

Nuevos antidiabéticos no insulínicos: seguridad cardiovascular

PUNTOS CLAVE

- Los estudios de seguridad cardiovascular han evaluado los nuevos antidiabéticos no insulínicos (ADNI) añadidos al tratamiento hipoglucemiante de base.
- Fueron diseñados específicamente para descartar un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares con respecto a placebo, no para evaluar sus posibles beneficios cardiovasculares.
- La variable primaria evaluada "MACE" incluye los eventos cardiovasculares mayores: muerte cardiovascular más infarto no mortal más ictus no mortal. Se han evaluado múltiples variables secundarias, entre ellas: hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC) y muerte por causa general.
- Algunos de los estudios han mostrado modestos beneficios cardiovasculares en:
 - o Reducción en MACE:
 - ✓ Albiglutida: a costa de reducir la incidencia de infarto no mortal (no comercializada)
 - ✓ Liraglutida: a costa de reducir la incidencia de muerte cardiovascular
 - ✓ Semaglutida y dulaglutida: a costa de reducir la incidencia de ictus no mortal
 - ✓ Empagliflozina: a costa de reducir la incidencia de muerte cardiovascular
 - ✓ Canagliflozina: sin reducir significativamente ninguno de los componentes
 - o Reducción en HIC para:
 - ✓ Empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina
- Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 o gliptinas mostraron su seguridad al no incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, pero sin demostrar ningún beneficio cardiovascular.
- La guía de la *American Diabetes Association* y el consenso entre la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes*, han modificado sus recomendaciones de tratamiento de la DM2 para 2019 teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, pero recuerdan considerar que proceden de un único ensayo para cada medicamento.



INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica que constituye en sí misma un factor de riesgo cardiovascular y se asocia a largo plazo a complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (infarto, ictus y muerte por causa cardiovascular) (1,2).

La enfermedad cardiovascular (ECV), que incluye enfermedad coronaria, ictus y enfermedad arterial periférica, constituye la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con DM2 siendo su incidencia dos o tres veces más alta que en adultos que no tienen diabetes (1,2).

El objetivo del tratamiento de la DM2 es mantener el control glucémico, prevenir o retrasar las complicaciones y mantener la calidad de vida, en el contexto de un control exhaustivo de todos los factores de riesgo cardiovascular (CV) (1-4).

Los antidiabéticos clásicos se han mostrado eficaces en el control glucémico y en la reducción de las complicaciones microvasculares pero el efecto sobre los eventos macrovasculares y la mortalidad cardiovascular (CV) no ha sido tan claro (5). En los últimos años se han publicado ensayos destinados a demostrar la seguridad CV de los nuevos antidiabéticos no insulínicos (ADNI) pertenecientes a las familias: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) o gliptinas, análogos del péptido similar al glucagón (AGLP-1) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) o flozinas, observándose en algunos de ellos posibles beneficios CV (2,4).

El objetivo de este artículo es revisar los resultados de los estudios de seguridad CV de los nuevos ADNI y su repercusión en las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM2.

SUMARIO

- Introducción
- Estudios de seguridad cardiovascular
 - o Antecedentes
 - o Características de los estudios
 - o Consideraciones para interpretar los resultados
 - o ¿Qué ensayos de seguridad cardiovascular se han publicado?
 - o ¿Qué muestran los resultados?
 - o Otras evidencias
- Recomendaciones de tratamiento de la DM2 tras los resultados CV
- Bibliografía

ESTUDIOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Antecedentes

Con anterioridad al año 2000 el ensayo UKPDS era la única evidencia acerca de reducción del riesgo CV mediante el control intensivo de la glucemia, observándose entre otros, que el tratamiento con metformina redujo la incidencia de eventos CV incluidos: infartos, insuficiencia cardiaca e ictus (6).

Sin embargo, no todos los antidiabéticos han mostrado beneficios CV, e incluso algunos se han mostrado perjudiciales (5); así, en un metanálisis publicado en el año 2007 se asoció el tratamiento con rosiglitazona con un aumento significativo en el riesgo de infarto de miocardio y tendencia a incremento en la incidencia de muerte de causa CV (7).

Ante la incertidumbre sobre los efectos adversos CV potenciales de los ADNI, la agencia reguladora americana *Food and Drug Administration (FDA)* (8) y posteriormente la *European Medicines Agency (EMA)* (9), instan a los laboratorios a demostrar que el nuevo antidiabético no aumenta el riesgo CV de modo inaceptable, realizando antes de su comercialización, si es posible, un metanálisis de los datos de seguridad CV obtenidos en los ensayos en fases II y III. En caso de no existir datos suficientes derivados del desarrollo clínico se realizará un estudio de seguridad CV que compare frente a placebo la incidencia de eventos CV mayores (8,9).

Características de los estudios

En todos los estudios se han evaluado los distintos ADNI añadidos al tratamiento hipoglucemiante de base (generalmente metformina). Las características vienen dadas por los requerimientos de la FDA para este tipo de estudios que se describen a continuación (8):

- La variable principal, llamada MACE, engloba las principales consecuencias de la ECV aterosclerótica: mortalidad CV, infarto no mortal e ictus no mortal, pudiendo incluir también ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo, revascularización urgente y otros resultados.

- La duración del estudio debe ser de al menos de 2 años.

- Debe incluir pacientes de alto riesgo CV, es decir: con DM2 avanzada, presentan ECV, tienen edad avanzada y distintos grados de insuficiencia renal.

- Se define como criterio de seguridad la **no inferioridad con respecto a placebo** en cuanto a la variable primaria (MACE). Para el análisis precomercialización se establece el límite superior del IC95% para el *hazard ratio* (HR) inferior a 1,8. En caso de que se encuentre entre 1,3 y 1,8 se acreditará su seguridad CV con un estudio postcomercialización, y en este caso el límite superior del IC95% del HR debe ser inferior a 1,3. (ver figura 1).

Consideraciones para interpretar los resultados

Estos estudios presentan algunas limitaciones que podrían condicionar la validez externa de los resultados y su extrapolación a la práctica clínica real. Entre ellas se pueden destacar (4,8,10,11):

- Fueron inicialmente diseñados para probar la seguridad CV de cualquier nuevo antidiabético, siendo su objetivo específico descartar un riesgo CV inaceptable, no para evaluar su eficacia en la reducción de eventos CV.

- Las definiciones de la variable principal MACE, de ECV y de muerte CV, son diferentes en cada estudio, en general se clasificaron como muerte de causa CV todas las muertes de causa incierta.

- Puede existir discordancia entre el resultado de MACE con el resultado de cada una de sus componentes, esto se produce en varios ensayos.

- La definición de MACE no incluye la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca (HIC), por lo que ninguno de los estudios la incluye como variable primaria, a excepción del ensayo *DECLARE* con dapagliflozina, que modificó el protocolo para incluir una segunda variable primaria compuesta por: muerte CV y HIC.

Hazard ratio: requerimientos de la FDA para la no inferioridad

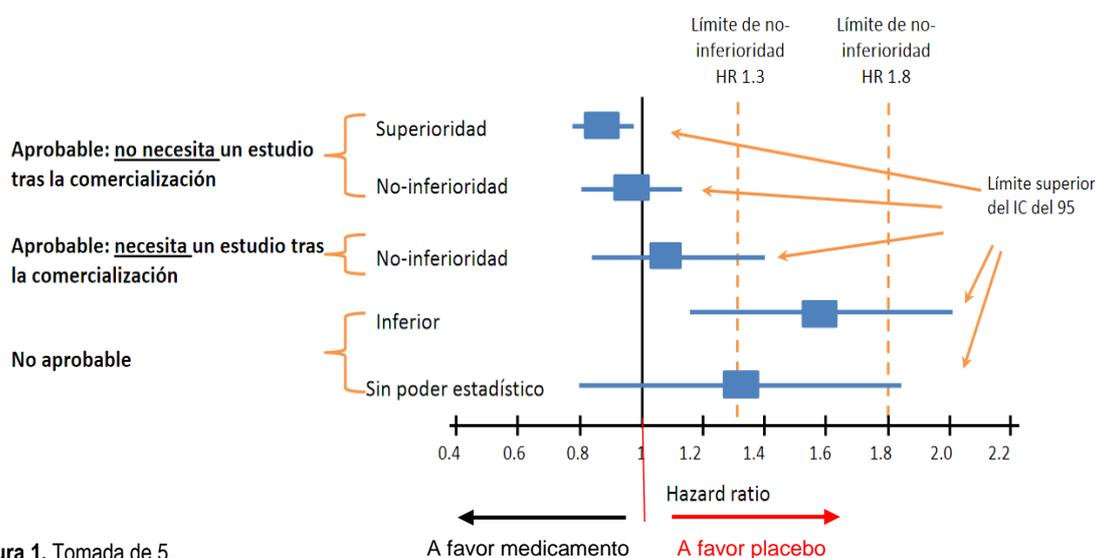


Figura 1. Tomada de 5.

- En cuanto a la magnitud de los resultados en MACE, se establece como condición de no inferioridad que el límite superior del IC 95% para el HR debe ser inferior a 1,3, luego se admite como no inferioridad que el riesgo de eventos sea hasta 1,3 veces más alto que el observado con el placebo (ver figura 1).

- Se realizaron en población de alto riesgo CV, por tanto, los resultados no son directamente extrapolables a la población en general.

- En los estudios se permitieron cambios o ajustes de la medicación antidiabética de base, así como de otra medicación con efecto conocido en la reducción de acontecimientos CV, como estatinas o antihipertensivos; razón por la cual los resultados se han de interpretar con cautela.

- Resulta difícil comparar los resultados de los distintos estudios por sus diferencias en los diseños, duración, variabilidad en la definición de la variable principal, el diferente grado de gravedad de ECV de los pacientes incluidos en cada estudio, entre otras.

¿Qué muestran los resultados de los ensayos de seguridad cardiovascular?

En la última década se han publicado trece estudios de seguridad CV de nuevos ADNI: cuatro estudios con IDPP-4 o gliptinas; vil-dagliptina es la única gliptina de la que no se ha publicado ningún

estudio de seguridad CV; seis estudios con AGLP-1; y, tres ensayos han evaluado los ISGLT-2 disponibles.

Los resultados en la variable primaria MACE se representan gráficamente en la figura 2 y se resumen en la tabla 1. La tabla 2 compara cualitativamente los resultados en MACE, sus componentes, y, otras variables secundarias.

Ensayos con IDPP-4

El tratamiento con cada uno de ellos resultó no inferior a placebo en cuanto a la incidencia de MACE, es decir no incrementaron el riesgo de eventos CV mayores, pero sin demostrar ningún beneficio CV (2,4,12-14).

En el estudio *SAVOR-TIMI 53* con **saxagliptina**, se observó un inesperado incremento en la incidencia de HIC, con respecto a placebo (3,5% vs. 2,8%) (HR: 1,27; IC95%:1,07 a 1,51) (15). En un análisis *post hoc* del estudio *EXAMINE* (16) también se observó con alogliptina mayor incidencia de HIC que con placebo en pacientes sin insuficiencia cardíaca previa (17).

En los estudios *CARMELINA* con **linagliptina** (18) y *TECOS* con **sitagliptina** (19) no se observó incremento en la incidencia de HIC.

Resultados MACE: comparación de los distintos estudios

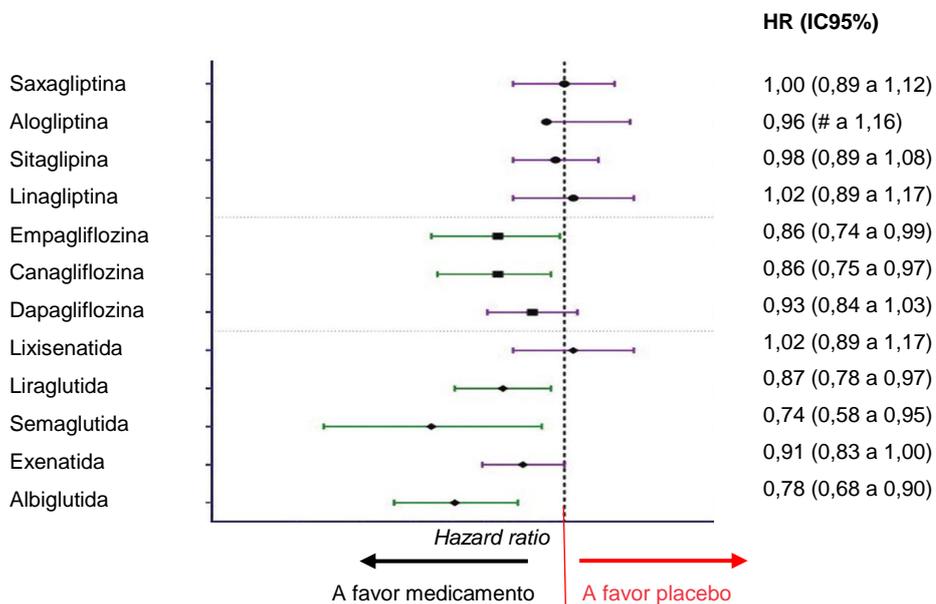


Figura 2. Tomada de 14.

Resultados MACE de los ensayos de seguridad cardiovascular

		Ensayos (ref)	Resultados HR (IC95%)		Observaciones
			MACE	HIC	
IDPP-4	Saxagliptina	SAVOR-TIMI 35 (15)	1,00 (0,89 a 1,12) NS	1,27 (1,07 a 1,51) NS	Mayor incidencia de HIC con saxagliptina que con placebo
	Alogliptina	EXAMINE (16)	0,96 (# a 1,16) NS	1,07 (0,79 a 1,46) NS	Mayor incidencia de HIC con alogliptina que con placebo en pacientes sin insuficiencia cardiaca previa
	Sitagliptina	TECOS (19)	0,98 (0,89 a 1,08) NS	1,00 (0,83 a 1,20) NS	
	Linagliptina	CARMELINA (18)	1,02 (0,89 a 1,17) NS	0,90 (0,74 a 1,08) NS	Incluyó pacientes con eventos CV previos y distintos grados de insuficiencia renal
AGLP-1	Albiglutida	HARMONY OUTCOMES (20)	0,78 (0,68 a 0,90) NNT 53 en 1,6 años	0,85 (0,70 a 1,04) NS	Superior a placebo sólo en la reducción de infarto de miocardio no mortal
	Liraglutida	LEADER (22)	0,87 (0,78 a 0,97) NNT 55 en 3,8 años	0,87 (0,73 a 1,05) NS	No reducción de eventos CV en norteamericanos
	Lixisenatida	ELIXA (24)	MACE+HAI: 1,02 (0,89 a 1,17) NS		Mayor incidencia de la variable primaria con lixisenatida
	Exenatida semanal	EXSCEL (25)	0,91 (0,83 a 1,00) NS	0,94 (0,78 a 1,13) NS	No mostró ningún beneficio CV
	Semaglutida	SUSTAIN 6 (26)	0,74 (0,58 a 0,95) NNT 44	1,11 (0,77 a 1,61) NS	Superior a placebo sólo en la reducción de ictus
	Dulaglutida	REWIND (28)	0,88 (0,79 a 0,99)	0,93 (0,77 a 1,12) NS	Superior a placebo sólo en la reducción de ictus
ISGLT-2	Empagliflozina	EMPAREG OUTCOME (29)	0,86 (0,74 a 0,99) NNT 62 en 3,1 años	0,65 (0,50 a 0,85)	Diferencias significativas en mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa e HIC
	Canagliflozina	CANVAS (30)	0,86 (0,75 a 0,97) NNT 218 en 2,4 años	0,67 (0,52 a 0,87)	MACE ↑ 1 ^{ros} 30 días. Sin diferencias significativas en ninguno de los componentes de MACE
	Dapagliflozina	DECLARE-TIMI 58 (11)	0,93 (0,84 a 1,03) NS	0,73 (0,61 a 0,88)	Sin diferencias en MACE vs. placebo

#: no especificado en el estudio; NS: no significativo; MACE: variable compuesta por muerte CV, infarto no mortal e ictus no mortal; CV: cardiovascular; HIC: hospitalización por insuficiencia cardiaca, HAI: hospitalización por angina inestable.

Tabla 1.

Resultados MACE, sus componentes y otras variables secundarias								
		Ensayo (ref.)	MACE	MCV	IM	Ictus	Nefropatía	HIC
IDPP-4	Saxagliptina	SAVOR-TIMI 35 (15)	↔	↔	↔	↔	↓	↑
	Alogliptina	EXAMINE (16)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Linagliptina	CARMELINA (18)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Sitagliptina	TECOS (19)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AGLP-1	Albiglutida	HARMONY OUTCOMES (20)	↓	↔	↓	↔	↔	↔
	Liraglutida	LEADER (22)	↓	↓	↔	↔	↓	↔
	Lixisenatida	ELIXA (24)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Exenatida semanal	EXSCEL (25)	↔	↔	↔	↔	¿?	↔
	Semaglutida	SUSTAIN-6 (26)	↓	↔	↔	↓	↓	↔
	Dulaglutida	REWIND (28)	↓	↔	↔	↓	↓	↔
ISGLT-2	Empaglifozina	EMPA-REG OUTCOME (29)	↓	↓	↔	↔	↓	↓
	Canaglifozina	CANVAS (30)	↓	↔	↔	↔	↓	↓
	Dapaglifozina	DECLARE TIMI-58 (11)	↔	↔	↔	↔	↓	↓

MACE: variable compuesta por muerte CV, infarto no mortal e ictus no mortal; MCV: muerte cardiovascular; IM: infarto de miocardio; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Tabla 2.

Ensayos con AGLP-1

Albiglutida (HARMONY)

En el estudio *HARMONY* (20) **albiglutida** mostró un efecto positivo modesto en la reducción de la variable MACE (HR: 0,78 IC95%: 0,68 a 0,90) que se debió sólo a la reducción en infarto agudo de miocardio; en muerte CV e ictus no mortal se alcanzó la no inferioridad vs. placebo, pero no superioridad. En julio de 2018 se produjo el cese de su comercialización por razones de viabilidad comercial (21).

Liraglutida (LEADER)

Liraglutida mostró un efecto positivo en la reducción de la variable MACE (HR:0,87; IC95%: 0,78 a 0,97) en el límite de la significación estadística. Cuando se analizan individualmente cada uno de los componentes de la variable principal sólo se observan diferencias significativas en la reducción de las muertes de causa CV. También se produjeron reducciones significativas en las variables secundarias de mortalidad por cualquier causa (HR:0,85; IC95%: 0,74 a 0,97) y efectos renales positivos (22).

Según una revisión realizada por el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, el efecto beneficioso observado en el estudio *LEADER* podría deberse a la dosis de liraglutida utilizada en el ensayo (1,8 mg), en lugar de la dosis recomendada en práctica clínica (1,2 mg) (23).

Lixisenatida (ELIXA)

En este estudio se midió como variable primaria la compuesta por MACE + hospitalización por angina inestable, siendo la incidencia mayor con **lixisenatida** que con placebo (HR: 1,02; IC95%: 0,89 a 1,17), no observándose diferencias en mortalidad CV ni en otros resultados CV (24).

Exenatida semanal (EXSCEL)

Exenatida (2 mg una vez a la semana) ha demostrado no inferioridad frente a placebo, pero no superioridad en cuanto a los resultados en MACE (HR: 0,91; IC95%: 0,83 a 1,00). Se observó reducción de la mortalidad general (HR: 0,86; IC95%: 0,77 a 0,97) (25).

Semaglutida (SUSTAIN-6)

Se evaluó la seguridad CV de **semaglutida** a dosis de 0,5 mg o 1 mg vs. placebo, observándose superioridad en MACE cuando se analizan en conjunto los resultados de las dos dosis (HR: 0,74; CI95%: 0,58 a 0,95). En el análisis de subgrupos, ninguna de las dos dosis por separado tuvieron resultados significativos. Se observaron diferencias según la región geográfica, no siendo significativos en la población europea (10). La disminución de MACE se debió sólo a reducción significativa en la incidencia de ictus no mortal (HR: 0,61; IC95%: 0,38 a 0,99), no siendo significativos los resultados para muerte CV ni para infarto no mortal (26). Una revisión del Specialist Pharmacy Service del NHS considera este ensayo como no concluyente en cuanto a los beneficios CV de semaglutida (23). En un análisis *post hoc* del estudio SUSTAIN-6 también se observó reducción en MACE pero a costa de reducir la incidencia de ictus (27).

Dulaglutida (REWIND)

El objetivo de este estudio fue demostrar la superioridad de **dulaglutida** vs. placebo. Los resultados fueron significativos en MACE (HR: 0,88; IC95%: 0,79 a 0,99) y en la incidencia de ictus

no mortal (HR: 0,76; IC 95%: 0,61 a 0,95), sin diferencias en muerte CV ni en infarto no mortal (28).

Ensayos con ISGLT-2

Empagliflozina (EMPAREG OUTCOME)

En el ensayo *EMPAREG OUTCOME* se evaluaron dosis de 10 mg y 25 mg, cuyos resultados se analizaron conjuntamente; empagliflozina fue no inferior a placebo en la variable MACE, si bien, en el límite de la significación estadística (HR: 0,86 IC95%: 0,74 a 0,99). Este resultado se obtiene a costa de la reducción en muerte CV (HR: 0,62; IC95%: 0,49 a 0,77), mientras que en la variable de infarto de miocardio no mortal (HR: 0,87 IC95%: 0,70 a 1,09) el resultado no fue significativo; en la variable de ictus no mortal (HR: 1,24 IC95%: 0,92 a 1,67) no se alcanza el límite de no inferioridad e incluso hay una tendencia al aumento de ictus (29).

En cuanto a variables secundarias la diferencia fue significativa frente a placebo en mortalidad por cualquier causa (HR: 0,68; IC95%: 0,57 a 0,82) y en la incidencia de HIC (HR 0,65 IC95%: 0,50 a 0,85) independientemente de la existencia previa de insuficiencia cardiaca (29).

Los resultados de diferentes análisis de sensibilidad sobre la variable principal muestran algunas cuestiones importantes (10):

- Al eliminar las muertes "no evaluables o de causa incierta" del criterio de valoración primario los resultados en MACE ya no fueron significativos (HR: 90; IC95%: 0,77 a 1,06), aunque se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad CV (HR: 0,59 IC95%: 0,44 a 0,79).

- Si se analizan por separado los resultados obtenidos con cada una de las dosis (10 mg y 25 mg de empagliflozina), la variable principal MACE no alcanza significación con ninguna de las dos dosis.

- No en todas las regiones geográficas la diferencia a favor de empagliflozina fue significativa, siendo mucho mayor en regiones de Asia y Latinoamérica, sin apreciarse diferencias en Europa y Norteamérica.

Canagliflozina (CANVAS)

En dos ensayos clínicos independientes: *CANVAS* y *CANVAS-R*, canagliflozina ha mostrado reducir más que placebo la variable MACE (HR: 0,86; IC95%: 0,75 a 0,97), sin reducir significativamente la mortalidad CV ni los otros dos componentes individuales de la variable. Se analizan conjuntamente sus resultados para alcanzar la significación estadística en MACE que ninguno alcanza por separado (30).

Canagliflozina produjo reducción significativa con respecto a placebo en la variable secundaria HIC (HR: 0,67; IC95%: 0,52 a 0,87); también se observó un incremento en la incidencia de amputaciones de casi el doble con canagliflozina vs. placebo (HR: 1,97 IC95%: 1,41 a 2,75) (30), que motivó una alerta de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, recomendando monitorizar adecuadamente los pacientes en tratamiento con cualquier SGLT-2 que presenten factores de riesgo para amputación (31).

Dapagliflozina (DECLARE-TIMI 58)

Dapagliflozina no alcanzó la superioridad respecto a placebo en la variable MACE. En una segunda variable primaria compuesta por: muerte CV más HIC, la diferencia fue significativa debido principalmente a la reducción en la incidencia de HIC (HR: 0,73; IC95%: 0,61 a 0,88) (11).

Otras evidencias

Algunos estudios observacionales parecen confirmar que el tratamiento con ISGLT-2 puede reducir el riesgo de eventos y muerte CV (12,32,33), así como de HIC (34). En un metanálisis que incluyó 236 estudios de IDPP-4, AGLP-1 e ISGLT-2 entre los que se incluyeron 9 de los ensayos de seguridad CV, se analizaron los resultados en la incidencia de muerte por cualquier causa, observándose reducción con empagliflozina, liraglutida y exenatida semanal, mientras que con IDPP-4 no se produjo mayor reducción que con placebo o no tratamiento (12).

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LA DM2 TRAS LOS RESULTADOS CV

Para el control glucémico metformina en monoterapia continúa siendo la primera opción de tratamiento farmacológico en pacientes con DM2 y cuando la monoterapia a dosis óptima y con adherencia adecuada es insuficiente para alcanzar los objetivos de glucemia se recomienda la adición de un segundo fármaco, seleccionándolo según características del paciente ([ver algoritmo](#)):

- En pacientes con DM2 sin ECV establecida se consideran de elección las sulfonilureas (preferentemente gliclazida) para iniciar la terapia doble (1-4).
- En pacientes con DM2 con ECV establecida, las guías recomiendan la selección del segundo fármaco entre las demás alternativas disponibles: IDPP-4, ISLGT-2, pioglitazona o repaglinida (1-4).

En el consenso de 2018 de la ADA-EASD (4) y los estándares de la ADA de 2019 para el tratamiento de DM2 (2) se modifican algunas de sus recomendaciones teniendo en cuenta las nuevas evidencias, si bien, recuerdan que se trata de resultados obtenidos en un único ensayo de cada medicamento (2,4):

- En pacientes con DM2 con ECV establecida añadir un ISGLT-2 o un AGLP-1 con beneficios cardiovasculares probados.
- En pacientes con ECV establecida que además presentan insuficiencia cardiaca o alto riesgo de que se presente, se prioriza la adición de un ISGLT-2.
- En pacientes con DM2 y enfermedad renal se recomienda considerar el uso de un ISGLT-2 o un AGLP-1 que hayan mostrado reducir el riesgo de eventos CV, la progresión de la enfermedad renal o ambos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Type 2 diabetes. Type 2 diabetes in adults: management. [NICE. NG 28. 2015. \(Updated: May 2017\).](#)
- 2- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes. 2019. [Diabetes Care. 2019 Jan;42\(Suppl 1\):S103-S123.](#)
- 3- Martínez Brocca MA (Coord). Diabetes Mellitus. [PAI 3ª ed. 2018.](#)
- 4- 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.](#)
- 5- Hirshberg B, Raz I. Impact of the U.S. Food and Drug Administration cardiovascular assessment requirements on the development of novel antidiabetes drugs. [Diabetes Care. 2011; 34\(Suppl 2\): S101-6.](#)
- 6- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. [Lancet. 1998 Sep 12;352\(9131\):854-65.](#)
- 7- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. [N Engl J Med. 2007 Jun 14;356\(24\):2457-71.](#)
- 8- FDA. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus. Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. [FDA December 2008.](#)
- 9- EMA. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. [EMA/CHMP/50549/2015.](#)
- 10- Seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos no insulínicos. [Butlletí d'Informació Terapèutica \(BIT\) 2018;29\(10\).](#)
- 11- Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2019;380\(4\):347-57.](#)
- 12- Zheng SL. Association between use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. [JAMA. 2018;319\(15\):1580-1591.](#)

- 13- Fei Y et al. Network meta-analysis of cardiovascular outcomes in randomized controlled trials of new antidiabetic drugs. [Int J Cardiol. 2018 Mar 1;254:291-6.](#)
- 14- Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to DECLARE-TIMI: A review on cardiovascular outcome trials of incretin-modulators and gliflozins. [Indian J Endocrinol Metab. 2019 Mar-Apr;23\(2\):175-83.](#)
- 15- Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. [N Engl J Med. 2013;369:1317-26.](#)
- 16- White WB et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2013;369:1327-35.](#)
- 17- Zannad F 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 May 23;385\(9982\):2067-76.](#)
- 18- Rosenstock J 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\(1\):69-79.](#)
- 19- Green JB et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2015 Jul 16;373\(3\):232-42.](#)
- 20- Hernandez AF 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 Oct 27;392\(10157\):1519-29.](#)
- 21- Reminder letter regarding the discontinuation of Eperzan▼ (albiglutide). Subject: Final reminder of Discontinuation of EPERZAN (albiglutide). [GlaxoSmithKline UK Ltd. 1st July 2018.](#)
- 22- Marso SP et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. [N Engl J Med 2016;375\(18\):311-22.](#)
- 23- Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus. Trent Medicines Information Service. [SPS/NHS May 2019.](#)
- 24- Pfeffer MA et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. [N Engl J Med. 2015 Dec 3;373\(23\):2247-57.](#)
- 25- Holman RR et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2017 Sep 28;377\(13\):1228-39.](#)
- 26- Marso SP et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2016 Nov 10;375\(19\):1834-44.](#)
- 27- Leiter LA et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. [Cardiovasc Diabetol. 2019 Jun 6;18\(1\):73.](#)
- 28- Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. [Lancet. 2019 Jun 7. pii: S0140-6736\(19\)31149-3.](#)
- 29- Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in type 2 Diabetes. [N Engl J Med.2015;373:2117-28.](#)
- 30- Neal B et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. [N Engl J Med. 2017 Aug 17;377\(7\):644-7.](#)
- 31- AEMPS. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. [MUH \(FV\), 1/2017.](#)
- 32- Birkeland K et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. [Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5\(9\):709-17.](#)
- 33- Kosiborod M et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD REAL 2 study. [J Am Coll Cardiol 2018; 71:2628-39.](#)

34- Zelniker TA 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\(10166\):31-9.](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31166-3)

Abreviaturas	
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADA/EASD	<i>American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes</i>
ADNI	Antidiabéticos no insulínicos
AGLP-1	Análogos del péptido similar al glucagón
CV	Cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIC	Hospitalización por insuficiencia cardiaca
IDPP-4	Inhibidores de la dipeptidil peptidase-4
ISGLT-2	Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
MACE	Variable principal evaluada, compuesta por: muerte CV+infarto no mortal+ictus no mortal
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

**Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME**
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hocés.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)