y, según ha sugerido el estudio UGDP, el uso de tolbutamida puede asociarse también a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, ensayos posteriores, como el estudio ADVANCE (con gliclazida de liberación modificada) y el estudio CAROLINA (con glimepirida) han mostrado de manera general la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas de segunda y de tercera generación. No obstante, el aumento de peso bien documentado y la ausencia de un beneficio establecido en los resultados cardiovasculares con el empleo de las sulfonilureas, así como su perfil adverso de efectos secundarios, indican que estos fármacos deben pasar a ocupar un puesto aún más bajo en la lista de opciones de tratamiento para la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con DMT2. A pesar de los efectos protectores preclínicos y metabólicos promete-

dores de los iDPP4, ninguno de los ERCV de los iDPP4 ha mostrado una reducción de los eventos cardiovasculares. La falta de beneficios cardiovasculares hasta la fecha y el elevado coste de los iDPP4 sugieren un papel limitado de estos fármacos en los paradigmas actuales para reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con DMT2.

En cambio, los ERCV realizados con los ARGLP1 y los iSGLT2 han mostrado, en general, efectos favorables en cuanto a los resultados cardiovasculares. La liraglutida, la semaglutida subcutánea, la albiglutida y la dulaglutida (pero no así la exenatida ni la lixisenatida) han mostrado una superioridad respecto al placebo en cuanto a la reducción de la variable de valoración de 3P-MACE. Además, todos los ERCV de los ARGLP1 han mostrado una no inferioridad respecto al placebo en cuanto a la seguridad cardiovascular. De igual modo, los 4 ERCV de iSGLT2 finalizados hasta la fecha han mostrado también la no inferioridad en cuanto a la seguridad cardiovascular en comparación con el placebo, y en algunos casos se observaron reducciones muy notables de los eventos adversos cardiovasculares. Con la empagliflozina y la canagliflozina se observaron reducciones de la variable de valoración 3P-MACE que incluía la muerte de causa cardiovascular, el IM no mortal y el ictus no mortal. La dapagliflozina mostró una reducción de una variable de valoración de 2 elementos, formada por la muerte de causa cardiovascular y las hospitalizaciones por IC. Como se ha comentado, hay evidencias de buena calidad que indican una protección renal en muchos de los ensayos clínicos de los ARGLP1 (tabla 3) y de los ensayos de los iSGLT2 (tabla 1), incluida la evidencia reciente sobre el uso de la canagliflozina en el ensayo CREDENCE que se centró en pacientes con DMT2 y nefropatía diabética, y la de la dulaglutida en el ensayo AWARD7. Si los datos continúan respaldando un beneficio uniforme en los pacientes con enfermedad renal, es posible que continúe la tendencia a apartarse del uso de la metformina en primera línea para pasar a una estrategia que comience con el uso de un iSGLT2 o un ARGLP1.

El consenso de la EASD y la ADA propone el empleo de iSGLT2 en los pacientes con una ECV aterosclerótica (ECVA), y no prioriza estos fármacos en los pacientes con múltiples factores de riesgo, dado que la magnitud del beneficio observado en cuanto a los MACE pareció ser mayor en los pacientes con una ECVA establecida (11). Sin embargo, no hay ningún ensayo clínico que haya tenido la potencia estadística necesaria para evaluar la heterogeneidad del efecto cardiovascular en los pacientes con DMT2 y una ECV establecida, en comparación con los pacientes con DMT2 y tan solo factores de riesgo cardiovascular, lo cual limita las conclusiones que pueden extraerse sobre la heterogeneidad del efecto en los metanálisis de los ensayos ERCV finalizados hasta la fecha (91). Teniendo en cuenta el hecho de que los iSGLT2 y los ARGLP1 reducen de forma segura la HbA1c, sin que aumente el riesgo de hipogluce-

mia o de aumento de peso, y tienen unos efectos cardiometabólicos beneficiosos en una amplia variedad de sujetos con DMT2, creemos que debe contemplarse la posibilidad de utilizar estos fármacos, con independencia de la presencia de una ECV. Se están acumulando evidencias que indican que los beneficios aportados por estos fármacos no se limitan a los pacientes con una ECVA, y ello indica que los ARGLP1 y los iSGLT2 pueden ser tratamientos eficaces en la prevención de la ECV en los pacientes con DMT2. Muy recientemente, el *Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure (DAPA-HF)* ha mostrado que los iSGLT2 parecen reducir los MACE y la mortalidad de causa cardiovascular en los pacientes con IC con fracción de eyección reducida, con o sin una comorbilidad de DMT2 (101). Junto con los estudios previos que indican que los iSGLT2 reducen de forma robusta el riesgo de hospitalización por IC en los pacientes con DMT2 con o sin una IC o una ECV establecida (91), estos resultados sugieren la conveniencia de adaptar las propuestas de consenso para dar prioridad al uso de los iSGLT2 en los pacientes con DMT2 con una IC establecida o riesgo de presentarla (figura 4, ilustración central). Por último, como se ha comentado antes, se hace necesario examinar el uso de los ARGLP1 y los iSGLT2 en pacientes con alteraciones del metabolismo de la glucosa, incluida la

prediabetes y el síndrome metabólico (62). Un inicio más temprano del uso de estos tratamientos, antes de que se alcance el umbral diagnóstico de la DMT2 podría ser una aplicación transformadora de estos tratamientos para la prevención primordial de la ECV.

CONCLUSIONES

Hemos entrado en una nueva era del tratamiento farmacológico de la DMT2, en la que las medicaciones dan prioridad ahora al tratamiento de las repercusiones vasculares multiorgánicas de la enfermedad. Se han obtenido evidencias sólidas que indican que el empleo de los iSGLT2 y los ARGLP1, añadidos a un tratamiento base de metformina, es útil para el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica asociada a la DMT2. Estas nuevas clases de fármacos son también prometedoras para el tratamiento y la prevención de la enfermedad renal y la IC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Jonathan D. Newman, New York University School of Medicine, Translational Research Building, 227 East 30th, Suite 853, New York, New York 10016, Estados Unidos. Correo electrónico: jonathan.newman@nyumc.org. Twitter: [@JDNewmanMD](https://twitter.com/JDNewmanMD).

BIBLIOGRAFÍA

- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60.
- Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107-17.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- DeFronzo RA. From the triumvirate to the "ominous octet": a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clini Diabetol* 2009;10:101-28.
- Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011;378:182-97.
- Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-63.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
- White JR. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectr* 2014;27:82-6.
- Rena G, Lang CC. Repurposing metformin for cardiovascular disease. *Circulation* 2018;137:422-4.
- Group UPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 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.
- Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75.
- Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, et al. Metformin use and clinical outcomes among patients with diabetes with or without heart failure or kidney dysfunction: observations from the SAVORTIMI 53 trial. *Circulation* 2019;140:1004-14.
- Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;41:547-53.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge

- hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 1997;46:1025-9.
23. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.
24. Wright A, Burden AF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6.
25. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19 suppl:789-830.
26. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitão CB, Gross JL. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a metaanalysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016;13:e1001992.
27. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155-66.
28. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2016;34:3.
29. Tseng C-L, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM. Assessing potential glycaemic over-treatment in persons at hypoglycaemic risk. *JAMA Intern Med* 2014;174:259-68.
30. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
31. Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:165-79.
32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
33. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al., for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
34. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
35. Schneider CA, Ferrannini E, DeFronzo R, Scherthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:182-7.
36. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17:819-37.
37. Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:73.
38. Bloomgarden Z. The kidney and cardiovascular outcome trials. *J Diabetes* 2018;10:88-9.
39. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
40. McGuire D, Van de Werf F, Armstrong P, et al. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) study group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:126-35.
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
42. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
43. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
44. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
45. Ingelheim B. CAROLINA: cardiovascular outcome study of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda, MD, National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424>. Accessed December 20, 2019.
46. FDA Drug Safety Communication. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes>. Accessed December 20, 2019.
47. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011;54:10-8.
48. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-65.
49. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
50. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
51. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:605.
52. Madsbad S, Holst JJ. Treatment with GLP-1 receptor agonists. In: Bonora E, DeFronzo R, editors. *Diabetes. Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Cham, Germany: Springer International Publishing, 2018:1-45.
53. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
54. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
56. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
57. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
58. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
59. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
60. Medscape. FDA Approves CVD Benefit for Once-Weekly Semaglutide. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/923922>. Accessed December 20, 2019.
61. A Heart Disease Study of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes (SOUL). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914326>. Accessed December 20, 2019.
62. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, Weintraub HS, Berger JS, Schwartzbard AZ. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1856-69.
63. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.
64. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605-17.
65. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:889-97.
66. 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.
67. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-8.
68. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetes Med* 2010;27:136-42.
69. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia* 2018;61:2079-86.

70. Chasis H, Jolliffe N, Smith HW. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine and urea by man. *J Clin Invest* 1933;12:1083-90.
71. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93:397-404.
72. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care* 2015;38:2344-53.
73. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:133-41.
74. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
75. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-34.
76. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752-72.
77. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33:1729-41.
78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-28.
79. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165:964-71.
80. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016;8:844.
81. Ferrannini G, Rydén L. Sodium-glucose transporter 2 inhibition and cardiovascular events in patients with diabetes: information from clinical trials and observational real-world data. *Clin Sci* 2018;132:2003-12.
82. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 2017;136:1643-58.
83. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.
84. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025-9.
85. Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26-39.
86. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
87. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380:347-57.
88. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
89. Effect of High Dose Fish Oil Supplementation After Recent Heart Attack Using Magnetic Resonance Imaging. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT00729430&cntry=&state=&city=&dist=>. Accessed December 20, 2019.
90. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
91. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
92. CREDENCE: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation. Available at: [http://med.stanford.edu/content/dam/sm/sccr/documents/June%202019ADA%202019_CREDENCE%20symposium_](http://med.stanford.edu/content/dam/sm/sccr/documents/June%202019ADA%202019_CREDENCE%20symposium_FINAL%20for%20posting.pdf) Accessed December 20, 2019.
93. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018;137:1450-9.
94. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-42.
95. Levine R. Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes Care* 1984;7: 3-7.
96. Hulin B, McCarthy PA, Gibbs EM. The glitazone family of antidiabetic agents. *Curr Pharm Des* 1996;2:85-102.
97. Sebokova E, Christ AD, Boehringer M, Mizrahi J. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: the next generation of new promising therapies for the management of type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem* 2007;7:547-55.
98. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Ronald Kahn C, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-8.
99. American Diabetes Association. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41 suppl 1:S7-12.
100. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;43 suppl 1:S98-110.
101. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381: 1995-2008.
102. Drucker DJ, Habener JF, Hoist JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest* 2017;127: 4217-27.

PALABRAS CLAVE ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares, fármacos para la diabetes, diabetes tipo 2