

Seguridad Cardiovascular de Linagliptina y Glimepirida en Pacientes con Diabetes Tipo 2

En adultos con diabetes tipo 2 de inicio relativamente precoz y riesgo cardiovascular elevado, la utilización de linagliptina, respecto del uso de glimepirida, durante una mediana de 6.3 años se asocia con riesgo no inferior de eventos cardiovasculares mayores. En la selección de agentes hipoglucemiantes para el tratamiento de pacientes con diabetes se deben tener en cuenta la seguridad cardiovascular, la eficacia hipoglucemiante, el riesgo de hipoglucemia, los efectos sobre el peso corporal y los costos.



Fuente: JAMA 322(12):1155-1166

Título original: Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial

Autores: Marx N y colaboradores

Institución: University Hospital Aachen, Aachen, Alemania

Introducción

En la selección de agentes hipoglucemiantes para el tratamiento de pacientes con diabetes se deben tener en cuenta la seguridad cardiovascular, la eficacia hipoglucemiante, el riesgo de hipoglucemia, los efectos sobre el peso corporal y los costos. La mayoría de las guías establece que la metformina debería ser la opción terapéutica de primera línea; para los enfermos que no responden favorablemente se dispone de numerosas opciones de tratamiento de segunda línea. Las sulfonilureas y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) son las drogas más utilizadas en este contexto, en muchos países. Las sulfonilureas se suelen elegir por su bajo costo, su eficacia confirmada y la amplia experiencia con su uso en la práctica clínica. Sin embargo, las sulfonilureas se asocian con riesgo aumentado de hipoglucemia y con incremento moderado del peso corporal; además, su seguridad cardiovascular a largo plazo sigue siendo tema de controversia, a partir de los datos del *University Group Diabetes Program* de la década del sesenta, y de múltiples estudios de observación. La linagliptina es un inhibidor de DPP-4 aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, asociado con riesgo bajo de hipoglucemia y sin efectos sobre el peso corporal. Hasta ahora no se dispone de ningún estudio de comparación de la seguridad

cardiovascular a largo plazo, en relación con el uso de los diferentes agentes hipoglucemiantes.

El objetivo del *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin vs Glimepiride in Type 2 Diabetes* (CAROLINA), un estudio con diseño de no inferioridad, fue evaluar los efectos del tratamiento con el inhibidor de DPP-4 linagliptina, respecto de glimepirida, una sulfonilurea, en términos de la seguridad cardiovascular, en pacientes con diabetes tipo 2 de inicio relativamente precoz, y factores de riesgo cardiovascular.

Pacientes y métodos

El estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, y con comparador activo se realizó en 607 centros de 43 países; el reclutamiento se prolongó hasta que se produjeron eventos cardiovasculares en al menos 631 pacientes.

Se incluyeron adultos con diabetes tipo 2 y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 6.5% a 8.5%; el riesgo cardiovascular elevado se estableció en los enfermos con antecedente de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), en los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (al menos 2 de los siguientes: diabetes tipo 2 de más de 10 años de duración, presión arterial sistólica de más de 140 mm Hg, tabaquismo actual, niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad \geq 135 mg/dl [o tratamiento hipolipidémico], edad de por lo menos 70 años y evidencia de complicaciones microvasculares [compromiso de la función renal o retinopatía proliferativa]). El tratamiento pudo intensificarse con el agregado de otros hipoglucemiantes, según la evolución.

Los participantes fueron aleatoriamente asignados (1:1) al tratamiento con 5 mg una vez por día por vía oral de linagliptina (n: 3023) o a 1 a 4 mg de glimepirida (n: 3010), también una vez por día (los aumentos se indicaron cada 4 semanas, durante las primeras 16 semanas del estudio). La visita final se realizó 30 días después de terminado el tratamiento. El criterio principal de valoración fue la incidencia de un primer evento cardiovascular: muerte por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. La no inferioridad de linagliptina, respecto de glimepirida, se definió por el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95.47% para el *hazard ratio* (HR) de linagliptina, respecto de glimepirida, de menos de 1.3.

Resultados

Entre los 6042 pacientes aleatorizados al tratamiento, 6033 (64 años en promedio, 39.9% de sexo femenino, niveles promedio de HbA1c de 7.2%, mediana de duración de la diabetes de 6.3 años, 42% con enfermedad microvascular, y 59% en tratamiento con metformina), 6033 pudieron ser analizados. La mediana de la duración del seguimiento fue de 6.3 años.

Los índices del criterio principal de valoración fueron de 11.8% (356 de 3023) en el grupo de linagliptina, y de 12% (362 de 3010) en el grupo de glimepirida (*hazard ratio* [HR]: 0.98; intervalo de confianza del 95.47%: 0.84 a 1.14; $p < 0.001$ para la no inferioridad), de modo que se reunió el criterio de no inferioridad, pero no el de superioridad ($p = 0.76$).

Se registraron efectos adversos en 2822 pacientes (93.4%) en el grupo de linagliptina, y en 2856 enfermos (94.9%) en el grupo de glimepirida; 15 pacientes (0.5%) en el grupo

de linagliptina, en comparación con 16 enfermos (0.5%) en el grupo de glimepirida, tuvieron pancreatitis aguda, adjudicada por un comité especial.

Se registró al menos un episodio de hipoglucemia en 320 (10.6%) pacientes tratados con linagliptina, y 1132 (37.7%) en el grupo de glimepirida (HR: 0.23; IC 95%: 0.21 a 0.26]).

Conclusiones

En adultos con diabetes tipo 2 de inicio relativamente reciente y riesgo cardiovascular elevado, la utilización de linagliptina, respecto del uso de glimepirida, se asocia con un riesgo no inferior de eventos cardiovasculares mayores, en el transcurso de una mediana de seguimiento de 6.3 años.