

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS CARDIOPROTECTORES DE LA
METFORMINA Vs LOS ISGLT2 EN PACIENTES ADULTOS CON
DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, UNA REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

DANIEL LLANOS ECHEVERRY

BRIGITTE GARCÍA GARCÍA

SINDY GONZÁLEZ VERGARA

PAULA NEGRETE MONTIEL

ADA LIZ RODRÍGUEZ ORDOSGOITIA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO GENERAL

ASESORES

LUZ MARINA PADILLA

DAGOBERTO SERPA

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINÚM SECCIONAL

CARTAGENA

FACULTAD DE MEDICINA

CARTAGENA- BOLÍVAR

2018

Con mucha gratitud a todas
Las personas que contribuyeron a hacer
Esta investigación, especialmente a Dios,
Nuestras familias, asesores y alma mater
Por brindarnos un espacio que ha contribuido
De manera excepcional en nuestra
Formación profesional e integral

RESUMEN:

Introducción: La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno de origen multifactorial, heterogéneo y de gran prevalencia a nivel mundial. Las enfermedades cardiovasculares en este tipo de patología son frecuentes y de aparición temprana, además suelen presentarse con síntomas y signos atípicos. Igualmente, se ha demostrado que la hiperglucemia es un importante factor de riesgo para las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas. Así, en la siguiente revisión se exponen dos grupos de fármacos: Metformina Vs ISGLT2 y algunas consideraciones relacionadas con el impacto cardiovascular de dichos medicamentos frente a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Palabras claves: SGLT2, Metformina, Diabetes, Cardiovascular, Factor de riesgo, mortalidad

Materiales y métodos: Cinco revisores independientes realizaron la búsqueda en distintas bases de datos, utilizando los siguientes términos: Metformina, Metformina y enfermedad cardiovascular, metformina y respuesta inflamatoria, Metformina e hiperlipidemia, biguanidas, Diabetes Mellitus y obesidad. Se seleccionaron artículos desde el año 2013, de los cuales se incluyeron 100 y de estos se descartaron 57.

Conclusión: El manejo de la hiperglucemia con fármacos como la Metformina e ISGLT2 en DM2 ha mostrado reducción del riesgo cardiovascular a través del control de diversos factores de riesgo, sin embargo, no hay un estudio concreto que determine qué grupo de medicamentos es más efectivo en cuanto al impacto

cardiovascular, por eso deben continuarse realizando otros estudios clínicos aleatorizados de mayor complejidad.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a multifactorial disorder, heterogeneous origin and high prevalence worldwide. Cardiovascular disease in this type of pathology are frequent and early onset, also often present with symptoms and atypical signs. It has also been shown that hyperglycemia is a major risk factor for microangiopathy and macrovascular complications. Metformin Vs ISGLT2 and considerations related cardiovascular impact of these medications versus patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Thus, in the following two groups of drugs are discussed.

Keywords: SGLT2, Metformin, Diabetes, Cardiovascular risk factor mortality.

MATERIALS AND methods: 5 independent reviewers performed search at various databases, using the following terms: Metformin, Metformin and cardiovascular disease, metformin and inflammatory response, Metformin and hyperlipidemia, biguanides, Diabetes Mellitus and obesity articles were selected since 2013, of which 100 were included and these were discarded 57

CONCLUSION: The management of hyperglycemia with drugs such as Metformin and ISGLT2 in DM2 has shown a reduction in cardiovascular risk through the control of various risk factors, however there is no specific study to determine which group of drugs is most effective in terms of impact cardiovascular disease that is why other more complex randomized clinical trials should continue.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus (DM) es un trastorno de origen multifactorial, heterogéneo y de gran prevalencia a nivel mundial. El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en el 2017, lo que implica un aumento de prevalencia mundial en adultos mayores de 18 años del 4,7% al 8,5%, aumentando con mayor rapidez en los países de ingresos medianos y bajos¹, las complicaciones crónicas que comporta esta enfermedad aumenta el riesgo de la patología cardiovascular ubicándola incluso como un equivalente de riesgo cardiovascular ya que el proceso aterosclerótico se acelera en la hiperglucemia y la insulinoresistencia (IR). Además, la disfunción endotelial y las moléculas de adhesión han sido factores desconocidos hasta hace pocos años, y que parecen desempeñar un papel significativo en el binomio hiperglucemia/aterosclerosis. De hecho, parece claro que la inflamación es un factor importante en la obesidad, síndrome metabólico y la diabetes misma, no solo contribuyendo a producir estos trastornos sino también siendo un vínculo entre ellos²

De manera análoga, la enfermedad cardiovascular (CV) es la principal causa de mortalidad en el mundo, así también es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), siendo la determinante en más del 70% de los casos³, por ende, es de gran importancia conocer los diferentes medicamentos que se encuentran disponible para el tratamiento de dicha enfermedad, y el impacto que estos generan a nivel CV. Para el tratamiento de la DM se han desarrollado múltiples fármacos antidiabéticos durante muchos años, pero su eficacia a nivel CV no había estado bien establecida; en los últimos años

se han incluido nuevos fármacos dentro de los cuales solo dos han demostrado superioridad en cuanto a protección cardiovascular: La liraglutida y empagliflozina, que pertenecen, respectivamente, a los grupos agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1) e Inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo dos (ISGLT-2).⁴

Por otra parte, es importante en el tratamiento estándar lograr un adecuado control glucémico, es por eso que la Metformina es el tratamiento farmacológico de primera elección en pacientes con DM2, en combinación con la terapia nutricional y el incremento de la actividad física⁵. Actualmente, las guías ADA 2018 indican utilizar dual o triple terapia cuando no se logra alcanzar o mantener los objetivos terapéuticos con Metformina. Aunque existen opciones farmacológicas de eficacia similar, estas presentan ciertas limitaciones como: riesgo de hipoglucemia, incremento de peso, edemas, efectos gastrointestinales, y/o contraindicaciones específicas⁶.

Los ISGLT2 han demostrado una reducción significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) y de la morbimortalidad CV⁷ Dato de importancia debido a que los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares (ECV).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus tipo 2 en adultos es una entidad que constituye un problema de Salud Pública en ascenso en el mundo, Latinoamérica y en Colombia, como ha planteado la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).⁸

La diabetes mellitus además, es una enfermedad de gran importancia a nivel de salud pública en todo el mundo, por ser una de las enfermedades no transmisibles más frecuentes, y por la severidad y diversidad de sus complicaciones crónicas, incluidas la de origen cardiovascular; según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) de 2017, existen 415 millones de diabéticos en el mundo, de los cuales 290 millones se estima que fallecerán por causa cardiovascular⁹.

Es primordial, mencionar que los médicos desconocen que existen fármacos para el tratamiento de la DM2 que pueden disminuir el riesgo de ECV, dentro de dicha patología las más frecuentes son: Muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM) o IC¹⁰.

En razón a lo expuesto, la investigación propuesta busca dar respuesta a la siguiente pregunta ¿Cuál es el efecto cardioprotector de la Metformina Vs los ISGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

OBJETIVO GENERAL

Comparar los efectos cardioprotectores de la Metformina vs ISGLT2 en pacientes con DM2

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer cuál es el medicamento con mejores efectos cardioprotectores, de acuerdo a la literatura.
- Comparar los efectos cardioprotectores de la Metformina vs los ISGLT2 en pacientes con DM2, con respecto a las variables HBa1C, peso corporal, hipoglucemia, tensión arterial, insuficiencia cardiaca , a través de la revisión bibliográfica de revistas indexadas, bases de datos, artículos científicos.
- Analizar la eficacia y seguridad cardioprotectora de la Metformina vs ISGLT2, teniendo en cuenta las variables HBa1C, peso corporal, hipoglicemia, tensión arterial, insuficiencia cardiaca, de acuerdo a los estudios encontrados.

MATERIALES Y MÉTODOS

5 revisores independientemente, realizaron la búsqueda en distintas bases de datos en idioma inglés y español: ScienceDirect, Clinicalkey, Pubmed, Elsevier, Scopus, Scielo y fuentes terciarias como Google académico, revista colombiana de cardiología y la revista española de cardiología utilizando los siguientes términos: Metformina, Metformina y enfermedad cardiovascular, metformina y respuesta inflamatoria, Metformina e hiperlipidemia, biguanidas, Diabetes Mellitus y obesidad; a su vez se revisaron de las guías endocrinológicas actualizadas: Asociación colombiana de Diabetes, Asociación Americana de Diabetes (ADA), American Heart Association (AHA), Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) los efectos cardioprotectores de los ISGLT2, su mecanismo de acción, seleccionando los artículos de los últimos cinco años y otros previos relevantes, como revisiones de tema o trabajos originales. La búsqueda se realizó el 01 de noviembre de 2018. De acuerdo a lo anterior, se seleccionaron las publicaciones que se consideraron más sobresalientes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de 100 artículos de interés y una vez obtenidos y analizados, se organizaron y se descartaron 58 artículos que no fueron considerados útiles para realizar la comparación entre los efectos cardioprotectores de la metformina vs ISGLT2 esenciales en DM2.

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica

Criterios de inclusión: Artículos de los últimos 5 años, idioma inglés y español, artículos con población adulta, artículos científicos relacionados con el impacto cardiovascular teniendo en cuenta las siguientes variables: Pérdida de peso, presión arterial, hipoglucemia, insuficiencia cardíaca, HbA1C

Criterios de Exclusión: Artículos de población pediátrica, artículos mayores a 5 años, artículos que no incluyen las variables bajo estudio.

MARCO TEÓRICO

METFORMINA

Es un antihiper glucemiante de primera línea para el manejo de la DM2 y debido a su potencia, costo y seguridad cardiovascular es la única Biguanida actualmente aceptada.

Tiene diferentes mecanismos de acción y entre las acciones que producen se destacan las siguientes: Disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y la grasa, inhibe la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. A nivel subcelular, las biguanidas se fijan a la membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte. Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la metformina aumenta la translocación de transportadores GLUT4 desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control y con DM2 provoca aumento de la expresión del gen de transportador GLUT1. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y posprandial. Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en

diabéticos con valores aumentados de VLDL. En cuanto a los efectos cardioprotectores de la Metformina, se usa como monoterapia y puede disminuir la HbA1C en promedio en un 1,5%. Proporciona, además, mejoría de los factores de riesgo cardiovasculares, debido a las acciones favorables que ejerce en el perfil lipídico y la coagulación¹¹.

Adicionalmente, el efecto que produce la metformina en el peso es un aspecto importante del perfil terapéutico global de este fármaco para todos los pacientes con diabetes mellitus en todos los estadios de la enfermedad, porque, a diferencia de las sulfonilureas y la insulina, la metformina no incrementa el peso corporal¹². Se ha observado también, un efecto en la reducción de la grasa corporal total y de la grasa visceral; este efecto podría relacionarse con las diferentes funciones que este medicamento ha mostrado en el sistema cardiovascular. Por ejemplo, la evidencia experimental sugiere que la metformina reduce la lesión por isquemia-reperfusión¹³. Del mismo modo, el tratamiento con este fármaco mejora la función cardíaca, preservando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reduciendo el tamaño del infarto posterior a un bloqueo arterial.

Así mismo, los efectos cardioprotectores adicionales podrían relacionarse con las acciones de la metformina en el metabolismo de los lípidos: Se ha comprobado que puede disminuirse 10 a 20% de las concentraciones de triglicéridos por acción en la síntesis hepática de lipoproteínas VLDL y por esta razón tener una proporción menor de 5 a 10% del colesterol total circulante, disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, del factor de Von-Willebrand, así como de la adhesión y de la agregación plaquetaria, incremento de la fibrinólisis y la

vasodilatación del endotelio vascular¹⁴. Los efectos mencionados confieren un puesto de importancia superlativa a la metformina para su administración en la prevención y el tratamiento de los eventos isquémicos cardiovasculares¹⁵.

Por otra parte, en un estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) se evidenció que la metformina produce una reducción del riesgo CV en el cual se evaluó un subgrupo de pacientes obesos, 342 recibieron metformina y 951 insulina o sulfonilureas, se encontró una disminución importante del riesgo de un infarto agudo al miocardio (IAM), un 42% de reducción en la mortalidad relacionada a diabetes ($p = 0,017$) en el grupo que utilizó metformina en comparación con el grupo de pacientes que recibieron insulina o sulfonilureas¹⁶.

Uno de los datos más relevantes es que el efecto antiaterosclerótico de metformina se mantiene sostenidamente por casi 20 años. Además, un seguimiento a 10 años del estudio (sin intervención) mostró una reducción de 21% en cualquier punto final relacionado con diabetes ($p = 0,01$), un 33% de reducción en infartos de miocardio ($p = 0,005$) y un 27% de reducción en la mortalidad por todas las causas ($p = 0,002$)¹⁷.

Sin embargo, el problema con sacar conclusiones con base en estos datos del UKPDS es el poco número de pacientes con metformina y algunas fallas metodológicas que se le han señalado. Por otro lado, el estudio de Kooy A, es un estudio randomizado, controlado, con 390 pacientes, comparando metformina vs insulina, en un seguimiento de 4.3 años, también se encontró una disminución del 39% de los eventos macrovasculares en los pacientes que utilizaban metformina. Además, el estudio ADVANCE¹⁰, el cual tuvo un seguimiento de más de 5 años

con pacientes de alto riesgo cardiovascular, el aporte más significativo fue que los pacientes que utilizaron metformina no presentaron ninguna disminución en el número de eventos CV.

Basado en lo anterior, es así como distintas sociedades favorecen el uso de un fármaco antidiabético como la metformina, que además de intervenir la glucemia, logra impactar sobre las comorbilidades, principalmente la cardiaca, pero, disminuyendo el riesgo de hipoglucemia, la cual conlleva a aumento en morbilidad y mortalidad, es así, como la metformina prescrita en aproximadamente el 80% de los pacientes con DM2, es el fármaco con mayor recomendación por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en su guía 2018, estimándose que el número de personas a nivel mundial que reciben metformina es de más de 120 millones por año²⁰.

ISGLT2

Durante siglos, el riñón se ha considerado principalmente un órgano de eliminación y un regulador de la sal y del equilibrio iónico. Desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa de dos formas: 1) la gluconeogénesis, 2) la filtración glomerular y la reabsorción de la glucosa en los túbulos contorneados proximales. Los glomérulos de un adulto sano filtran aproximadamente 180 g de glucosa cada día, el 90% de ella se reabsorbe por la alta capacidad del transportador SGLT2 en el segmento contorneado del túbulo proximal, y el 10% restante se reabsorbe por el transportador SGLT1 en el segmento recto del túbulo proximal descendente; en la DM se encuentra incrementada la expresión y actividad del SGLT2²¹.

Por lo anterior, en la actualidad se ha dispuesto de un nuevo grupo de fármacos, como son los ISGLT2 y que está replanteando las estrategias terapéuticas para el manejo de los pacientes con diabetes. Este tipo de medicamentos, según la ALAD tienen como efecto central una acción glucosúrica y logran revertir el efecto deletéreo del aumento de la reabsorción tubular de glucosa en el paciente diabético y la mayor hiperglucemia resultante. La eliminación de glucosa por vía urinaria favorece una disminución de la glucemia que se traduce en una reducción de HbA1c promedio de 0.8%, comparable con otros de los fármacos utilizados en la actualidad, como lo han demostrado estudios con una hemoglobina glucosilada (HbA1c) inicial < a 8%. Si se parte de una HbA1c más elevada se pueden tener reducciones mayores. Por tener un mecanismo de acción totalmente diferente a los fármacos actuales, pueden ser utilizados como monoterapia o en combinación con cualquier medicamento oral o parenteral incluyendo las diferentes tipos de insulina o sus análogos. Esta sinergia terapéutica, logra un mayor porcentaje de pacientes en metas de control glucémico. Además de los efectos glucémicos, ISGLT2 a diferencia de la metformina tienen como efectos complementarios reducción de peso y de presión arterial que le da una gran ventaja adicional, debido a la elevada prevalencia de sobrepeso, obesidad e hipertensión entre los pacientes con diabetes. El control integral del paciente, incluyendo los demás componentes del síndrome metabólico que puede tener nos puede reducir el riesgo potencial de complicaciones micro y macrovasculares ²²

La florizina es un compuesto aislado por primera vez en 1835 a partir de la raíz del manzano, inicialmente se propuso como tratamiento contra diversas

enfermedades infecciosas. Años después, se observó que los pacientes a los que se les administraba florizina tenían glucosuria. Entre los años 1970 y 1990 se descubrió que la glucosuria causada por la florizina se debía a la inhibición del transportador SGLT2, entonces se inició el estudio de esta molécula como posible tratamiento contra la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la florizina no sólo inhibe al transportador SGLT2, también tiene efecto en el tipo 1, que se encuentra en pocas cantidades a nivel renal, debido a esto se buscaron moléculas análogas a la florizina con selectividad de acción en los receptores del transportador SGLT2 y algunas comenzaron a estudiarse en poblaciones de sujetos sanos para averiguar su efecto en las cifras de glucosa y en la glucosuria.²³

Actualmente, se han desarrollado fármacos análogos de florizina que son selectivos para SGLT2 y con una mejor absorción intestinal: Dapaglifozina, Empaglifozina y canaglifozina que se encuentra aún en ensayos clínicos fase III. El más desarrollado es dapaglifozina, este se absorbe rápidamente después de la administración oral en pacientes con DM2, logró demostrar que la glucosuria es dosis-dependiente.²⁴

Con respecto al aclaramiento renal de dapaglifozina es mínimo (3-6 ml/min) y su excreción renal es baja (menos de 2,5% en orina de 24 h). Estudios *in vitro* han sugerido que dapaglifozina se metaboliza por inactivación metabólica por la vía de la enzima glucuroniltransferasa. Dapaglifozina ha demostrado tener un efecto hipoglucemiante a dosis de 2,5, 5, 10, 20 y 50 mg diarios en ensayos clínicos de fase II. Sin embargo, según la FDA y la Asociación Colombiana de Diabetes del grupo de los SGLT2 recomiendan el uso de la empaglifozina, ya que se ha

relacionado con menos muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida ²⁵

Adicionalmente, En 2015 se publicó el estudio EMPA-REG OUTCOME, que demostró que la empagliflozina, reduce el riesgo de la variable primaria combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal frente a placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida. El estudio EMPA-REG OUTCOMES (3), tras un seguimiento medio de 3,1 años, demostró, en 7.020 pacientes con DM2 y enfermedad CV, que la empagliflozina redujo un 14% el objetivo primario combinado (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte CV), principalmente debido a una reducción del 38% en la mortalidad CV. ²⁶ La empagliflozina también redujo la hospitalización por IC en un 35% y la mortalidad total en un 32%²⁷, hecho considerado estadísticamente significativo.

El número necesario de pacientes que hay que tratar para reducir 1 ingreso por IC o muerte CV fue de 35 en 3 años. Es interesante notar que la reducción del riesgo de ingreso por IC se dio en pacientes tanto con antecedentes de IC como sin ellos. Los posibles mecanismos para explicar estos beneficios podrían ser las reducciones que produce la empagliflozina en la presión arterial, el peso corporal (incluida la adiposidad visceral), la albuminuria, la glucemia, la rigidez arterial, la activación del sistema nervioso simpático, el estrés oxidativo y el ácido úrico, aunque el rápido inicio del efecto beneficioso (las curvas se separan a los 2-3 meses) y la baja probabilidad de que el beneficio esté mediado por un efecto

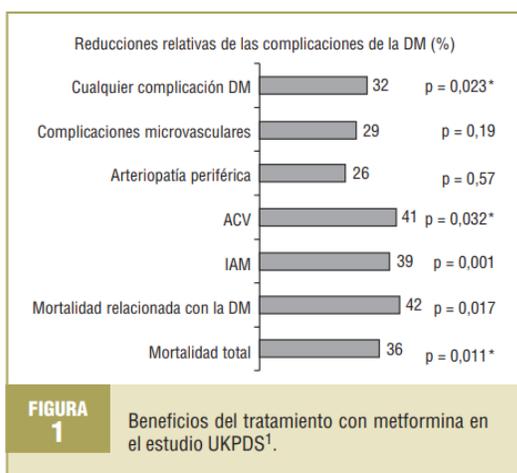
antitrombótico (dada la ausencia de beneficio sobre el infarto de miocardio y el ictus) hacen suponer que la mayor parte del beneficio sea por la reducción en el empeoramiento de la IC y la muerte súbita cardiaca mediado por un efecto hemodinámico (diuresis osmótica y mejora de la función cardiaca por reducción de poscarga) o antiarrítmico²⁸ de este tipo de antidiabéticos orales en particular.

La guía de IC 2016 indica considerar la empagliflozina para diabéticos tipo 2 para prevenir o retrasar la aparición de IC y prolongar la vida, pero recientemente, el 18 de mayo de 2017²⁹ se publica en Circulation un estudio que demuestra en práctica clínica habitual reducción en la muerte cardiovascular y hospitalización por IC con el inhibidor de contrasportador 2 sodio-glucosa (SGLT-2i) en pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que inician su primer tratamiento frente a otros hipoglucemiantes en 5 países europeos y EEUU.³⁰

ANÁLISIS COMPARATIVO

Con respecto al impacto cardiovascular, los ISGLT2 son fármacos con efecto glucosúrico, que se traduce en disminución HbA1C de un 0.5-0.7%. Su perfil cardiometabólico con disminución de triglicéridos, aumento del colesterol de alta densidad (HDL), mejoría en la resistencia en la insulina, perfil hemodinámico; disminución del riesgo de aterosclerosis, y tensión arterial, le confieren a este grupo una expectativa alta en la reducción de eventos cardiovasculares³¹. Hecho que se confirmó a través del estudio de Empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME) en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular existente, donde se observó una disminución en Infarto de miocardio (IM), accidente cerebro vascular (ACV) y muerte cardiovascular del 14% y de muerte cardiovascular por sí misma del 38%

32.



1.704 pacientes con sobrepeso fueron aleatorizados a tratamiento convencional (411) o tratamiento intensivo: metformina (342), sulfonilureas (542) o insulina (409). ACV: accidente cerebrovascular, DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio.

*Diferencias significativas respecto a insulina y sulfonilureas.

Sin embargo, la Metformina es el fármaco más usado para el tratamiento de la DM2.

Se han documentado beneficios en el control glucémico al reducir la HbA1C

aproximadamente en un 1,5% comparado

con placebo, pero sin producir aumento de

peso ni hipoglucemias, además, se asocia a

una reducción de triglicéridos, colesterol

total y de las lipoproteínas de baja densidad,

PAI-1 y otros marcadores de inflamación vascular. El United Kingdom Prospective

Diabetes Study (UKPDS) demostró menor riesgo de complicaciones macro y

microvasculares en pacientes con sobrepeso que realizaron control glucémico estricto en terapia con metformina³³. El seguimiento a largo plazo (10 años) de esta población confirmó los beneficios de la estrategia intensiva con Metformina sobre el control glucémico; principalmente, en dichos pacientes, lográndose una disminución del riesgo relativo de IM (0.67, IC 0,51---0.89, p 0.005), muerte relacionada con DM (0.70, IC 0.53---0.92, p 0.01) y muerte por cualquier causa (0.73. 0.59---0.89, p 0.002). Una revisión de Cochrane en 2005 también concluyó que la Metformina fue superior en la disminución de desenlaces asociados con DM, incluyendo mortalidad por todas las causas (p=0.03).³⁴

Además del perfil cardiometabólico y hemodinámico favorable de estos medicamentos, hay otras variables que se asocian al beneficio cardiovascular, como lo es la pérdida de peso. La pérdida de calorías secundaria a la glucosuria determina que los ISLGT2 produzcan baja de peso en forma independiente a su uso en monoterapia o en asociación. La reducción inicial es evidente después de 6 semanas de uso con -2,2 a -3,4Kg. A los 6-12 meses de terapia la pérdida de peso se estabiliza en -2kg, cifra considerada menor a la esperada³⁵, lo que sugiere que esta forma de tratamiento estimularía la ingesta calórica. Por el contrario, los efectos de la Metformina sobre el peso corporal varían entre las diferentes poblaciones de pacientes. Resulta claro, no obstante, que este medicamento no induce aumento de peso a diferencia de otros antidiabéticos orales. Su efecto sobre el peso corporal en estudios aleatorizados y controlados en pacientes con control subóptimo con dieta fue variable³⁶. La mitad de estos estudios, demostró una reducción significativa del peso en relación con el mismo al inicio del

tratamiento o en asociación con otros agentes, aunque, en la mayoría de estudios y revisiones bibliográficas refieren que este medicamento es de carácter neutral en lo que concierne al peso corporal.

En cuanto a la presión arterial (PA), los ISGLT2 producen una importante reducción de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Un metaanálisis de 27 estudios aleatorizados que evaluaron el impacto de los ISGLT2 en la PA encontró una diferencia promedio de la PAS de -4,0mmHg y de la PAD -1,6mmHg, al compararlas con el valor inicial. Es probable, que la disminución de la PA se deba a la diuresis osmótica, pero también la leve pérdida de peso puede contribuir. Se ha evidenciado que esta disminución de la PA no se asocia a un aumento en la frecuencia cardíaca.

Algo distinto ocurre con La Metformina, pues, según diversos estudios y meta-análisis se evidencia que no tiene efecto intrínseco sobre la presión arterial, el colesterol HDL y los triglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2. Esta droga, sin embargo, de forma independiente a su efecto sobre la glucemia, reduce el colesterol total y LDL significativamente, pero las reducciones en estas variables son relativamente pequeñas³⁷.

A su vez, ISGLT2 se asocian con un bajo riesgo de hipoglucemia, lo que se atribuye por una parte a su mecanismo de acción independiente de la insulina y por otra a que la glucosuria se inicia por encima de los niveles glucémicos que establece el umbral renal. El riesgo de hipoglucemia es similar o ligeramente mayor a placebo, similar a la MF y aumenta con uso concomitante de Sulfonilureas (SU) o insulina ³⁸. La metformina por su parte, disminuye los niveles

de glucosa por varios mecanismos, el más importante se relaciona con la inhibición de la gluconeogénesis y además disminución subsecuente de la salida de glucosa hepática. Esto también aumenta la captación de glucosa sérica, disminuyendo la oxidación de ácidos grasos e incrementando el uso intestinal de glucosa. En el músculo esquelético y en células adiposas la metformina aumenta la actividad y la translocación de transportadores de glucosa. Por lo mencionado anteriormente, es un medicamento que ni siquiera en sobredosis genera hipoglucemia ³⁹.

Otra variable indispensable y que genera gran influencia a nivel cardiovascular en los pacientes diabéticos es la preexistencia de enfermedades como la insuficiencia cardíaca. Los ISGLT2 tienen gran importancia debido a los resultados en el estudio EMPA-REG-OUTCOMES 4 con Empaglifozina vs. Placebo. Como se ha mencionado anteriormente, en estos pacientes reduce la mortalidad por todas las causas, la mortalidad de causa cardiovascular y además los ingresos por insuficiencia cardíaca⁴⁰. Comparada con placebo, Empaglifozina redujo significativamente el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (HR 0,62 (IC 95% 0,49 a 0,77; $p < 0,001$), la muerte por cualquier causa (HR 0,68 (IC 95% 0,57 a 0,82; $p < 0,001$) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,65 (IC 95% 0,50 a 0,85; $p = 0,002$)⁴¹.

En contraste con lo anterior, la Metformina está contraindicada en la insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento farmacológico en Europa, mientras que en Estados Unidos sólo en las clases III-IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Sin embargo, diferentes estudios observacionales ponen de

relieve que el tratamiento con metformina es seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca y algunos autores proponen no contraindicarla en esta situación, ante los resultados de diversos estudios, parece razonable mantener la metformina si el paciente está estable y suspenderla, al menos temporalmente, en las situaciones de reagudización o agravamiento de la insuficiencia cardíaca⁴². En la tabla 1, se sintetizan las diferencias predominantes entre ambos medicamentos.

TABLA 1. COMPARACIÓN DE LA METFORMINA VS ISGLT2

VARIABLES	METFORMINA	ISGLT2	OBSERVACIONES
HBA1C	Disminución aproximada de 1.5%	Disminución aproximada de 0.5-0.7%	ISGLT2 según el estudio EMPAREG y Metformina según el estudio UKPDS
PESO CORPORAL	Es de carácter neutral. No genera aumento de peso	Disminuye: 2,2- 3,4Kg	Disminución del peso corporal con los ISGLT2 de 6-12 meses, posterior a esto el peso se estabiliza y la glucosuria genera aumento de la ingesta calórica.
PRESIÓN ARTERIAL	No tiene efecto de manera intrínseca sobre la presión arterial	Disminuye: PAS: 4.0 mmHg, PAD: 1.6 mmHg.	Es probable, que la disminución de la PA se deba a la diuresis osmótica. Se ha evidenciado que esta disminución no afecta la frecuencia cardíaca.
HIPOGLUCEMIA	No genera hipoglucemia	No genera hipoglucemia	El mecanismo de acción de estos medicamentos no está relacionado con la producción de insulina
INSUFICIENCIA CARDIACA	No se recomienda en pacientes inestables o en reagudización	Disminuye los ingresos de hospitalización por insuficiencia cardíaca.	Los ISGLT2, especialmente la Empaglifozina disminuye las hospitalizaciones según el estudio EMPAREG.

PAS: Presión arterial Sistólica. **PAD:** Presión arterial diastólica **HBA1C:** Hemoglobina Glucosilada. **ISGLT2:** Inhibidores del cotransportador sodio- glucosa tipo 2.

CONCLUSIONES

El manejo de la hiperglucemia con fármacos como la Metformina e ISGLT2 en DM2 ha mostrado reducción del riesgo cardiovascular a través del control de diversos factores precipitantes del mismo. En este último apartado, de acuerdo a la revisión de los artículos podemos concluir que:

- Es posible inferir que los IGSLT2 muestran mejores efectos cardioprotectores que la metformina.
- El estudio UKPDS demostró reducción del riesgo cardiovascular con el uso de la metformina.
- El estudio EMPA-REG-OUTCOMES 4 establece que la Empaglifozina es el único hipoglucemiante oral que ha demostrado seguridad a nivel cardiovascular reflejando una la reducción de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca.
- Empaglifozina redujo significativamente el riesgo de muerte por causas cardiovasculares (Infarto agudo de miocardio no fatal e ictus no fatal) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca
- El impacto cardiovascular en cuanto a la pérdida de peso se produce de forma marcada con los ISGLT2. Mientras que, la Metformina se considera neutral.
- La eficacia y seguridad cardioprotectora reflejada en la presión arterial con el uso de la Metformina no se ha demostrado, pero con los ISLGT2 se muestra una importante reducción de las cifras tensionales.
- Ambos grupos de medicamentos no se relacionan con riesgo de hipoglucemia.

En síntesis, la prueba definitiva para determinar qué grupo de medicamentos es más efectivo en cuanto al impacto cardiovascular en pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular dependerá de otros estudios clínicos aleatorizados grandes, con poder suficiente para evaluar resultados cardiovasculares.

DEBILIDADES

Por el tiempo de la elaboración no se pudo contar con un mayor número de artículos para realizar la revisión bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz del Olmo, J. (2017). revisión del estado actual del tratamiento farmacológico de la diabetes: nuevas terapias. Recuperado 25 octubre, 2018, de:
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/JORGE%20SANZ%20DEL%20OLMO.pdf>
2. Corbatón Anchuelo A, Cuervo Pinto R, Serrano Rodríguez M. La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad cardiovascular [Internet]. Revespcardiol.org. 2018 [cited 13 November 2018]. Available from:
<http://www.revespcardiol.org/es/content/articulo/13101386/>
3. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI [Internet]. Revespcardiol.org. 2018 [cited 13 November 2018]. Available from:
<http://www.revespcardiol.org/es/diabetes-enfermedad-cardiovascular-una-mirada/articulo/13031153/>
4. Villegas Gutiérrez, I. (2017). ¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? Recuperado 25 octubre, 2018, de
<http://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/265>
5. Castro Martínez, M. G., Castillo Analla, V., Ochoa Aguilar, A., & Godínez Rodríguez, S. (2014). La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. Recuperado de La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica

6. Romera, I., Ampudia-Blasco, F., Perez, A., Arino, B., Pfarr, E., Giljanovic Kis, S., & Naderali, E. (2017). Eficacia y seguridad de empagliflozina en combinación con otros hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Recuperado 25 octubre, 2018, de <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1575092216300900?returnurl=null&referrer=null>
7. Morillas, C. (2016). Posicionamiento en guías nacionales e internacionales de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Recuperado 25 octubre, 2018, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775317306267>
8. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI [Internet]. Revespcardiol.org. 2018 [cited 13 November 2018]. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/diabetes-enfermedad-cardiovascular-una-mirada/articulo/13031153/>
9. Sanon V, Patel S, Chilton R y colaboradores, S. (2017, 13 mayo). Efectos cardiovasculares de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2. Recuperado 25 octubre, 2018, de <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=91155>
10. Serra Sansone, M. D. P. Dra. (2016, diciembre). Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v19n1-2/1409-4142-rcc-19-1-2-13.pdf>

11. Chaves solano, L. A. Dr, & Bolaños rodriguez, H. dr. (2017, 10 noviembre). Seguridad Cardiovascular de los Antidiabéticos Orales. Recuperado de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v19n1-2/1409-4142-rcc-19-1-2-13.pdf>
12. Sed D, Arrieta F, Iglesias P, Pedro-botet J, Javier F, Ortega E, et al. Atención Primaria Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular : recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de. 2015;(xx).
13. Int M. La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica Metformin and its current applications in the clinical setting. 2014;562–74.
14. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de trabajo diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2016.
15. Tema DE. Protección cardiovascular y efectos de los antidiabéticos orales sobre el sistema cardiovascular. 2011;24(paso 2):132–7.
16. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 Interim Update. Can J Diabetes. 2016.
17. Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z, Bush M, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm. 2017
18. Uso de la metformina en la enfermedad cardiovascular. Sociedad latinoamericana de información científica. Anon, (2018). [online] Available

at: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/141761> [Accessed 18 Nov. 2018].

19. Morantes-Caballero, Jairo A., Rubio rivera, Pinilla Roa A. & Londoño-Zapata G. (2016, 4 noviembre). Metformina: más allá del control glucémico.

Recuperado 29 octubre, 2018, de:

<http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v30n1/0121-0319-muis-30-01-00057.pdf>

20. Chaves L, Bolaños H. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos orales. Costarric Cardiol [Internet]. 2017;19(No 1-2d). Available from:

<http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v19n1-2/1409-4142-rcc-19-1-2-13.pdf>

21. Análida Elizabeth Pinilla-Roa. La metformina más allá del perfil glucémico.

Scielo.org.co. (2018). [online] Available at:

<http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v30n1/0121-0319-muis-30-01-00057.pdf>

[Accessed 18 Nov. 2018].

22. Type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors: from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus [Internet].

M.revistanefrologia.com. 2016 [cited 3 November 2018]. Available from:

<http://m.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-inhibidores-del-cotransportador-sodio-glucosa-tipo-2-sgl2-glucosuria-renal-familiar-X0211699510050989>

23.2. Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus | Revista ALAD [Internet]. Revistaalad.com. 2017 [cited 3 November 2018]. Available from: <http://www.revistaalad.com/abstract.php?id=30>

24. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care 2016;35:S11-S63.

25. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. *Endocr Pract* 2015 Sep;14(6):782-90
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [citado 2014 May 23];36 Suppl 1(October 2012):S11-66. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3537269&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32.
28. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study
Mikhail Kosiborod, Matthew A. Cavender, Alex Z. Fu, John P. Wilding, Kamlesh Khunti, Reinhard W. Holl, Anna Norhammar, Kåre I. Birkeland, Marit Jørgensen, Marcus Thuresson, Niki Arya, Johan Bodegård, Niklas Hammar, Peter Fenici and on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190>. *Circulation*. 2017;CIRCULATIONAHA.117.029190
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S1-S135
30. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.

31. José Luis Torres Baile. Estudio EMPA-REG: Empagliflozina redujo la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y un evento cardiovascular previo (consultado el 14 de noviembre del 2018), de <http://www.redgdps.org/gestor/upload/file/UPDATE%202015/Update%20en%20diabetes%203-2015-2.pdf>
32. Guzmán G, Gómez JE, Plaza LJ, Sánchez MC. Normogluce miantes orales y riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología* 2018; Volumen 25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/> (accedido el 1 de noviembre de 2018).
33. Viento A, Gorter K, Donk M, Rutten G. Impacto de la estimación del riesgo Reino Unido EPP agregada a la primera variable de la vida en el riesgo de enfermedad coronaria en la diabetes tipo 2: un estudio observacional. *Revista Diabetes de Atención Primaria* 2016; Volumen 10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/> (consultado el 28 de octubre de 2018).
34. Casos MM. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Atención Primaria* 2008; Volumen 40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/> (accedido el 3 de noviembre de 2018). 32
35. Belen dalama y jordi mesa. Nuevos agentes hipogluce miantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica. *Revista Española de Cardiología (Edición en inglés)* 2016; Volumen 69 de: <https://www.sciencedirect.com/> (consultado el 15 de octubre de 2018).

36. Rivero C, Yap-Campos K. Diabetes mellitus: el reto futuro en el presente. *Revista Atención Familiar* 2017; Volumen 24 de, <https://www.sciencedirect.com/> (consultado el 20 de octubre de 2018).
37. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. (2018). Retrieved from <https://www.epistemonikos.org/es/documents/e9401342dce217e98e49749f5e32158c326e8478>
38. Aylwin CG. NUEVOS FÁRMACOS EN LA DIABETES MELLITUS. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2016; Volumen 27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/> (consultado el 5 de noviembre de 2018)
39. Escorcía, Salvador. "Hipoglucemia Por Fármacos Antidiabéticos." *Revista De Endocrinología Y Nutrición* Vol. 17.(2018).
40. Martínez A, Soler MJ, Navarro JF, Górriz L. ¿Serán las nuevas herramientas efectivas en la protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética?. <https://www.sciencedirect.com/> (consultado el 5 de octubre de 2018).
41. A.García-Lledó, AMde Santiago-Nocito, FJde Abajo. Seguridad cardiovascular de los fármacos antidiabéticos no insulínicos: hechos y promesas. *Revista Clínica Española* 2017; Volumen 217 de, <https://www.sciencedirect.com/> (consultado el 30 de octubre de 2018).
42. Garzón G, Gil A, Herrero AM, Jiménez F, Cerezo MJ. Grado de control metabólico y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes

tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular. *Gaceta*

Sanitaria 2015; Volumen 29 de <https://www.sciencedirect.com/> (consultado

el 13 de octubre de 2018).