

# Efectos cardiovasculares beneficiosos de los nuevos fármacos para la diabetes

– Mejora del control de la glucemia con seguridad y ventajas macrovasculares –

Dra. María Virginia García

Médico Internista, Diabetóloga, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Docente del Postgrado de Diabetología. Universidad Católica del Uruguay Dámaso Antonio Larrañaga. Referente de la Unidad de Diabéticos 2 (Centro de Salud Cerro-RAP) UDA Apex-Cerro. Montevideo, Uruguay.



**Resumen:** Sabiendo que las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de muerte de las personas con diabetes, la búsqueda de medicamentos que mejoren el control glucémico sin provocar daño en relación a complicaciones cardiovasculares, se ha convertido en una preocupación central para las agencias a cargo de la aprobación de nuevas drogas para el tratamiento de la DM 2. En la presente revisión analizaremos la seguridad cardiovascular (CV) de viejas drogas para la diabetes y exploramos los hallazgos de estudios recientes efectuados con nuevas drogas que han demostrado no provocar daño CV, incluso en algunos casos, efectos beneficiosos en relación con eventos CV.

**Abstract:** Knowing cardiovascular complications are the leading cause of death of diabetic patients, looking for medications that improve glycemic profile and cause no harm in terms of cardiovascular outcomes has become the main concern for the agencies in charge of approving new drugs for diabetes treatment. In this publication we review the evidence regarding cardiovascular safety of old diabetes drugs and explore the recent trials with new medications that show not to harm, and some of them, to be beneficial in terms of cardiovascular outcomes.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), eventos cardiovasculares (ECV), seguridad cardiovascular, MACE (Major Cardiovascular Events), agonistas de GLP 1, inhibidores de SGLT 2.

**Key words:** Diabetes mellitus type 2 (DM 2), cardiovascular events (CVE), cardiovascular safety (CV), MACE (Major Cardiovascular Events), GLP 1 agonists, SGLT 2 inhibitors.

## Introducción

Las personas con diabetes tienen una alta morbimortalidad vinculada principalmente a complicaciones cardiovasculares (CV).

El riesgo de eventos **macrovasculares**: accidente cerebrovascular, cardiopatía y muerte en personas con diabetes, **duplica** el riesgo de las no diabéticas.

La patología coronaria es **tres veces** más frecuente que en la población general<sup>(1-2)</sup>.

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) significa siempre un desafío. A pesar de que la mejoría del control glucémico ha demostrado prevenir o reducir las complicaciones de la enfermedad,

principalmente las *microvasculares*, la mejoría del control glucémico puede no ser beneficiosa para todos los pacientes.

Establecer objetivos glucémicos muy estrictos puede ser dañino, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo mayor mortalidad.

El beneficio del buen control glucémico se ha demostrado primordialmente en relación con las complicaciones *microvasculares* de la enfermedad; sin embargo, el beneficio en relación con las complicaciones **macrovasculares** no ha sido claro, mostrando disparidades según los diversos estudios, algunos de los cuales evidenciaron incluso perjuicio en relación a eventos cardiovasculares.

A los eventos adversos observados, se sumaron evidencias en algunos trabajos que señalaban que el control intensivo de la glucemia podía aumen-

mavirg.garcía@gmail.com

tar la mortalidad como en el caso de los estudios ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)<sup>(3)</sup>, el ADVANCE<sup>(4)</sup> y el VADT<sup>(5)</sup> (Ver Cuadro 1).

A pesar de haber sido la rosiglitazona en 2007<sup>(6)</sup>, la droga que desencadenó cambios en las regulaciones de la FDA<sup>(7)</sup> y años más tarde de la EMA, las preocupaciones en torno a efectos CV negativos las podemos rastrear a 1992, cuando ensayos clínicos con el uso de Proinsulina humana<sup>(8)</sup> mostraron aumento de eventos CV y de IAM, que llevaron a la suspensión de los estudios.

En el 2005, la droga Muraglitazar<sup>(9)</sup> mostró aumento de riesgo de muerte, ocurrencia de eventos CV mayores e insuficiencia cardíaca crónica.

El punto culminante fueron entonces los resultados adversos que se atribuyeron a la rosiglitazona en 2007<sup>(6)</sup>.

A partir de esos resultados la FDA en 2008 y la EMA en 2012, pusieron como condición para la aprobación definitiva de cualquier nueva droga para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que demostrara ser *segura del punto de vista cardiovascular* además de mejorar la glucemia; se exige por lo menos que no provoque daño, es decir, que no aumente el riesgo CV en comparación con las drogas o terapias ya existentes.

Pero el desafío mayor ha sido ir más allá de “no dañar”, es decir, encontrar alternativas terapéuticas que tengan efecto **beneficioso** en relación con la salud cardiovascular macrovascular.

Con la nueva reglamentación de la FDA, 17 importantes ensayos clínicos controlados, prospectivos y randomizados incluyendo más de 140.000 participantes han sido completados o están en ejecución, contemplando las nuevas exigencias.

El interés que han despertado las nuevas drogas para el tratamiento de la DM2, se ha evidenciado también en nuestro medio, con la publicación de

artículos de revisión desde el año 2012 que, a partir de 2016 han centrado su enfoque en los efectos CV de estas drogas<sup>(10-12)</sup>.

La presente revisión analiza la información disponible respecto a la seguridad CV de drogas ya instaladas en el mercado y con importante trayectoria de utilización, como la *Biguanida Metformina*, las *Sulfonilureas*, y las *Meglitinidas*, para luego concentrarnos en las drogas que han sido sometidas a las nuevas exigencias para su aprobación definitiva.

En este último grupo se ubican los inhibidores de DPP4, los agonistas de GLP 1 y los inhibidores de SGLT 2 o glifozinas (habiendo, a la fecha, 7 estudios con resultados publicados) (Ver Cuadro 2).

Por razones de extensión, no vamos a incluir las Insulinas en esta oportunidad.

### Biguanidas, Sulfonilureas (SUs), Meglitinidas y Tiazolidinedionas (Tzds)

#### Metformina

Desde hace varios años la Metformina es la Biguanida elegida como de primera línea para el tratamiento de la DM2<sup>(13-16)</sup>.

Actúa como *insulino sensibilizador* a nivel del hígado y el tubo digestivo, estando hoy en día cuestionado su efecto en los tejidos periféricos como el músculo.

Es una muy buena droga en las personas con DM2 sobre todo si son obesas. Tiene una larga trayectoria de utilización, es de bajo costo y ha demostrado potencial para disminuir eventos cardiovasculares.

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), una sub población de diabéticos con sobrepeso fue tratada con metformina en forma precoz.

### Impacto del tratamiento intensivo de la Diabetes en los principales ensayos clínicos

Estudio	Hb A1c			Complicaciones microvasculares	Complicaciones macrovasculares	Mortalidad
	Basal	Final tratamiento				
		Estandar	Intensivo			
DCCT/EDIC	9,0	9,0	7,0	↓ ↓	↔ ↓	↔ ↔
UKPDS	9,0	7,9	7,0	↓ ↓	↔ ↓	↔ ↓
ACCORD	8,3	7,5	6,4	↓	↔	↑
ADVANCE	7,5	7,0	6,4	↓	↔	↔
VADT	9,4	8,5	6,9	↓	↔ ↓	↔

Fuente: Bergenstal RM et al. Am J Med. 2010;123:374e9-e18

Estudio inicial (gris) Seguimiento a largo plazo (rojo)

Cuadro 1

Inhibidores de DPP4, Agonistas de GLP 1 e Inhibidores de SGLT 2					
Clase de Droga	Estudio	Droga	Resultado Primario	Número y duración (años)	Fecha informe
I.DPP 4	SAVOR-TIMI 53	Saxagliptina	MACE	6.492/2,1 a	Pronto
	EXAMINE	Alogliptina	MACE	5.380/3,3 a	Pronto
	TECOS	Sitagliptina	MACE+UA	14.000/6 a	Pronto
	CAROLINA	Linagliptina	MACE+UA	6.000/7,6	Set 2018
	CARMELINA	Linagliptina	RIESGO CV aumentado	8.300	Enero 2028
Agonistas GLP 1	EXSCEL	Exenatide Lar	MACE	12.000/5,5 a	Abril 2018
	LEADER	Liraglutide	MACE	9.340/5 a	Primeros datos reportados
	ELIXA	Lixisenatide	MACE	6.000/3,9 a	Pronto
	REWIND	Dulaglutide	MACE	9.622/6,5 a	Abril 2019
	SUSTAIN 6	Semaglutide	MACE	3.297/2,8 a	Primeros datos reportados
SGLT	DECLARE-TIMI 58	Dapaglifozina	MACE	Reclutando	Abril 2019
	CANVAS	Canaglifozina	MACE	4.500/9 a	Abril 2017
	EMPA-REG	Empaglifozina	MACE	7.000/8 a	Pronto
	VERTIS-CVO	Ertuglifozina	MACE		En ejecución

Cuadro 2

El resultado mostró una reducción de 32% en relación con cualquier evento vinculado a la diabetes (muerte súbita, infarto de miocardio fatal o no fatal, angor, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y amputaciones). Otros trabajos de menor envergadura avalan estos hallazgos.

Asimismo, la metformina también tendría efectos beneficiosos en diversos factores de riesgo cardiovascular incluyendo la presión arterial y el perfil lipídico, incluso reduciendo los niveles de triglicéridos, presumiblemente por disminución de la secreción hepática de lipoproteínas.

En estudios con animales, la metformina podría limitar la remodelación cardíaca y reduciría la extensión del infarto de miocardio si se administra durante la reperfusión miocárdica. Aún no hay evidencia en seres humanos.

#### Sulfonilureas

Las Sulfonilureas (SUs) son drogas *insulino secretoras*, es decir, que actúan aumentando la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas<sup>(17-22)</sup>.

La controversia en relación con los efectos adversos de las SUs surgió a la luz de los resultados del *University Group Diabetes Program (UGDP)*<sup>(17)</sup> en la década de 1970, que mostró que pacientes tratados con la SU tolbutamida tuvieron mayor incidencia de muerte de causa CV comparados con pacientes tratados con placebo o con insulina.

A posteriori, en el UKPDS<sup>(11)</sup> esos hallazgos no fueron confirmados; por el contrario, no hubo aumento en la mortalidad en pacientes diabéticos tratados con SU al momento de sufrir infarto de miocardio. Sin embargo, estudios posteriores volvieron a generar preocupación en torno a estos efectos.

El mecanismo mediante el cual se produciría este efecto adverso sería impidiendo el pre acondicionamiento isquémico protector que es necesario como mecanismo de adaptación para reducir el daño subsiguiente a un infarto<sup>(14)</sup>.

Afortunadamente, las SUs de última generación, tienen menor afinidad por el tejido CV por lo que estos efectos serían mínimos. De este grupo, la *Gliclazida*, según estudios recientes, sería la única SU asociada con *bajo riesgo* de eventos CV y mortalidad, similar a la metformina.

#### Meglitinidas

No hay evidencias concluyentes en relación a los efectos CV de esta familia de drogas, que son también *insulino secretoras* como las SUs. Su efecto es principalmente post prandial y de corta duración.

Pertencen a esta familia la repaglinida y la nateglinida<sup>(23)</sup>. En Uruguay contamos sólo con la primera.

#### Tiazolidinedionas

Las *Tiazolidinedionas (TZDs)* Son agonistas de los receptores proliferadores de los peroxisomas que



regulan su expresión genética promoviendo la mejora en la utilización de la glucosa y la disminución de su producción en los tejidos periféricos.

Son drogas *insulinosensibilizadoras* actuando sobre el músculo esquelético y miocárdico, hígado y tejido adiposo.

Las drogas de este grupo disponibles son la Rosiglitazona y la Pioglitazona. En nuestro medio contamos sólo con la Pioglitazona. La primera droga de este grupo fue la Troglitazona introducida en 1997 y discontinuada en el 2000 por aparición de muertes en falla hepática por hepatitis fulminante.

Los estudios iniciales con *Rosiglitazona* encendieron la alarma al asociar su uso con aumento del riesgo de infarto de miocardio y de muerte de causa cardiovascular. El meta análisis publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2007 que informaba un 43% de aumento de IAM y un 64% de aumento de muerte de causa CV, generó estas alertas.

Análisis posteriores demostraron inconsistencias en el referido estudio y en 2013 la FDA levantó las restricciones impuestas al uso de la Rosiglitazona, a la luz de los hallazgos del estudio *Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD)* que mostró que no había aumento del riesgo de morbimortalidad de causa CV atribuible a la Rosiglitazona. La droga igualmente cayó en desuso.

La *Pioglitazona* pertenece a la misma familia de drogas y ha sido evaluada en diversos estudios cardiovasculares como el *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PRO-active)*<sup>(26)</sup> que evaluó 5.238 pacientes diabéticos tipo 2 con antecedentes de enfermedad CV. La pioglitazona o el placebo se agregaron al tratamiento estándar. Como desenlace secundario, la pioglitazona *redujo el resultado compuesto de mortalidad CV, IAM no fatal y ACV*.

El estudio *IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke)*<sup>(27)</sup> se realizó en pacientes no diabéticos, insulino resistentes y con antecedentes de ACV o AIT isquémicos, placebo-control. El grupo con pioglitazona mostró una *reducción* significativa de 24% en la ocurrencia de ACV y IAM en un seguimiento a 4,8 años.

Un meta-análisis de 19 ensayos clínicos randomizados también mostró resultados favorables al uso de la droga, aunque las interpretaciones no son unánimes. La aparición de insuficiencia cardíaca severa aumentó en los pacientes tratados con la droga, tanto en el PROACTIVE como en el meta análisis, aunque sin asociarse a aumento de la mortalidad. El mecanismo de producción es el aumento en la reabsorción de sodio. Por esta razón, las con-

traindicaciones de su uso son: pacientes añosos con riesgo de falla cardíaca y pacientes con clase funcional III-IV de la New York Heart Association.

Las TZDs también se han asociado con aumento de fracturas y cáncer de vejiga. Su uso en la práctica clínica es restringido.

## Nuevas drogas y estudios de seguridad CV

Los principales estudios sobre las nuevas drogas se encuentran resumidos en el *cuadro 2*.

### Inhibidores de DPP4 y análogos de GLP 1

Estas dos familias de drogas ejercen sus efectos beneficiosos actuando a nivel del circuito de las *incretinas*<sup>(10-12)</sup>.

Las incretinas endógenas son: el *péptido similar al Glucagón (GLP-1)* y el polipéptido inhibidor gástrico (*GIP*) que son secretados por las células L y K de la pared intestinal, respectivamente, en respuesta a la presencia de alimento.

Estos péptidos ejercen su efecto a través de la unión específica a sus respectivos receptores GPI-R y GLP1-R. Entre sus efectos se encuentra una mayor respuesta a la glucosa administrada vía oral, en comparación a la administrada vía intravenosa (*efecto incretina*) y son responsables de hasta el 70% de la secreción postprandial de insulina. A su vez, activan circuitos neuronales que comunican con los órganos periféricos incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y páncreas, y regulan así la ingesta y asimilación de la glucosa.

En las personas con DM 2, el efecto incretina está reducido, siendo apenas responsable del 20% de la secreción postprandial de insulina. La disminución del efecto incretina estaría vinculada al efecto de la hiperglucemia que produciría un deterioro de la respuesta.

Los efectos más relevantes en el control de la glucemia los tiene el GLP 1 que actúa estimulando la biosíntesis de insulina a través de la promoción de su transcripción genética y su secreción glucosa dependiente. Asimismo produce inhibición de la secreción de glucagón a través de modulación de las células alfa pancreáticas de forma glucosa-dependiente. La capacidad de secreción de glucagón cuando los niveles de glucemia son bajos, se encuentra preservada.

Este mecanismo previene la aparición de hipoglucemias, aún cuando los niveles de GLP-1 sean altos.

La vida media de estos dos péptidos es corta (*1 a 2 minutos*) debido a la enzima dipeptidil peptidasa 4 (*DPP-4*) presente en el plasma sanguíneo, en concentraciones particularmente altas en el endotelio vascular, que ocasiona la ruptura de dos aminoácidos de su región amino terminal, interrumpiendo su función insulino-trópica. El efecto del GLP-1 y el GIP va mucho más allá de los efectos de control glucémico, implicando efectos gastrointestinales, cerebrales, cardíacos, hepáticos y musculares.

La ingestión de nutrientes como carbohidratos, proteínas y grasas produce liberación de GLP-1 y de GIP. Solamente la secreción de GLP-1 y GIP mediada por la absorción de carbohidratos produce secreción de insulina.

### Inhibidores de DPP-4

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (*DPP-4*)<sup>(28-37)</sup> potencian la liberación de insulina glucosa dependiente por parte de las células beta a través del bloqueo de la degradación de las incretinas endógenas, fundamentalmente GLP-1.

Son inhibidores potentes, selectivos y reversibles de la DPP-4, que mejoran el control glucémico al *amplificar la respuesta a la glucosa*.

Hasta el momento actual, han sido aprobadas por la FDA y la EMA las siguientes drogas de esta familia:

- Sitagliptina,
- Vildagliptina,
- Saxagliptina,
- Linagliptina y
- Alogliptina (*esta última no está disponible en Uruguay*).

La omarigliptina es un inhibidor de DPP-4 que se estudió en población japonesa, mostrando resultados similares a la sitagliptina, con la ventaja de que se administra una vez por semana.

Estas drogas tienen entre sí algunas diferencias farmacocinéticas por heterogeneidad estructural, que puede traducirse en diferentes propiedades farmacológicas.

Estas diferencias pueden ser significativas en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En el caso de la *Linagliptina*, no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática. El resto de las drogas de esta clase requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. Existe poca experiencia en pacientes añosos.

Los estudios de seguridad CV exigidos post mercado, dado que son drogas de aparición posterior a las disposiciones de la FDA de 2008, incluyen en la primera etapa:

- “*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptine versus standard of care in type 2 diabetes and acute coronary syndrome*” (*EXAMINE*),
- *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53)*,
- *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)* y
- *Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes Trial (VIVID)*.

En abril de 2015, el Comité Asesor en Drogas para tratamiento de enfermedades endocrinológicas y metabólicas de la FDA fue convocado para revisar los resultados de los estudios post comercialización de los inhibidores de DPP4 Saxagliptina (*SAVOR-TIMI 53*) y Alogliptina (*EXAMINE*) debido a que los resultados de eventos cardiovasculares adversos mayores no alcanzaban el intervalo de confianza (*CI*) establecido en las regulaciones. Motivó el agregado de advertencias de suspensión de cualquiera de estas dos drogas si el paciente desarrolla *insuficiencia cardíaca*. Estudios a más largo plazo están en marcha.

### Análogos de GLP-1

Este grupo de drogas, que se usa en forma inyectable, intenta copiar el efecto fisiológico de las incretinas endógenas.<sup>(10,38-44)</sup>

Pertencen a esta familia de drogas:

- Exenatide,
- Lixisenatide,
- Liraglutide,
- Dulaglutide,
- Semaglutide.

Del exenatide hay 2 versiones: la de acción corta y la de acción prolongada (*exenatide LAR*).

La terapia con análogos de GLP-1 puede usarse de *primera línea* con el beneficio de lograr mayor descenso de peso, mejores descensos de la HbA1c y de la presión arterial y menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas. En algunos de los estudios reseñados también se señala el efecto beneficioso en el descenso de la glucemia post prandial (*GPP*), que es más notorio con los compuestos de acción corta.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea y cefalea. Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes y son dosis dependiente.

Los incretinomiméticos se administran en forma parenteral (*inyectable*) y su frecuencia de administración puede ir desde 1 a 2 veces por día hasta 1 vez por semana.

El efecto buscado de retardar el vaciamiento gástrico, puede influir en la absorción de otros medicamentos como por ejemplo antibióticos y

anticonceptivos orales, por lo cual en el caso de los GLP-1 que se administran 2 veces por día, se recomienda tomar estos medicamentos 1 hora antes de la inyección del medicamento.

Los medicamentos de este grupo presentes en el mercado internacional (*aprobados por la FDA y/o la EMA*) son:

- Exenatide
- Liraglutide
- Lixisenatide
- Albiglutide
- Dulaglutide
- Semaglutide

### Exenatide

Comercializado internacionalmente como *Byetta*<sup>®</sup> y Exenatide de acción prolongada (*Bydureon*<sup>®</sup>), son incretino miméticos derivados del exendin 4; fueron estudiados comparativamente con metformina, sulfonilurea y metformina más sulfonilurea (*Grupo de estudios AMIGO*), comprobándose una significativa reducción de la HbA1c y de la glucemia en ayunas, así como un progresivo descenso de peso promedio entre 1,6 y 2,8 kilos a las 30 semanas.

El exenatide está aprobado como terapia complementaria a dieta y ejercicio o en combinación con glitazonas (pioglitazona), metformina o sulfonilurea. También se puede asociar a insulina glargina.

### Liraglutide

Comercializado internacionalmente como *Victoza*<sup>®</sup> por NovoNordisk, es un análogo de GLP-1 con un 97% de homología. Tiene un efecto más prolongado que el exenatide por presentar un ácido graso libre que aumenta la unión no covalente a

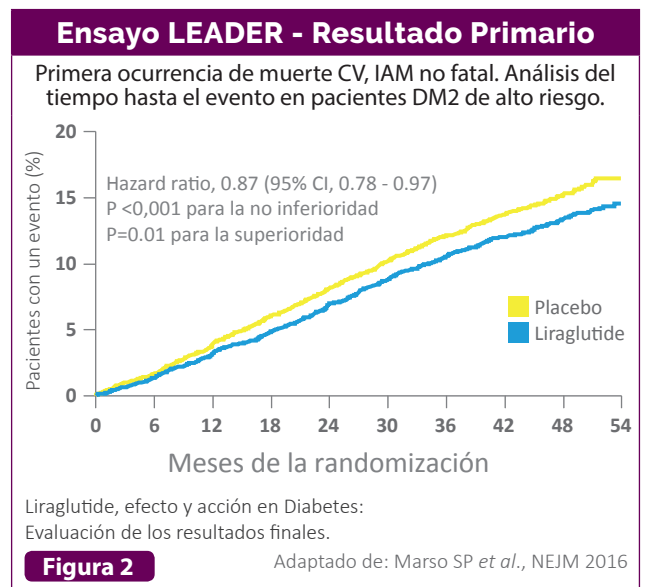
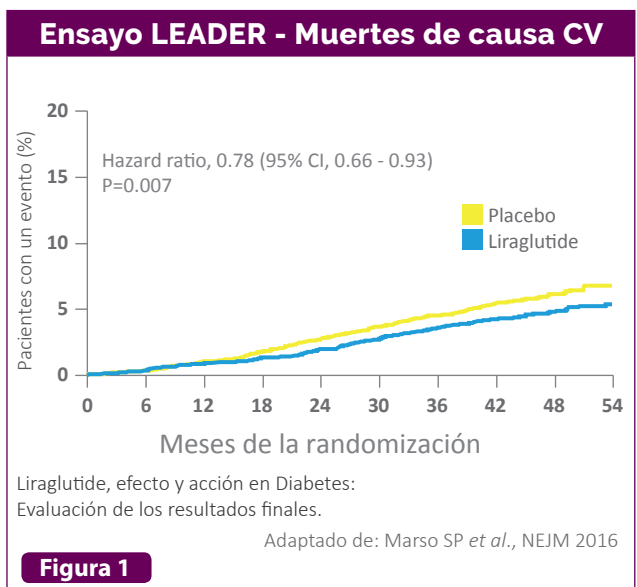
la albúmina, protegiéndolo de la degradación por la DPP-4.

Una única inyección diaria cubre las 24 horas y tiene una vida media de 13 horas, con un pico entre las 10 y 12 horas.

Por su efecto en el descenso de peso, ha sido aprobado también para el tratamiento de la *obesidad*. En el estudio LEADER de seguridad CV (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), participaron 9.340 personas con diabetes tipo 2 de edad igual o mayor de 50 años, con uno o más problemas CV coexistentes (*enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica*), enfermedad renal estadio III, insuficiencia cardíaca grado II o III, edad igual o mayor a 60 años y uno o más factores de riesgo CV y HbA1c igual o mayor a 7%.

El tiempo de seguimiento rondó los 3,8 años. Los eventos o resultados primarios adversos CV fueron 13 versus 14,9 en el grupo tratado versus el grupo placebo. El número de eventos por 100 pacientes/año fue de 3,4 vs 3,9, significativamente favorable a liraglutide. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un resultado CV primario a 3 años, fue de 66; para muerte por cualquier causa el NNT fue de 98.

A diferencia del estudio EMPA REG con empaglifozina (inhibidor de SGLT 2), los beneficios CV no fueron tan precoces, lo cual hace que se pueda plantear el enlentecimiento del proceso de aterosclerosis como la causa probable de los efectos beneficiosos y no efectos hemodinámicos como con empaglifozina (*Ver Figuras 1 y 2*).



### Lixisenatide

Comercializado internacionalmente como Lyxumia® por Sanofi, es un incretino mimético derivado del exendin 4, con vida media de 1.5 a 4.5 horas pero vida media fisiológica de 24 horas.

Los estudios de fase III mostraron beneficio en el control metabólico en monoterapia y en asociación con otros antidiabéticos orales e insulinas en pacientes diabéticos tipo 2 (Grupo de estudios GetGoal con más de 5000 pacientes).

En resumen el grupo de estudios Get Goal demostró descenso significativos de HbA1C (-0.73% a -0.92%), GPP (-81.1 mg/dl a -143,2 mg/dl) y peso (-1.76 kg a -2,9 kg) con riesgo bajo de hipoglucemias. Además se apreció, en los estudios en combinación con insulina basal, descenso adicional de HbA1c (-0.71% a -0.77%) posterior a la titulación de la insulina basal y cambios variables de peso (-1,8 kg a -0,28 kg).

El estudio *ELIXA (Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome)*: mostró no inferioridad. La población incluida en este estudio fue de mayor riesgo CV que en el estudio LEADER dado el criterio de inclusión.

### Albiglutide

Comercializado internacionalmente como Tanzeum®, es un agonista de receptores GLP 1 aprobado para su uso como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en personas con DM 2.

Está compuesto por dos copias GLP 1 modificadas de forma recombinante unido a albúmina humana. Tiene una vida media de cinco días, por lo cual se indica una vez por semana y se administra en forma subcutánea. Los estudios clínicos incluyen los del grupo Harmony, involucrando 5000 pacientes con DM 2.

### Dulaglutide

Comercializado internacionalmente como Trulicity®, es también un agonista de receptores GLP 1 aprobado para el uso como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en personas con DM 2. Se administra en forma subcutánea una vez por semana.

### Semaglutide

Comercializado internacionalmente por Novo Nordisk, es un análogo de GLP1 cuyo primer estudio se publicó recientemente. Se administra también en forma subcutánea y una vez por semana. El estudio de pre aprobación (*Preapproval Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes, SUSTAIN 6*) destinado a demostrar no inferioridad comparada con placebo en términos

de seguridad CV, incluyó 3297 personas con DM2, de 230 centros en 20 países.

La edad promedio fue 65 años, el tiempo promedio de diagnóstico fue 13,9 años y la Hb A1c al inicio promedio de 8,7%. El 60% presentaba historia de enfermedad cardiovascular (ECV) y el 93% historia de hipertensión arterial (HTA). La duración del estudio fue de 104 semanas. El grupo de tratamiento recibió 0,5 o 1,0 mg de semaglutide sub cutáneo.

Demostró 25% de disminución de eventos CV adversos mayores (MACE) a 2 años, 39% de disminución de ACV no fatal, y 26% de IAM no fatal. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir un evento en 2 años, fue de 45. Este es entonces un nuevo estudio que muestra beneficios macrovasculares.

Cabe señalar que desde el punto de vista de las complicaciones microvasculares los pacientes que recibieron la droga tuvieron riesgo más bajo de empeoramiento de la nefropatía, pero aumento del riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética (hemorragia del vítreo, ceguera o necesidad de tratamiento del vítreo o fotocoagulación). Se produjeron descensos significativos y sostenidos de la HbA1c, con similar incidencia de hipoglucemias que con placebo.

### Inhibidores de SGLT 2 o Glifozinas

En los últimos 10 años, la investigación de los diversos circuitos biológicos involucrados en el mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa, ha llevado a que se descubra en profundidad el rol del riñón.

La intervención del riñón se produce a través de tres importantes mecanismos fisiopatológicos:

- producción endógena de glucosa,
- utilización de la glucosa como fuente de energía para satisfacer sus propias demandas y
- filtración y posterior reabsorción de la totalidad de la glucosa filtrada.

Luego del ayuno nocturno, aproximadamente el 80% de la producción endógena de glucosa circulante proviene del hígado y el 20% restante, del riñón.

En las personas con DM2, los riñones producen glucosa en exceso durante la noche; si consideramos que también el hígado libera exceso de glucosa en las horas de sueño, el aumento de la glucemia en ayunas se potencia al sumarse ambos efectos.

También se conoce que el umbral para la reabsorción de la glucosa en el túbulo renal, así como la cantidad máxima que se reabsorbe, están aumentados en las personas con diabetes.



Es así que el riñón contribuye a la hiperglucemia tanto por sobreproducción de glucosa, como por aumento de su reabsorción tubular. No se suprimen estos mecanismos aún en presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia (*como sí ocurre en personas no diabéticas*). El riñón es insulino resistente igual que el hígado en estos pacientes.

Los **transportadores de glucosa SGLT 2 y SGLT 1** (*cotransportadores de sodio y glucosa*), localizados en el túbulo renal proximal, son responsables de la reabsorción de prácticamente el 100% del total de la glucosa filtrada.

En promedio, alrededor de 180 gramos de glucosa son filtrados cada día por el riñón.

En las personas con tolerancia normal a la glucosa, la totalidad de la misma filtrada es reabsorbida por el riñón, por lo cual no aparece glucosa en la orina. El transportador SGLT 2, localizado en la porción proximal del túbulo renal, produce la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada, mientras que el transportador SGLT 1, localizado en los segmentos más distales del túbulo proximal, se encarga de la reabsorción del 10% restante de la carga de glucosa filtrada.

Numerosos estudios han puesto en evidencia que los transportadores SGLT 2 están aumentados tanto en número como en actividad en las personas con diabetes tipo 2.

Las consecuencias fisiopatológicas de estas alteraciones son:

- Aumento de la capacidad máxima de reabsorción de glucosa a nivel renal
- Aumento del umbral glucémico a partir del cual aparece glucosa en la orina

Se ha observado que cuanto más alta la Hb A1c del paciente diabético, más alto el umbral glucémico para producir eliminación urinaria de glucosa.

Estas alteraciones fisiopatológicas contribuyen al mantenimiento de la hiperglucemia en las personas con diabetes tipo 2.

El conocimiento de estos mecanismos alterados, ha llevado a la investigación de drogas que tengan como objetivo la inhibición de la actividad de estos transportadores SGLT.

La inhibición de estos transportadores, aumenta la eliminación urinaria de glucosa (*efecto glucosúrico*) favoreciendo entonces el descenso de la concentración plasmática de glucosa tanto en el período de ayuno como en el post prandial.

Así se mejora el control glucémico, desciende la Hb A1c y consecuentemente mejora la sensibilidad a la insulina al disminuir la insulino resistencia generada por la hiperglucemia crónica. Producen disminución de la Hb A1c similar a metformina, pioglitazona y agonistas de GLP1 (0,7 a 1%).

### Estudio EMPA-REG Como explicar los efectos cardioprotectores de la empaglifozina

- Se descarta el beneficio por mejoría del control glucémico.
- **Teoría del cambio de sustrato** (*Discutida*)
- Persistencia de leve hipercetonemia.
- Utilización del ácido beta hidroxibutírico por parte del corazón que lo oxida a AAGG.
- Este mecanismo llevaría a una mayor eficiencia en el consumo de O<sub>2</sub> a nivel mitocondrial.
- La hemoconcentración estimula la liberación de O<sub>2</sub> en los tejidos.
- Se suman el aumento de la diuresis y la reducción de la PA.

Ferrannini E, et al. *Diabetes Care*. 2016 Jun 11. [Epub ahead of print]

#### Cuadro 3

La potencia es mayor que la de los inhibidores de DPP4. En relación con las sulfonilureas (SU), éstas producen en general descensos más rápidos a los tres meses en comparación con esta nueva familia de drogas. Sin embargo, a los seis meses de tratamiento con SU, se inicia un progresivo aumento de la Hb A1c.

Consecuentemente, al final del primer año de tratamiento, los resultados son comparables entre las SU y los inhibidores de SGLT 2. En cuanto a la durabilidad del efecto, es mayor con los inhibidores de SGLT 2.

### Estudio EMPA - REG Criterios de inclusión y exclusión

#### • CRITERIOS de INCLUSIÓN

- Adultos con DM 2
- IMC  $\leq 45 \text{ kg/m}^2$
- HbA1c 7-10%\*
- Enfermedad CV establecida
  - IAM previo, enfermedad coronaria arterial, stroke, angina inestable o enfermedad obstructiva crónica periférica.

#### • CRITERIO FUNDAMENTAL DE EXCLUSIÓN

- FGC  $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (MDER)

IMC, índice de masa corporal;

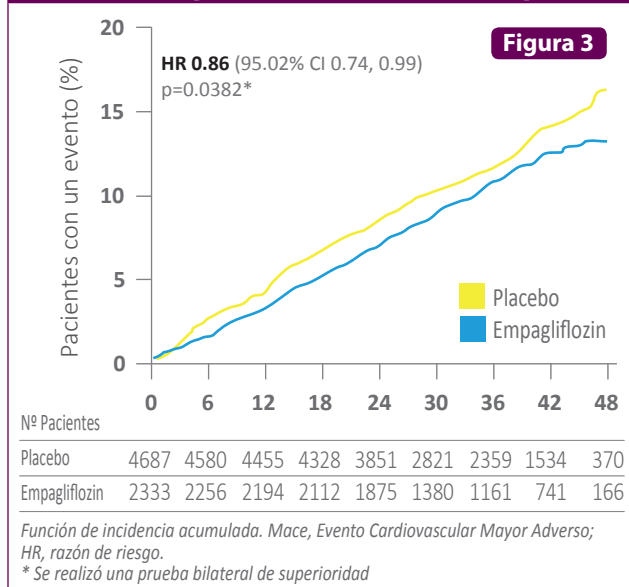
eGFR, tasa de filtración glomerular estimada;

MDER, Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal.

\* Sin terapia de reducción de la glucosa durante  $\geq 12$  semanas antes de la asignación al azar o sin cambio en la dosis durante  $\geq 12$  semanas antes de la asignación al azar o, en el caso de la insulina, sin cambios de  $>10\%$  en comparación con la dosis en la asignación al azar.

#### Cuadro 4

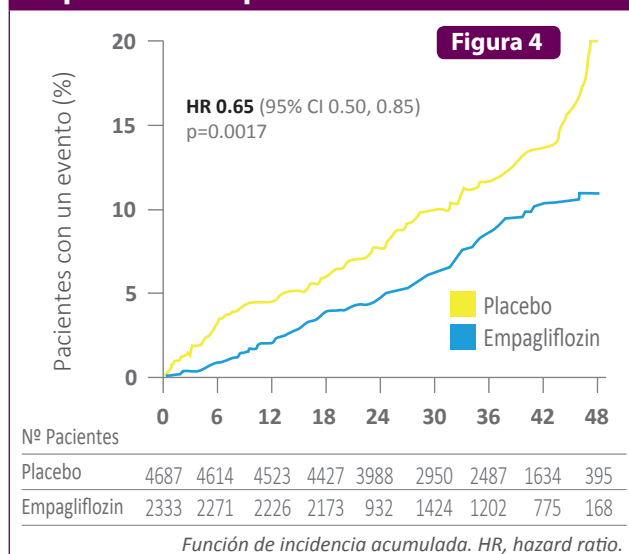
**Estudio EMPA-REG  
Resultados primarios - MACE de 3 puntos**



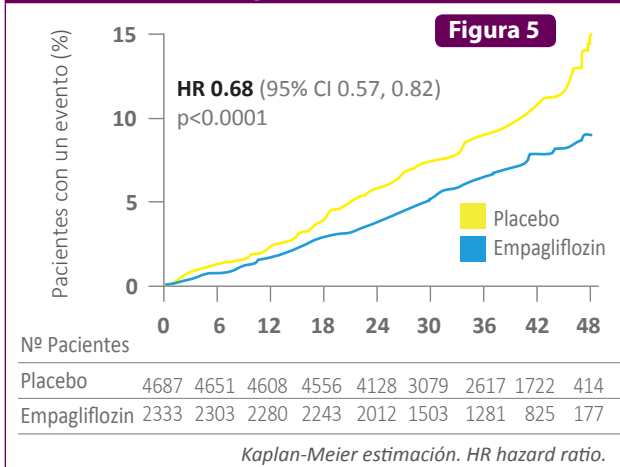
Otra ventaja a destacar de estas nuevas drogas, es que tienen un bajo riesgo de hipoglucemia.

Se produce una reducción del peso corporal que se relaciona con la pérdida de agua y sal en relación con su efecto de diuresis osmótica, al que se agrega la pérdida calórica por la glucosuria. El descenso de peso en promedio es de 2 a 3 kilos, dependiendo del peso inicial y variando en cada individuo. La pérdida de peso es más evidente durante los tres primeros meses y en particular durante la primera semana en relación con la pérdida de agua y sal; luego el descenso ponderal se va estabilizando

**Estudio EMPA-REG  
Hospitalización por insuficiencia cardíaca**



**Estudio EMPA-REG  
Mortalidad por todas las causas**



permaneciendo sin cambios sustantivos a partir de los 6 a 12 meses de tratamiento. Presentan bajo riesgo de hipoglucemia.

Actualmente se cuenta con tres medicamentos de este grupo aprobados por la FDA.

- Canaglifozina
- Dapaglifozina
- Empaglifozina (*Jardiance*®)

En Japón está disponible la *Ipraglifozina* que podría usarse en pacientes con enfermedad renal crónica leve. Hay otras glifozinas en desarrollo.

Vamos a referirnos sólo a la Empaglifozina, dado los sorprendentes hallazgos en el estudio Empa-reg.

**Empaglifozina**

El estudio EMPA-REG destinado a evaluar la seguridad cardiovascular, incluyó 7.020 pacientes con diabetes y ECV establecida que fueron asignados para recibir 10 o 25 mg de Empaglifozina o placebo una vez por día agregado al tratamiento estandar (incluyendo tratamiento de la diabetes, HTA y dislipemia) (Ver Cuadros 3 y 4).

Los resultados mostraron una diferencia significativa a favor de los pacientes tratados con cualquiera

**Estudio EMPA-REG  
Consideraciones terapéuticas**

Empaglifozina, como fue usada en este estudio, por 3 años, en 1000 pacientes con DM2, con alto riesgo CV resultó en:

- 25 vidas salvadas (82 vs 57 muertes) - 22 muertes menos de causa CV (59 vs 37)
- 14 hospitalizaciones menos por IC (42 vs 28)
- 53 infecciones genitales adicionales (22 vs 75)

**Cuadro 5**

de las dosis de empaglifozina con una *reducción de 14% en el desenlace* o resultado primario combinado (*muerte de causa CV, IAM no fatal o ACV no fatal*) con un seguimiento de 3,1 años (Ver Figuras 3, 4, 5).

Esta diferencia fue determinada principalmente por una reducción de 38% del riesgo relativo de muerte de causa CV. Se acompañó de una reducción de 35% en las hospitalizaciones por Insuficiencia cardíaca (IC), pero no se redujo el riesgo de IAM o ACV no fatales.

Llamativamente la diferencia a favor de empaglifozina apareció muy precozmente, sugiriendo que el beneficio no se relaciona a cambios en el proceso de aterosclerosis, o mejoría del control de la PA o de la glucemia, sino a cambios de naturaleza hemodinámica y fisiológica vinculadas a la utilización del oxígeno a nivel celular (Ver Cuadro 5).

Este estudio es el primero de los estudios de seguridad CV en mostrar beneficios en población de alto riesgo.

No se sabe si este es un efecto de clase, o sólo de la empaglifozina.

**Estudio EMPA-REG  
Efectos sobre el riñón**

Grupo de Estudio	Incidencia Empeoramiento de la Nefropatía N/n
Empaglifozina	525/4124 (12,7%)
Placebo	388/2061 (18,8%)

**Reducción del riesgo significativa de 39%**

Grupo de Estudio	Progresión a Macroproteinuria
Empaglifozina	459/4091 (11,2%)
Placebo	330/2033 (16,2%)

**Reducción significativa de 38%**

Wanner C, et al. *N Engl J Med*. 2016 Jun 14. [Epub ahead of print]

**Cuadro 6**

**Bibliografía**

- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes fact sheet: National estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2011;2011.
- Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013; 2013:653789. Doi: 10.1155/2013/653789.
- ACCORD Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9):818-28.
- ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2):129-39.
- Niessen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of Myocardial Infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2457-71.
- Food and Drug Administration (FDA); Guidance for Industry; Diabetes Mellitus. Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to treat Type 2 Diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
- Galloway JA et al, Biosynthetic Human Proinsulin: Review of Chemistry, in Vitro and in Vivo Receptor Binding, Animal and Human Pharmacology Studies, and Clinical Trial Experience. *Diabetes Care* 1992;15:666-692.
- Nissen SE, Wolski K, Topol EJ (2005). "Effect of mirtazapine on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 294 (20): 2581-6. doi:10.1001/jama.294.20.joc50147. PMID 16239637.
- Miranda N, García V. Incretinas: Beneficios de una terapia innovadora. *Tratamiento de la Diabetes tipo 2. Opción Médica*; abril 2016 59:20-27.
- Serra, M del P. Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. *Rev Urug de Cardiol* 2016;31:522-546.
- García V. El circuito de las incretinas y su rol en el metabolismo de la glucosa. *Tendencias en Medicina*. Mayo 2012; 40/1:31-41.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Diabetes Prospective Study (UKPDS) Group. JAMA*. 1999;281:2005-12.
- Boussageon R, Supperl, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9(4):e1001204.
- Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170(21):1892-9.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(12):2244-8.
- Seltzer HS. A Summary of criticism of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972;21:976-979.
- Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH, Heine T, Jakob H, Heusch G, Peters J. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:453-62.
- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:950-6.
- Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(6):479-84.
- Monami M, et al. Sulfonylureas and CV Risk. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15:938-953.
- Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:950-6.

En relación a lo microvascular, mostró beneficios en nefropatía (Ver Cuadro 6).

Los estudios con Dapagliflozina (*DECLARE TIMI58: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events Thrombolysis In Myocardial Infarction 58*) y el CANVAS (*Cagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) están en marcha y deberemos aguardar los resultados para sacar conclusiones definitivas.

### Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente son las infecciones genitourinarias, en particular las de origen micótico (*vaginitis y balanitis*).

Recientemente se han reportado casos de cetoacidosis sin hiperglucemia en pacientes en tratamiento con estas drogas en ambos tipos de diabetes, si bien el uso en DM1 no está aprobado.

Las hipótesis planteadas en torno a las posibles causas de esta complicación son:

- 1) reducción en la dosis de insulina al asociar gliflozina, con el fin de evitar hipoglucemia,

- 2) la dosis más baja de insulina sería insuficiente para suprimir la lipólisis y la cetogénesis,
- 3) los inhibidores de SGLT2 promueven la secreción de glucagón,
- 4) los transportadores SGLT disminuyen la excreción urinaria de cuerpos cetónicos; la disminución en el aclaramiento de cuerpos cetónicos también podría aumentar los niveles de acetona en el cuerpo,
- 5) probable deshidratación por contracción del volumen en relación con el aumento de la diuresis.

Se desprende de estos hallazgos la necesidad de ser cautos en la indicación de esta nueva familia de drogas, considerando los usos aprobados y siempre atentos a las nuevas evidencias científicas que aparezcan en la medida que se adquiera más experiencia en su manejo.

**Recibido:** 07/04/2017

**Aprobado:** 10/05/2017

## Bibliografía

23. Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide: a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004;22(6):389-411.
24. Kumar R, Kerins DM, Walther, T. Cardiovascular safety of antidiabetic drugs. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy* (2016)2:32-43.
25. Komola Azimova, BS, Zinnia San Juan et al. Cardiovascular Safety Profile of Currently Available Diabetes Drugs. *Ochsner J*.2014 Winter; 14(4):616-632.
26. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493):1279-89.
27. Ntaios G, Kent T. Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial of Pioglitazone. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.013230>.
28. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14):1327-35.
29. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14):1317-26.
30. Bethel M, Green J, Califf R, Holman RR. Rationale and design of the trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (TECOS). *Diabetes* 2009;58 (Suppl 1):A639.
31. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardiovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(6):485-94.
32. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashovich V, Shao Q, Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17,000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015. doi:10.1111/dom.12548 [Epub ahead of print].
33. Hong AR, Lee J, Ku EJ, Hwangbo Y, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Jang HC, Lim S. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109:141-8.
34. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10(4):289-301.
35. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(1):7-18.
36. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012; 29(1):14-25.
37. United States. National Institute of Health. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with Type 2 diabetes mellitus (CARMELINA). [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01897532](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532>. [Consulta: 31 de marzo 2017].
38. Rydén L, Shahim B, Mellbin L. Clinical implications of cardiovascular outcome trials in Type 2 diabetes: from DCCT to EMPA-REG. *Clin Ther* 2016; 38(6):1279-87.
39. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015; 36(34):2288-96.
40. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12(2):90-100.
41. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(5):457-66.
42. Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5):411-9.
43. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:102.
44. United States. National Institute of Health. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). [ClinicalTrials.gov identifier: NCT01730534](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>. [Consulta 31 de marzo 2017].