

Las Gliptinas son seguras en el tratamiento de pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular aumentado?

Dr. Luis María Pupi
Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina U.B.A.

VI Week End de HTA
4-5 de noviembre de 2016

Diagnóstico de Diabetes

Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl

(N: <100, GAA: 100-125)

Hemoglobina Glicosilada ≥ 6.5 %

(prediabetes: 5.7-6.4)

Glucemia a 2 horas de test de sobrecarga oral > 200 mg/dl

(N: <140, ATG: 140-200)

Síntomas de hiperglucemia con valores al azar ≥ 200 mg/dl

Diferencias de criterio diagnóstico entre ADA y WHO

Measure	American Diabetes Association		World Health Organization	
	Diabetes	Prediabetes	Diabetes	Impaired Glucose Regulation
Fasting plasma glucose	≥126 mg/dl	100–125 mg/dl (IFG)	≥126 mg/dl	110–125 mg/dl (IFG)
2-Hr plasma glucose (during an OGTT with a loading dose of 75 g)	≥200 mg/dl	140–199 mg/dl (IGT)	≥200 mg/dl	140–199 mg/dl (IGT)
Casual (or random) plasma glucose (in a patient with classic hyperglycemic symptoms)	≥200 mg/dl		≥200 mg/dl	
Glycated hemoglobin	≥6.5%	5.7–6.4%	≥6.5%	

Rango de Hemoglobina Glicosilada



Control más estricto (6)

Control

Control menos estricto (8)

Pacientes adherentes y con capacidad de autocontrolarse	Consideraciones Psicosociales	Pacientes menos motivados y menos adherente
Adecuado	Recursos y apoyo social	Inadecuado
Bajo	Riesgo de Hipoglucemia	Alto
Corto	Duración de la DBT tipo 2	Largo
Larga	Expectativa de Vida	Corta
Ninguna	Enfermedad Microvascular	Avanzada
Ninguna	Enfermedad Cardiovascular	Establecida
Ninguna	Condiciones Coexistentes	Múltiples y Severas

¿POR QUÉ TRATAR BIEN LA DM 2 ?

Hb A1C y complicaciones de la DM.

EVERY 1%
REDUCTION in HbA_{1c}

REDUCED RISK*



Muertes relacionadas con la DM

21%

Infartos del miocardio

14%

Complicaciones microvasculares

37%

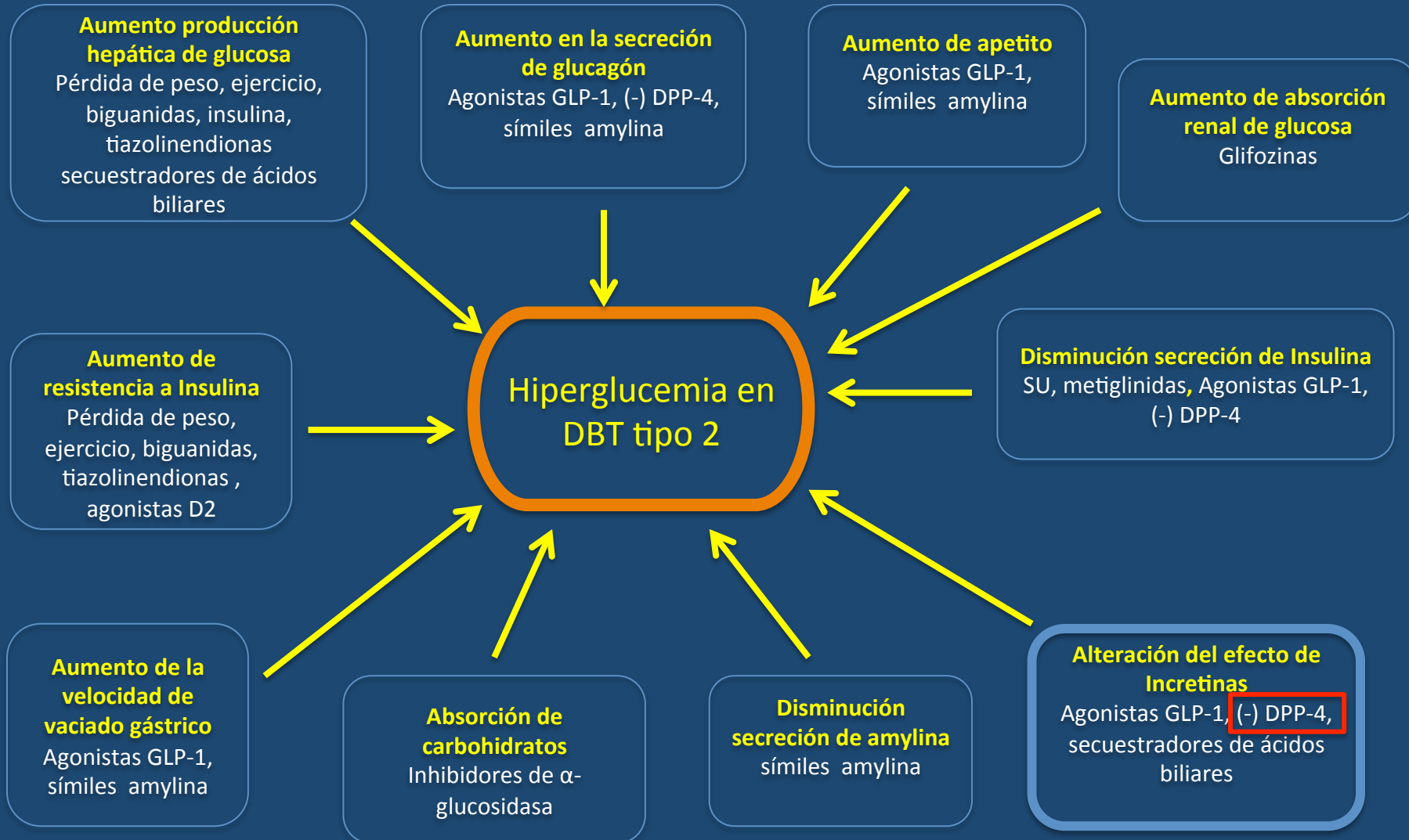
Enfermedad vascular periférica

43%

*P<0.0001.

Reducción de Hb A1C disminuye complicaciones relacionadas con la DM

Mecanismos de hiperglucemia en diabetes tipo 2



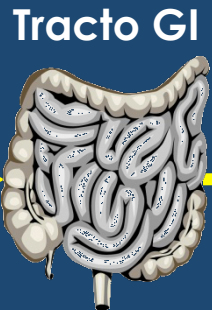
Incretinas

GPL-1 (péptido glucagón símil-1)

GIP (polipéptido insulíntrópico glucosa dependiente)

Las incretinas regulan la homeostasis de la glucosa por medio de efectos sobre la función de las células de los islotes

Ingestión de alimentos



Tracto GI
Liberación de hormonas intestinales incretinas
GLP-1 y GIP activos



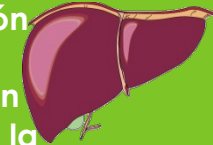
Dependiente de glucosa
↑ Insulina de células beta (GLP-1 y GIP)

↓ Glucagon de células alfa (GLP-1)
Dependiente de glucosa

La insulina aumenta la captación periférica de glucosa



El aumento de insulina y la reducción de glucagon reducen la liberación hepática de glucosa



Control de glucosa en sangre

GLP-1 y GIP son las dos incretinas principales (atenúan la hiperglucemia post prandial)

GLP-1

- Secretada por células L en el intestino distal (íleon y colon)
- Estimula la liberación de insulina dependiente de la glucosa
- **Retarda vaciamiento gástrico y suprime apetito a nivel central**
- **Suprime la liberación hepática de glucosa inhibiendo la secreción de glucagon de forma dependiente de la glucosa**
- Estimula la proliferación y sobrevivencia de células beta en modelos animales e islotes humanos aislados

GIP

- Secretada por células K en el intestino proximal (duodeno)
- Estimula la liberación de insulina dependiente de la glucosa
- Estimula la proliferación y sobrevivencia de células beta en líneas celulares de islotes

GLP-1=Péptido simil glucagon 1; GIP=polipéptido insulino trópico dependiente de la glucosa

Adaptado de Drucker DJ *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940; Ahrén B *Curr Diab Rep* 2003;3:365-372; Drucker DJ *Gastroenterology* 2002;122:531-544; Farilla L et al *Endocrinology* 2003;144:5149-5158; Trümper A et al *Mol Endocrinol* 2001;15:1559-1570; Trümper A et al *J Endocrinol* 2002;174:233-246.

Estrategias farmacológicas relacionadas con incretinas

- Agonistas sintéticos sobre receptor GLP-1 resistentes a DPP-4

- Exenatida
- Liraglutida

} SC

- **Inhibidores orales de DPP-4**

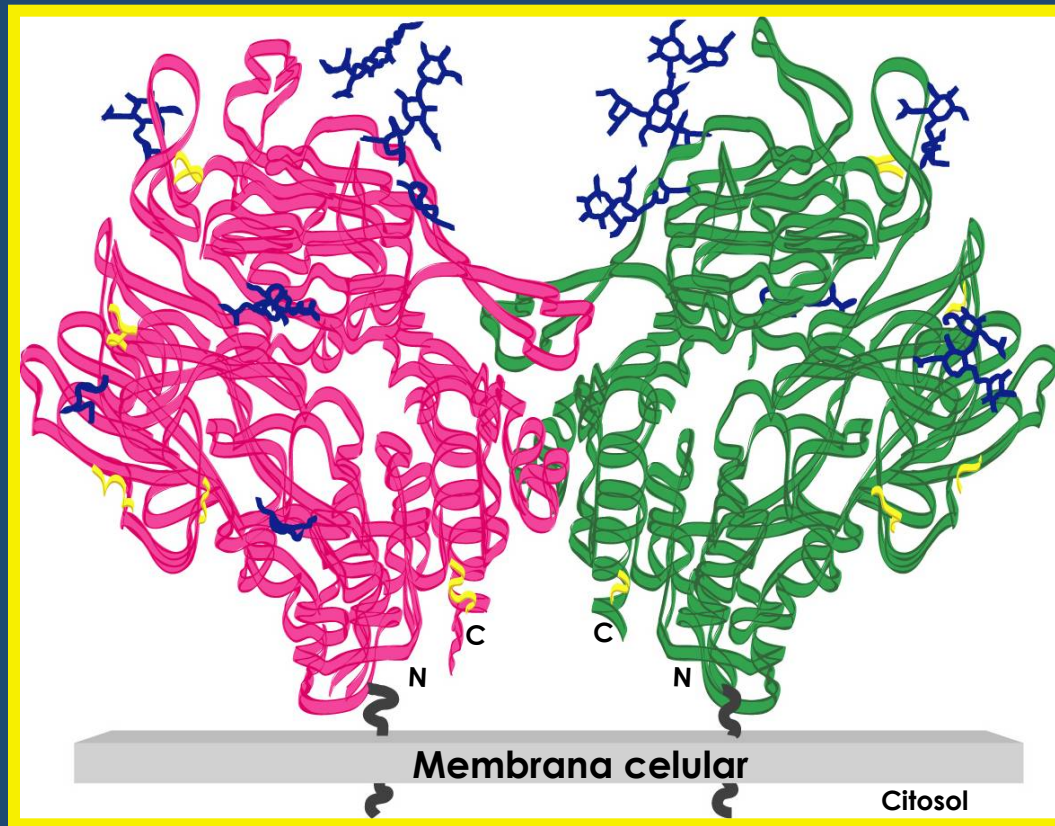
- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Saxagliptina
- Linagliptina
- Alogliptina

} ORAL

Degradación enzimática

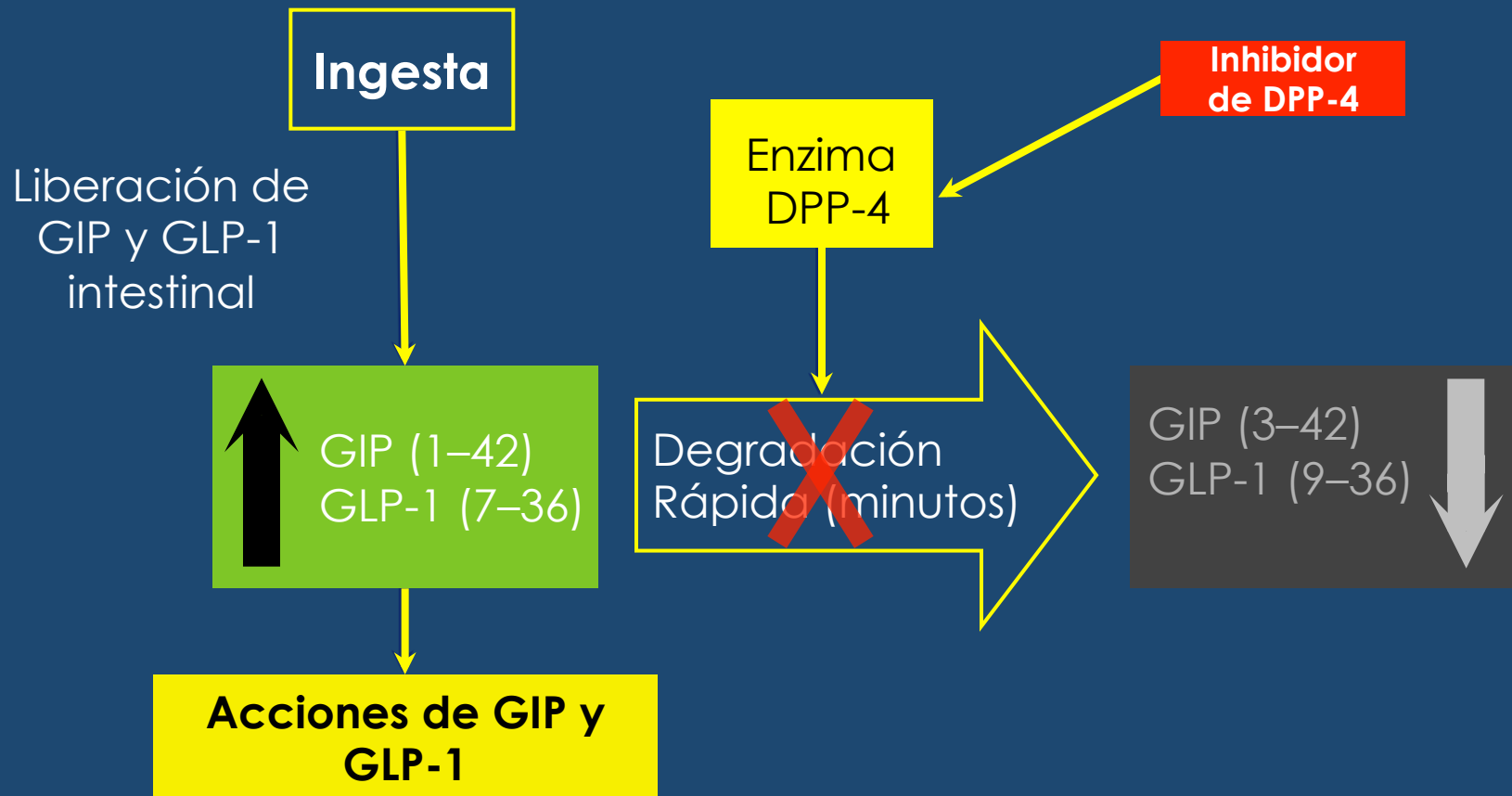
La vida media de GLP-1 y de GIP es extremadamente corta (1-2 min) por acción de DDP-4

Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP-4)



- DPP-4 es una **serin-proteasa** de la familia de las enzimas prolioligopeptidasas que existe en dos formas
 - **Unida a la membrana** (ampliamente expresada)
 - Soluble

La Inhibición de DPP-4

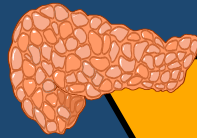


Inhibidores de DPP-4

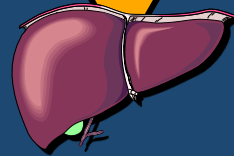
- Incrementan los niveles de GLP-1 y GIP
- Aumentan de manera glucosa dependiente la secreción de insulina y suprimen la de glucagon
- **Baja incidencia de hipoglucemia**
- **Efecto neutro o ligeramente reductor del peso corporal**
- Posibles efectos sobre la supervivencia betacelular (?)

La combinación no es solo aditiva

Disfunción
 β -Celular



Insulino
resistencia



Producción hepática de
glucosa

PHG: producción hepática de glucosa

Aschner P et al. *Diabetes Care*. 2006;29:2632–2637; Abbasi F et al. *Diabetes Care*. 1998;21:1301–1305.
Kirpichnikov D et al. *Ann Intern Med*. 2002;137:25–33. Zhou G et al. *J Clin Invest*. 2001;108:1167–1174.

La combinación no es solo aditiva

Sitagliptina mejora
La función de la célula β
& Incrementa la
liberación y síntesis
de insulina

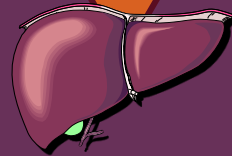
**Disfunción
 β -Celular**



**Insulino
resistencia**



Sitagliptina reduce
PHG a través de supresión
de glucagon



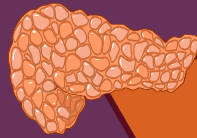
**Producción hepática de
glucosa**

PHG: producción hepática de glucosa

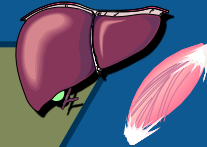
La combinación no es solo aditiva

Sitagliptina mejora
La función de la célula β
& Incrementa la
liberación y síntesis
de insulina

**Disfunción
 β -Celular**

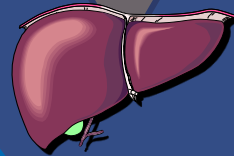


**Insulino
resistencia**



Metformina actúa como
insulinosensibilizador
(hígado > musc/grasa)

Sitagliptina reduce
PHG a través de supresión
de glucagon



Metformina disminuye la
gluconeogénesis y la
glucogenolisis

**Producción hepática de
glucosa**

PHG: producción hepática de glucosa

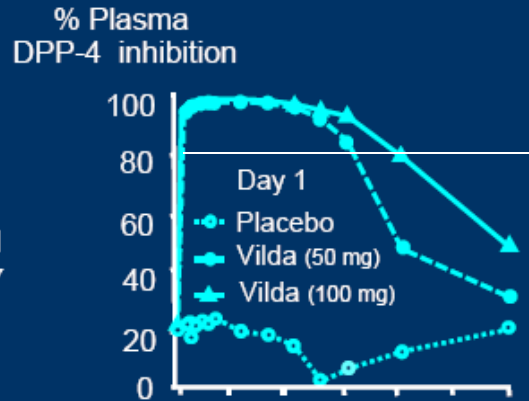
Los inhibidores DPP-4 difieren en su farmacocinética

- **Absorción**
- **Distribución**
- **Metabolización** (interacciones farmacológicas)
- **Excreción**

DPP-4 Inhibitors Have Different Durations of Action

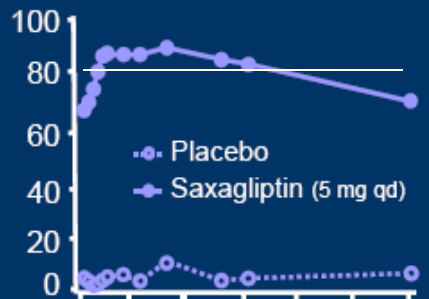
Vildagliptin

Adapted from He et al
J Clin Pharmacol 2007



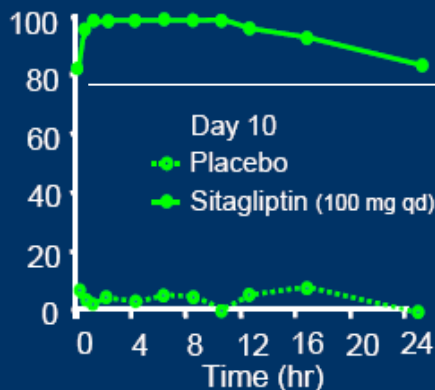
Saxagliptin

Adapted from Boulton et al
Poster 0606-P; ADA 2007



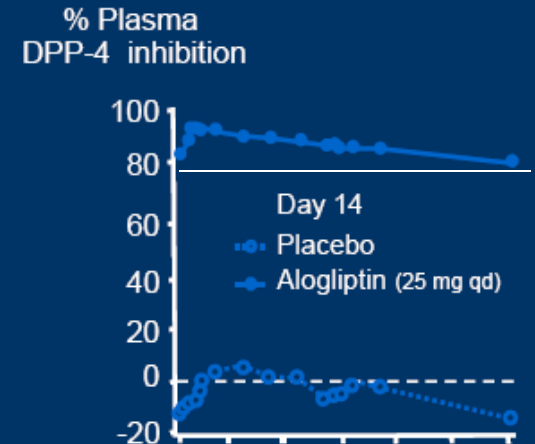
Sitagliptin

Bergman et al,
Clin Ther 2006



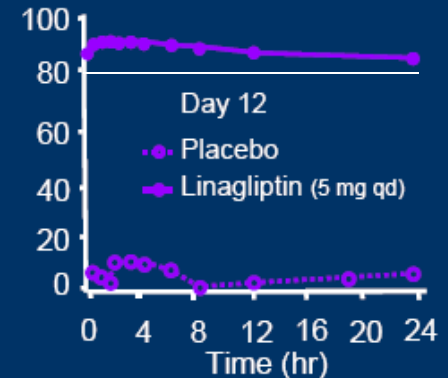
Alogliptin

Covington et al,
Clin Ther 2008



Linagliptin

Heise et al,
Diab Obes Metab 2009



Nb: No direct comparisons of degree of inhibition
attained by different inhibitors

Características farmacocinéticas de los inhibidores DPP-4

	Química	Metabolización	Eliminación
Sitagliptina	Derivado de β -amino ácido	No metabolizado	Renal (~80% inmodificado)
Vildagliptina	Cianopirrolidina	Hidrolizado a metabolito inactivo (P ₄₅₀ independent)	Renal (22% como molécula madre, 55% como metabolito)
Saxagliptina	Cianopirrolidina	Metabolizado en hígado – Metabolito activo (via P ₄₅₀ 3A4/5)	Renal (12-29% como madre, 21-52% como metabolito)
Alogliptina	Pirimidinediona modificada	No metabolizado	Renal (>70% inmodificado)
Linagliptina	Derivado xantínico	No metabolizado	Biliar (inmodificado); <6% via renal

Prescripción

INSUFICIENCIA RENAL LEVE

- ✓ CrCl > 50 ml/min y/o
- ✓ Creatinina sérica < 1,7 mg/dl



Dosis recomendada
100 mg/día

INSUFICIENCIA RENAL MODERADA

- ✓ CrCl < 50 hasta > a 30 ml/min y/o
- ✓ Creatinina sérica > 1,7 mg/dl.



Dosis recomendada
50 mg/día

INSUFICIENCIA RENAL SEVERA

- ✓ CrCl < 30 ml/min y/o
- ✓ Creatinina sérica > 3 mg/dl.



Dosis recomendada
25 mg/día

Como consecuencia:

- **Sitagliptina** requiere ajuste de dosis cuando la depuración de creatinina desciende por debajo de 50 ml/min (**no por toxicidad**, sino porque las concentraciones alcanzadas con las dosis reducidas es suficiente para alcanzar el máximo efecto)
- Del mismo modo, **vildagliptina** requiere reducción de dosis en insuficiencia renal (**por la eliminación renal de su metabolito**)
- **Saxagliptina** requiere reducción de dosis cuando se coadministra con **inhibidores del citocromo P 450** (ej coadministración de antifúngicos imidazólicos, antibióticos macrólidos, antihistamínicos, etc)
- **Linagliptina** puede ver reducidas sus concentraciones cuando se coadministra con **inductores del sistema de la glicoproteína P**, que la excreta (ej rifampicina, antagonistas cálcicos, antidepresivos tricíclicos, algunos antirretrovirales, productos herbales a base de St John's worth, algunos antiepilépticos, etc)



TECOS

- Iniciado antes de los requisitos de la FDA
- Ensayo internacional diseñado para evaluar el **efecto de sitagliptina en comparación con placebo sobre las tasas de acontecimientos cardiovasculares**
 - Cuando se añade a la asistencia habitual de la diabetes
 - Se minimizaron las diferencias en la glucemia entre grupos
- Randomizado, doble ciego, controlado con placebo
- Diseñado y llevado a a cabo DCRI (Duke Clinical Research Institute) y DTU (University of Oxford Diabetes Trial Unit) en colaboración académica con el patrocinante

Introducción

Saxagliptina, a pesar de mejorar el control glucémico respecto a placebo, se asoció a un aumento de hospitalizaciones por ICC

(SAVOR-TIMI 53. N Engl J Med 2013; 369: 1317-1326)

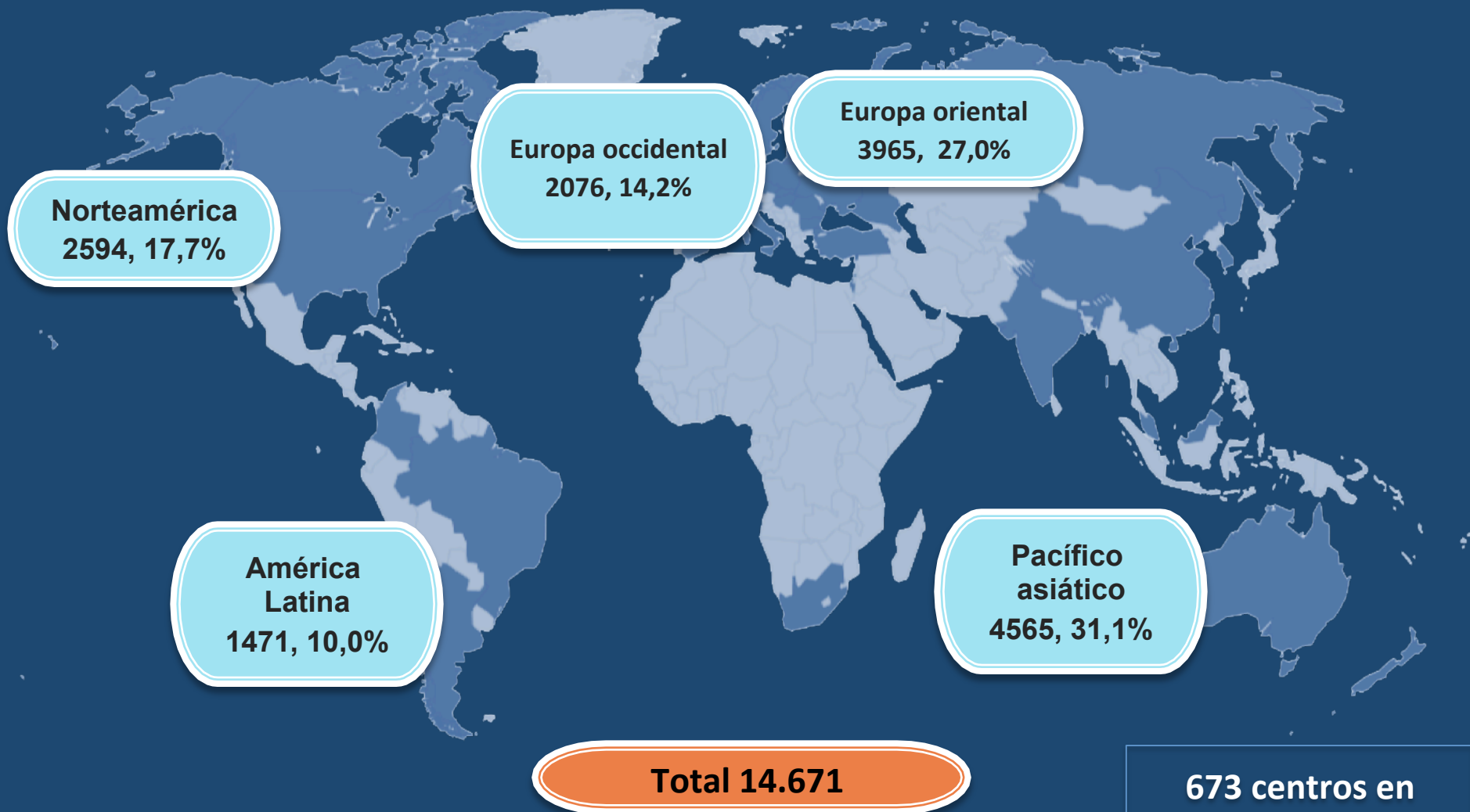
Objetivo principal: Seguridad

Demostrar que el riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes tratados con sitagliptina añadida a la asistencia habitual **no fue inferior ni superior** al de los pacientes tratados sin sitagliptina además de la asistencia habitual.

Se randomizaron 1:1 a 100 mg/d de Sitagliptina (50 si la eGFR ≥ 30 y ≤ 50 ml/min/1.73 m²) o placebo

Incorporación: país implicado en el TECOS

Diciembre de 2008 - julio de 2012



Criterios de inclusión principales

- **Diabetes de tipo 2** ($A1c \geq 6,5\%$ e $\leq 8,0\%$)
 - Monoterapia o tratamiento doble combinado estable con metformina, pioglitazona o una sulfonilurea o *dosis estable de insulina con o sin metformina
- **Edad ≥ 50 años**
- **Enfermedad cardiovascular previa** definida por la presencia de:
 - Antecedentes de infarto de miocardio
 - Revascularización coronaria previa
 - Angiografía coronaria con al menos una estenosis $\geq 50\%$
 - Antecedentes de ACV isquémico
 - Enfermedad arterial carotídea con estenosis carotídea $\geq 50\%$
 - Arteriopatía periférica con datos objetivos
- **Capaz de visitar al médico habitual al menos dos veces al año**

“End point” primario cardiovascular compuesto

Primer evento confirmado de:

- Muerte de origen cardiovascular
- Infarto de miocardio no mortal
- ACV no mortal
- Hospitalización por angina inestable

Un Comité de criterios de valoración clínicos, que desconocía los tratamientos asignados, revisó todos los potenciales criterios de valoración de ECV de forma independiente.

“End point” secundario cardiovascular compuesto

Primer evento confirmado de:

- Muerte de origen cardiovascular
- Infarto de miocardio no mortal
- ACV no mortal

Un Comité de criterios de valoración clínicos, que desconocía los tratamientos asignados, revisó todos los potenciales criterios de valoración de ECV de forma independiente.

Otros criterios de valoración secundarios

- Cada componente del “end point” compuesto primario en forma individual
- Variación de la HbA1c a lo largo del tiempo
- Variación de la función renal a lo largo del tiempo
 - eGFR
 - cociente albúmina/creatinina en orina
- Inicio de tratamiento hipoglucémico adicional (incluido insulina)
- Frecuencia de hipoglucemia severa

Criterios de exclusión principales

- Diabetes de tipo 1 o antecedentes de cetoacidosis
- Antecedentes de ≥ 2 episodios de hipoglucemia grave durante los 12 meses previos a la incorporación
- Filtración glomerular estimada (FGe) < 30 ml/min/1,73 m²
- Uso de otro inhibidor de la DPP-4, análogo del GLP-1 o tiazolidinadiona distinta de pioglitazona en los tres meses previos
- Cirrosis hepática
- Procedimiento de revascularización programado
- Embarazo o planificación de embarazo

Medicamentos prohibidos

- Uso de inhibidores de la DPP-4 o agonistas del receptor de GLP-1 en régimen abierto
- Desaconsejado, aunque no prohibido, el uso de rosiglitazona como tratamiento concomitante subsiguiente a la incorporación

14.735
aleatorizados

64 excluidos de todos los análisis
•11 no dieron su consentimiento
•53 de un centro excluidos por desviaciones de la BPC

14.671
incluidos en el análisis por IT

7.332 sitagliptina por IT

7.180 (97,9%) EV conocido

6.972 (95,1%) completaron

61 (0,8%) PPES

29 (48%) EV conocido

299 (4,1%) retirados

179 (60%) EV conocido

7.339 Placebo por IT

7.123 (97,0%) EV conocido

6.905 (94,1%) completaron

71 (1,0%) PPES

33 (46%) EV conocido

363 (4,9%) retirados

185 (51%) EV conocido

*IT = intención de tratar; PPES = perdidos para el seguimiento;
EV = estado vital, BPC = Buena práctica clínica*

Características basales

Característica	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Edad (años)	65,4 ± 7,9	65,5 ± 8,0
Mujeres	2.134 (29,1%)	2.163 (29,5%)
Raza		
Blanca	4.955 (67,6%)	5.002 (68,2%)
Negra	206 (2,8%)	241 (3,3%)
Asiática	1.654 (22,6%)	1.611 (22,0%)
Otras	517 (7,1%)	485 (6,6%)
Hispanoamericana o latina	886 (12,1%)	912 (12,4%)
IMC (kg/m ²)	30,2 ± 5,6	30,2 ± 5,7
FGe (ml/min/1,73 m ²)*	74,9 ± 21,3	74,9 ± 20,9

Los valores se expresan como media ± DE para las variables continuas o como n,% para las variables categóricas. *FGe calculada utilizando la fórmula MDRD. Se presentan los valores comunicados por los centros.

Características basales- Control del riesgo CV

Característica	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Presión arterial sistólica (mm Hg)	135 ± 16,9	135 ± 17,1
Presión arterial diastólica (mm Hg)	77,1 ± 10,3	77,2 ± 10,6
Colesterol total (mg/dl)	166,1 ± 44,8	165,4 ± 45,9
C-LDL (mg/dl)	91,2 ± 63,8	90,7 ± 51,2
C-HDL (mg/dl)	43,5 ± 12,0	43,4 ± 13,0
Triglicéridos (mg/dl)	166,0 ± 101,0	164,8 ± 98,8
Medicación		
Uso de ácido acetilsalicílico	5.764 (78,6%)	5.754 (78,4%)
Uso de estatinas	5.851 (79,8%)	5.868 (80,0%)

Los valores se expresan como media ± DE para las variables continuas o como n,% para las variables categóricas.

Características basales

Enfermedad CV

Característica	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Enfermedad cardiovascular previa	5.397 (73,6%)	5.466 (74,5%)
Infarto de miocardio	3.133 (42,7%)	3.122 (42,5%)
ICP	2.814 (38,9%)	2.900 (40,1%)
IDAC	1.845 (25,2%)	1.819 (24,8%)
Estenosis coronaria \geq 50%	3.804 (51,9%)	3.883 (52,9%)
Enfermedad cerebrovascular previa	1.806 (24,6%)	1.782 (24,3%)
Ictus	1.297 (17,7%)	1.258 (17,1%)
AIT	280 (3,8%)	286 (3,9%)
Estenosis carotídea \geq 50%	431 (5,9%)	429 (5,8%)
Arteriopatía periférica	1.217 (16,6%)	1.216 (16,6%)
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	1.303 (17,8%)	1.340 (18,3%)

Características basales de Diabetes

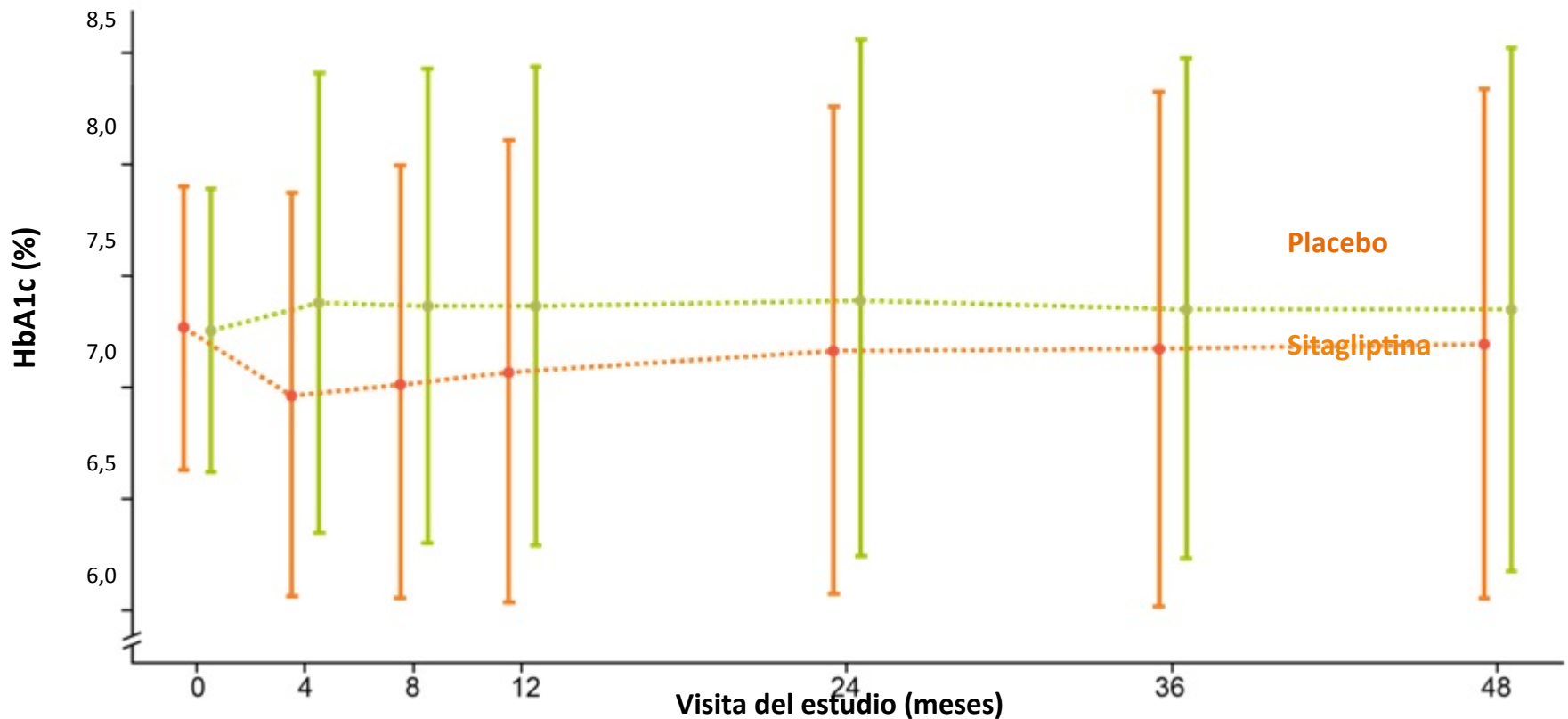
Característica	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Duración de la diabetes (años)	11,6 ± 8,1	11,6 ± 8,1
HbA1c (%)	7,2 ± 0,5	7,2 ± 0,5
Medication tomada aislada o en combinación		
Metformina	5.936 (81,0%)	6.030 (82,2%)
Sulfonilureas	3.346 (45,6%)	3.299 (45,0%)
Tiazolidinadiona	196 (2,7%)	200 (2,7%)
Insulina	1.724 (23,5%)	1.684 (22,9%)
Mediana de la dosis diaria (unidades)	50 (33, 80)	50 (32, 80)
Monoterapia	3.496 (47,7%)	3.498 (47,7%)
Tratamiento combinado doble	3.766 (51,4%)	3.768 (51,3%)

Los valores se expresan como media (DE) o mediana (RIC) para las variables continuas o como n,% para las variables categóricas.

Control de la glucemia

Media de mínimos cuadrados de la
HbA1c \pm 1 DE

Diferencia global en la media de MC
- 0,29% (- 0,32, - 0,27), $p < 0,0001$



N.º de pacientes:

Sitagliptina: 7.325 6.779 6.485 6.454 6.110 3.524 1.434

Placebo: 7.331 6.746 6.422 6.390 5.980 3.443 1.386

Iniciación de hipoglucemiantes adicionales

	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Iniciación de la siguiente medicación antidiabética RRI en la población por IT, 0,72 (IC del 95%, 0,68, 0,77), p < 0,001		
N.º de pacientes	1.591 (21,7%)	2.046 (27,9%)
Tasa de acontecimientos por 100 años-paciente	8,5	11,6
Incidencia acumulada (%) de acontecimientos		
1 año, % (IC del 95%)	6,7 (6,1, 7,3)	9,3 (8,6, 10,0)
2 años, % (IC del 95%)	14,9 (14,1, 15,7)	20,3 (19,4, 21,3)
3 años, % (IC del 95%)	23,4 (22,2, 24,5)	31,3 (30,1, 32,6)
4 años, % (IC del 95%)	33,1 (31,4, 34,9)	41,5 (39,6, 43,3)

Inicio de tratamiento crónico con insulina

	Sitagliptina* n=5.608	Placebo* n=5.655
Inicio de insulina		
RRI en la población por IT, 0,70 (IC del 95%, 0,63, 0,79), p < 0,001		
N.º de pacientes	542 (9,7%)	744 (13,2%)
Tasa de acontecimientos por 100 años-paciente	3,44	4,85
Incidencia acumulada (%) de acontecimientos		
1 año, % (IC del 95%)	3,2 (2,8, 3,7)	4,8 (4,3, 5,4)
2 años, % (IC del 95%)	6,4 (5,8, 7,1)	9,7 (8,9, 10,5)
3 años, % (IC del 95%)	9,8 (9,0, 10,7)	14,1 (13,1, 15,1)
4 años, % (IC del 95%)	13,2 (12,1, 14,5)	17,5 (16,3, 18,9)

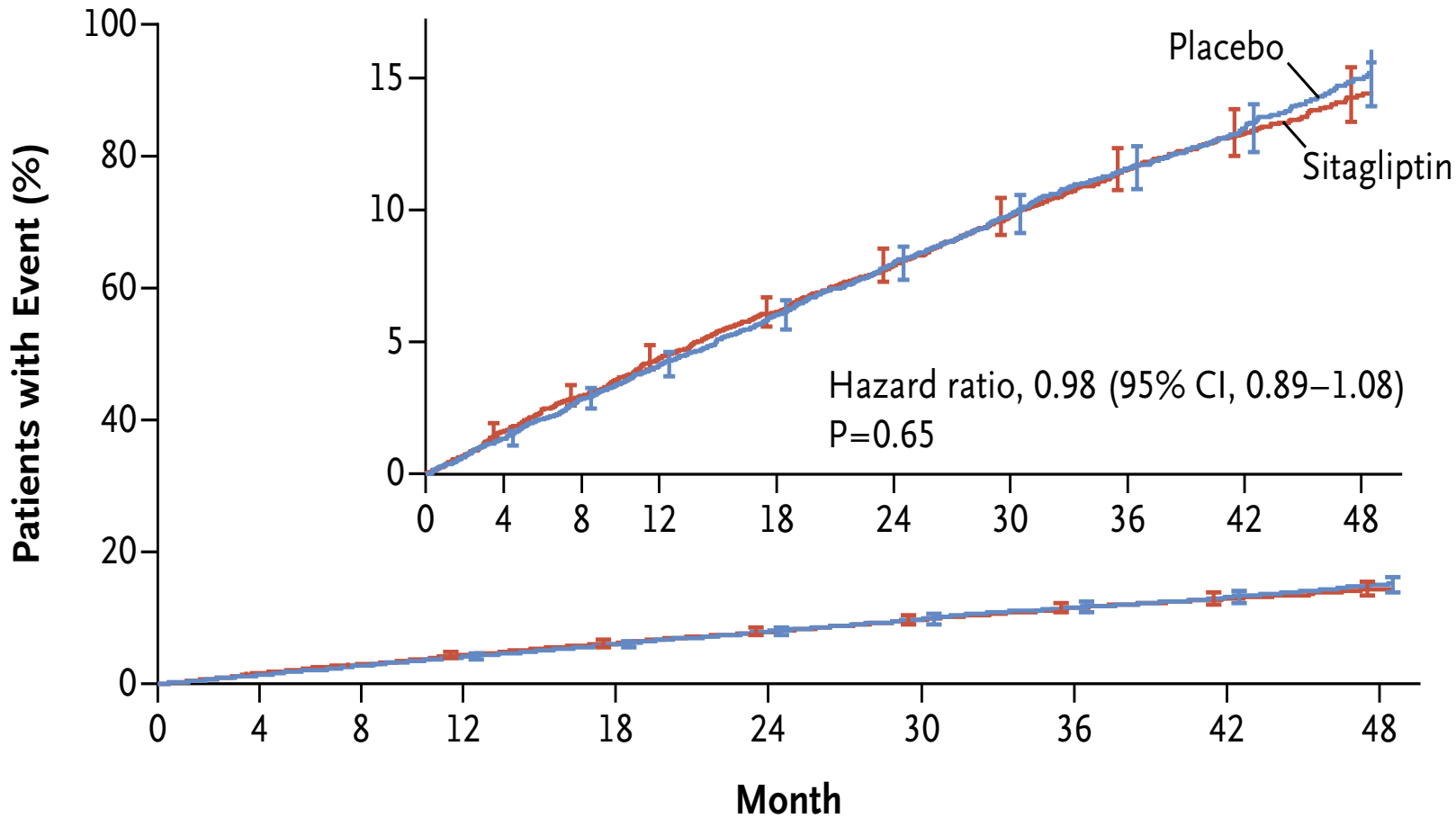
**Pacientes no tratados con insulina en el momento basal,*

Criterio de valoración cardiovascular principal compuesto

Población IT

Número de pacientes con acontecimientos	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Criterio de valoración CV principal compuesto	839 (11,4%)	851 (11,6%)
	4,06 <i>por</i> 100 años-paciente	4,17 <i>por</i> 100 años-paciente
	RRI en la población por IT = 0,98 (0,89 - 1,08), p = 0,65	
Componentes individuales		
• Muerte de causa CV	311 (4,2%)	291 (4,0%)
• IM no mortal	275 (3,8%)	286 (3,9%)
• ACV no mortal	145 (2,0%)	157 (2,1%)
• Hospitalización por angina inestable	108 (1,5%)	117 (1,6%)

A Primary Cardiovascular Outcome



No. at Risk

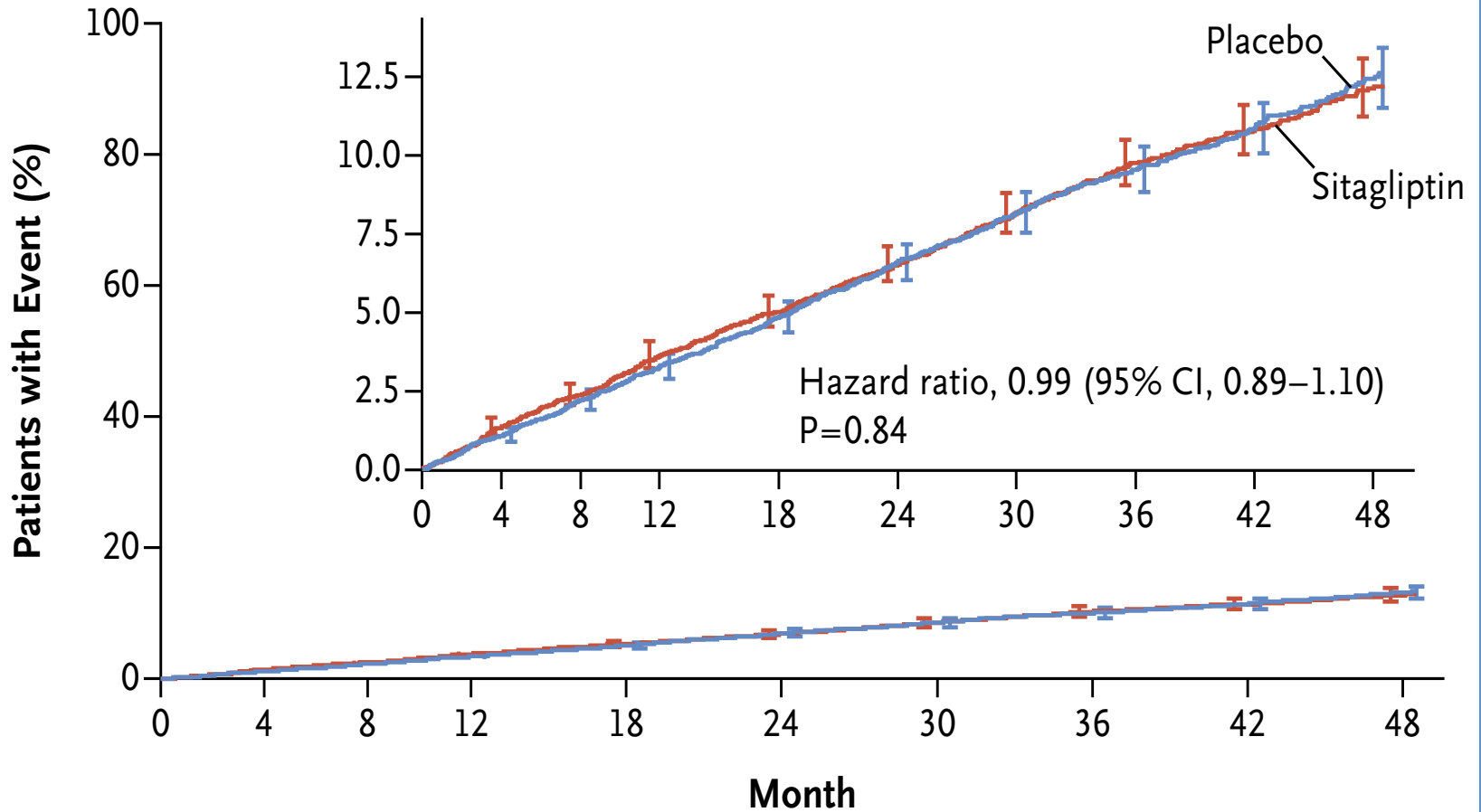
Sitagliptin	7332	7131	6937	6777	6579	6386	4525	3346	2058	1248
Placebo	7339	7146	6902	6751	6512	6292	4411	3272	2034	1234

Criterio de valoración cardiovascular secundario compuesto

Población IT

Número de pacientes con acontecimientos	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Criterio de valoración CV secundario compuesto	745 (10,2%)	746 (10,2%)
	3,58 <i>por</i> 100 años-paciente	3,62 <i>por</i> 100 años-paciente
	RRI en la población por IT = 0,99 (0,89 - 1,10), p = 0,84	
Componentes individuales		
• Muerte de causa CV	313 (4,3%)	293 (4,0%)
• IM no mortal	285 (3,9%)	294 (4,0%)
• ACV no mortal	147 (2,0%)	159 (2,2%)

B Secondary Cardiovascular Outcome



No. at Risk

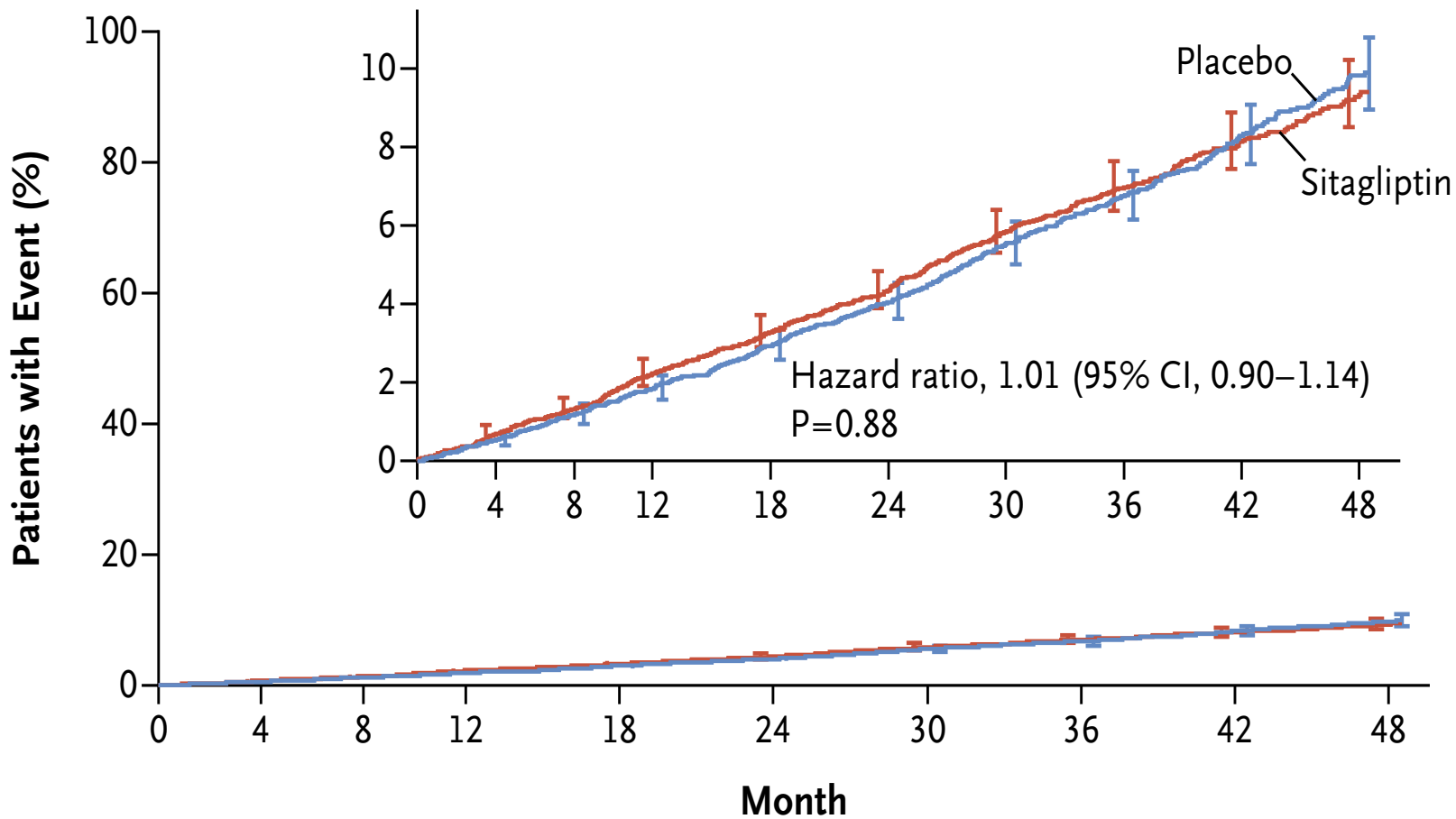
Sitagliptin	7332	7145	6969	6817	6638	6457	4584	3396	2097	1270
Placebo	7339	7161	6939	6796	6573	6359	4472	3332	2070	1260

Mortalidad por todas las causas (*población IT*)

	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Mortalidad global	547 (7,5%)	537 (7,3%)
	2,48 <i>por</i> 100 años-paciente	2,45 <i>por</i> 100 años-paciente
	RRI en la población por IT = 1,01 (0,90 - 1,14), p = 0,88	
No cardiovascular	167 (2,3%)	171 (2,3%)
Desconocida*	109 (1,5%)	107 (1,5%)
Cardiovascular		
• Muerte súbita cardíaca	72 (1,0%)	73 (1,0%)
• Infarto agudo de miocardio	21 (0,3%)	27(0,4%)
• Insuficiencia cardíaca	28 (0,4%)	35 (0,5%)
• ACV	29 (0,4%)	36 (0,5%)
• Otra causa cardiovascular	8 (0,1%)	5 (0,1%)
• Presuntamente cardiovascular	113 (1,5%)	83 (1,1%)

* *Contabilizada como cardiovascular en el análisis principal*

D Death from Any Cause



No. at Risk

Sitagliptin	7332	7262	7180	7103	7010	6904	4964	3739	2321	1435
Placebo	7339	7271	7176	7098	6982	6864	4891	3673	2293	1412

Hospitalización por insuficiencia cardiaca*

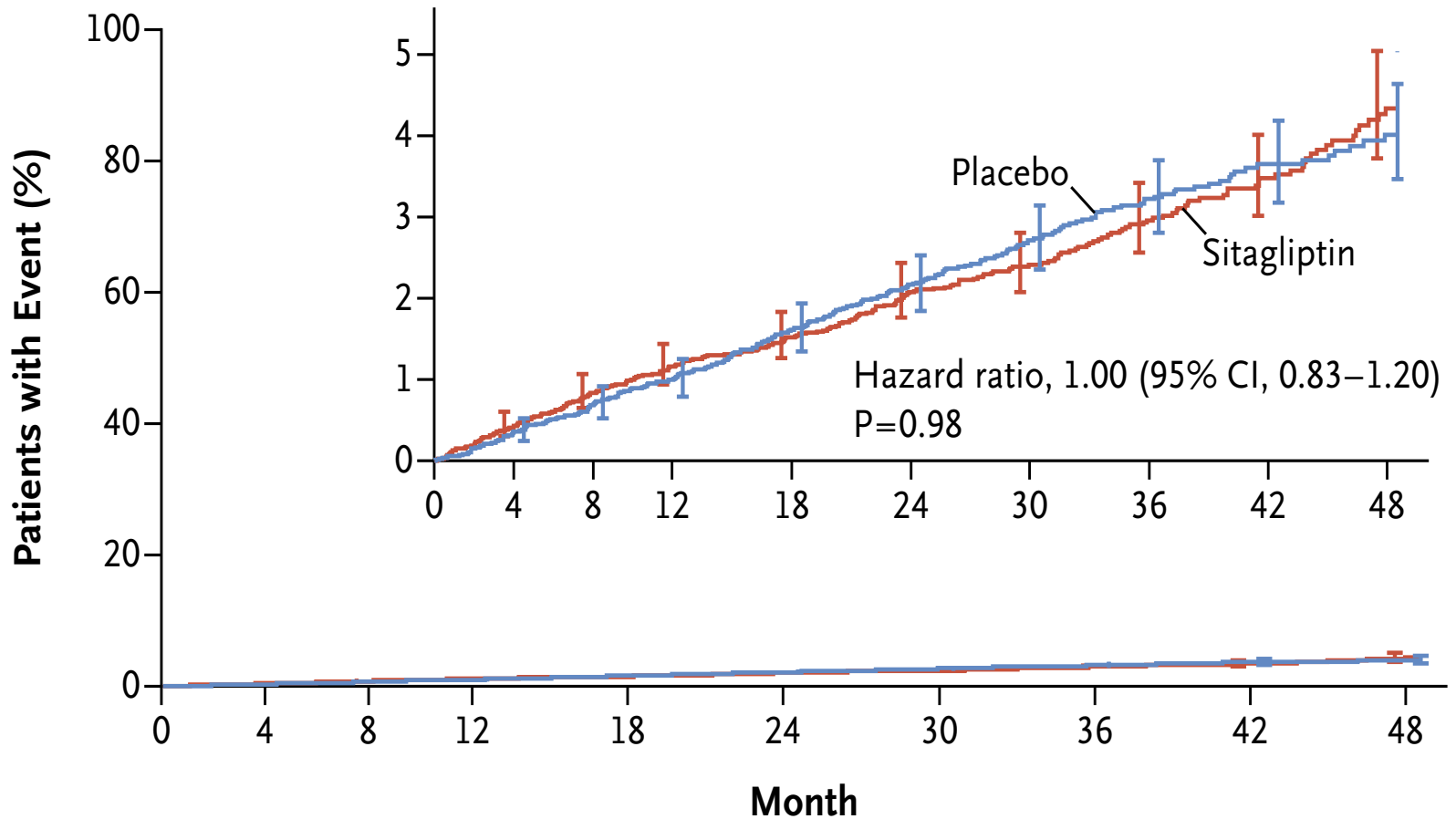
Población IT

Número de pacientes con acontecimientos	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Hospitalización por insuficiencia cardiaca [†]	228 (3,1%)	229 (3,1%)
	1,09 <i>por</i> 100 años-paciente	1,00 <i>por</i> 100 años-paciente
	RRI en la población por IT = 1,00 (0,83, 1,20), p = 0,98	
Hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte de causa cardiovascular [†]	538 (7,3%)	525 (7,2%)
	2,54 <i>por</i> 100 años-paciente	2,50 <i>por</i> 100 años-paciente
	RRI en la población por IT = 1,02 (0,90, 1,15), p = 0,74	

* Ajustada para los antecedentes de insuficiencia cardiaca en el momento basal

† Análisis preespecificados

C Hospitalization for Heart Failure

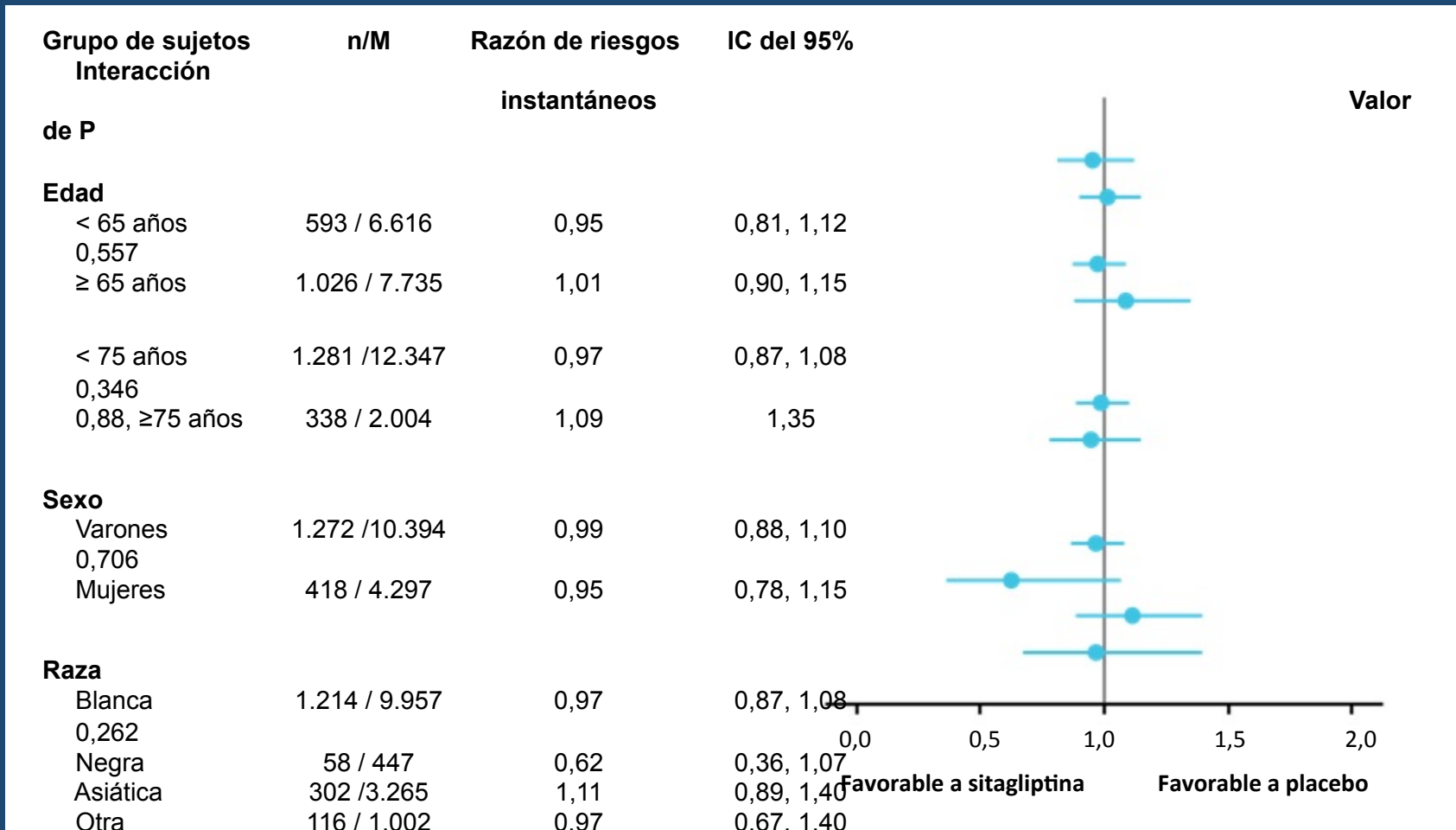


No. at Risk

Sitagliptin	7332	7189	7036	6917	6780	6619	4728	3515	2175	1324
Placebo	7339	7204	7025	6903	6712	6549	4599	3443	2131	1315

Criterio de valoración cardiovascular principal compuesto

Análisis por subgrupos especificados (1)*

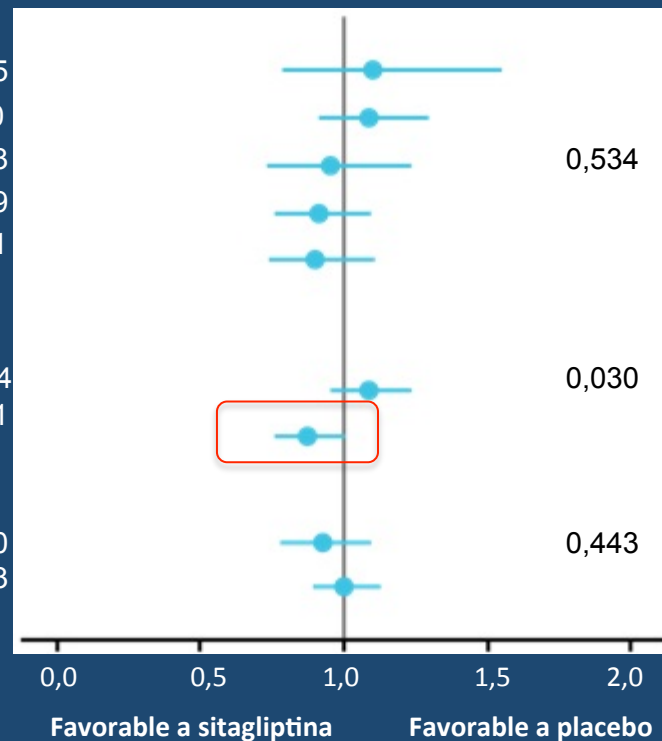


* Población IT

Criterio de valoración cardiovascular principal compuesto

Análisis por subgrupos especificados (2)*

Grupo de sujetos	n/M	Razón de riesgos instantáneos	IC del 95% Valor de P	Interacción
Región				
América Latina	132 / 1.471	1,10	0,78, 1,55	
Asia y Oceanía y otras	500 / 4.565	1,09	0,91, 1,30	
Europa occidental	226 / 2.076	0,95	0,73, 1,23	0,534
Europa oriental	465 / 3.965	0,91	0,76, 1,09	
Norteamérica	367 / 2.594	0,90	0,74, 1,11	
Índice de masa corporal				
< 30 kg/m ²	887 / 7.735	1,08	0,98, 1,24	0,030
≥ 30 kg/m ²	776 / 6.799	0,88	0,76, 1,01	
Función renal				
FGe < 60 ml/min/1,73 m ²	538 / 3.324	0,92	0,78, 1,10	0,443
FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	1.129 / 11.204	1,00	0,89, 1,13	

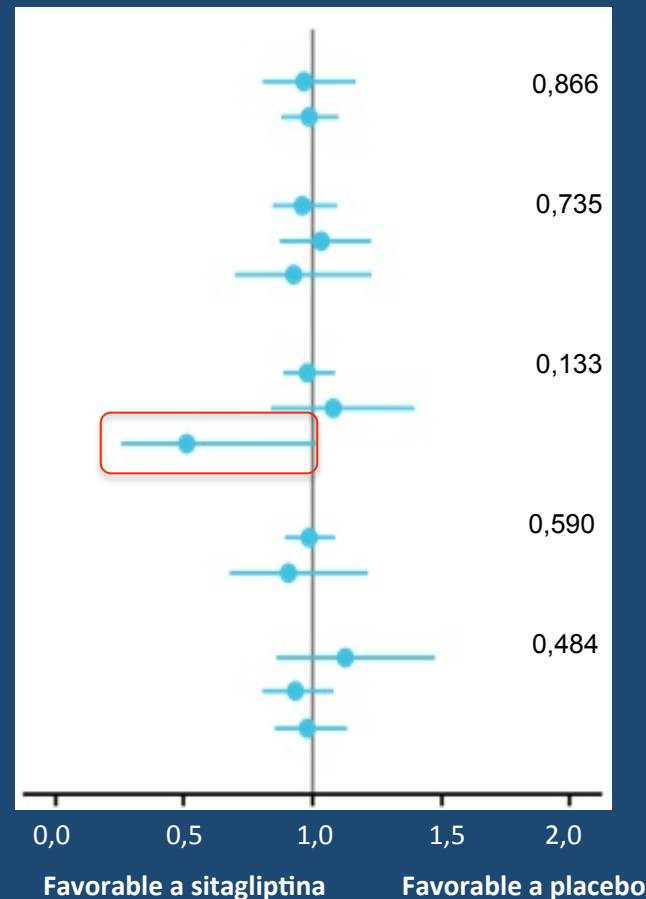


* Población IT

Criterio de valoración cardiovascular principal compuesto

Análisis por subgrupos especificados (3)*

Grupo de sujetos	n/M	Razón de riesgos instantáneos	IC del 95% Valor de P	Interacción
Insuficiencia cardiaca congestiva previa				
Sí	444 / 2.643	0,97	0,80, 1,17	0,866
No	1.246 / 12.028	0,99	0,88, 1,10	
Presión arterial sistólica				
< 140 mm Hg	968 / 8.815	0,96	0,85, 1,09	0,735
≥ 140-< 160 mm Hg	526 / 4.511	1,03	0,87, 1,23	
≥ 160 mm Hg	191 / 1.303	0,92	0,70, 1,23	
Presión arterial diastólica				
< 90 mm Hg	1.415 / 12.503	0,98	0,88, 1,09	0,133
≥ 90 -< 100 mm Hg	234 / 1.834	1,08	0,84, 1,40	
≥ 100 mm Hg	36 / 292	0,51	0,25, 1,02	
Antecedentes de hipertensión				
Sí	1.509 / 12.648	0,99	0,89, 1,09	0,590
No	181 / 2.023	0,91	0,68, 1,21	
Tabaquismo				
Actual	213 / 1.678	1,13	0,86, 1,48	0,484
Exfumador	720 / 5.844	0,93	0,81, 1,08	
No fumador	757 / 7.149	0,98	0,85, 1,13	

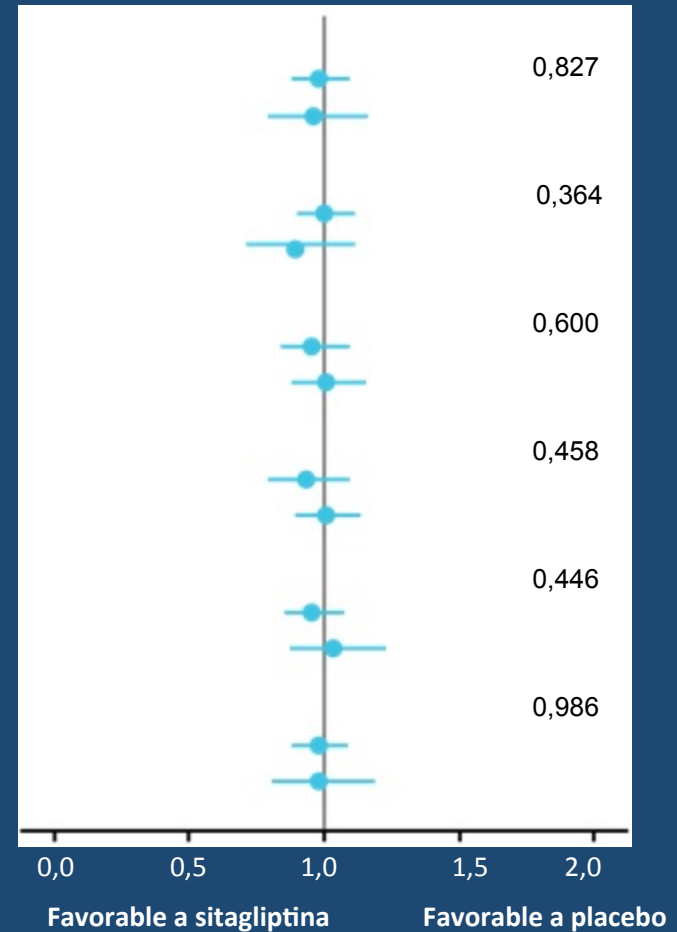


* Población IT

Criterio de valoración cardiovascular principal compuesto

Análisis por subgrupos especificados* (4)

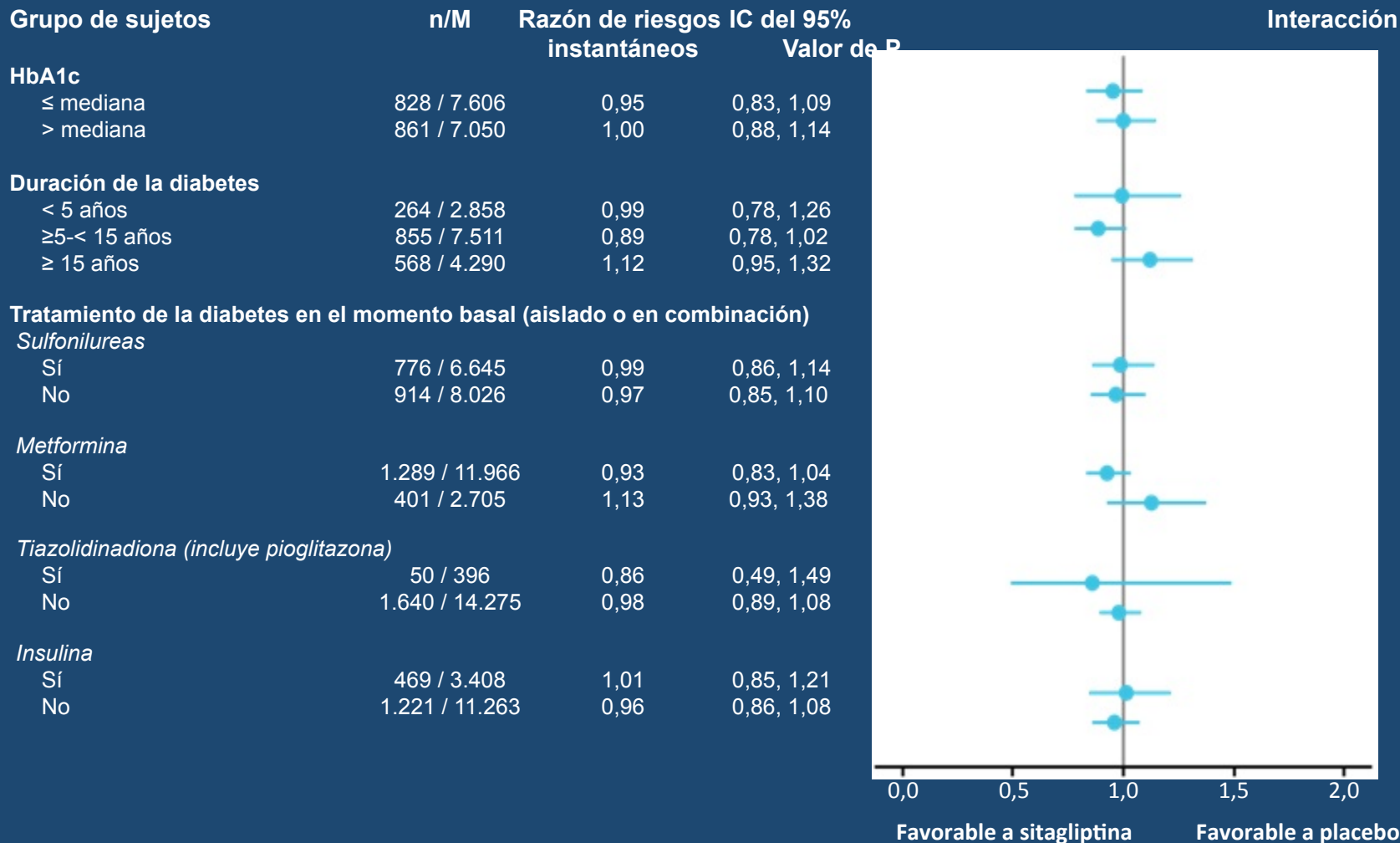
Grupo de sujetos	n/M	Razón de riesgos instantáneos	IC del 95%	Valor de P	Interacción
Medicaciones tomadas en el momento de la aleatorización					
<i>Estatinas</i>					
Sí	1.280 / 11.719	0,98	0,88, 1,10		0,827
No	410 / 2.952	0,96	0,79, 1,16		
<i>IECA o ARA</i>					
Sí	1.381 / 11.555	1,00	0,90, 1,11		0,364
No	309 / 3.116	0,89	0,71, 1,11		
<i>Diuréticos</i>					
Sí	860 / 6.020	0,96	0,84, 1,09		0,600
No	830 / 8.651	1,01	0,88, 1,15		
<i>Antagonistas del calcio</i>					
Sí	604 / 4.961	0,93	0,79, 1,09		0,458
No	1.086 / 9.710	1,01	0,89, 1,13		
<i>Betabloqueantes</i>					
Sí	1.172 / 9.322	0,96	0,85, 1,07		0,446
No	518 / 5.349	1,04	0,87, 1,23		
<i>Ácido acetilsalicílico</i>					
Sí	1.285 / 11.518	0,98	0,88, 1,09		0,986
No	405 / 3.153	0,98	0,81, 1,19		



* Población IT

Criterio de valoración cardiovascular principal compuesto

Análisis por subgrupos especificados (5)*



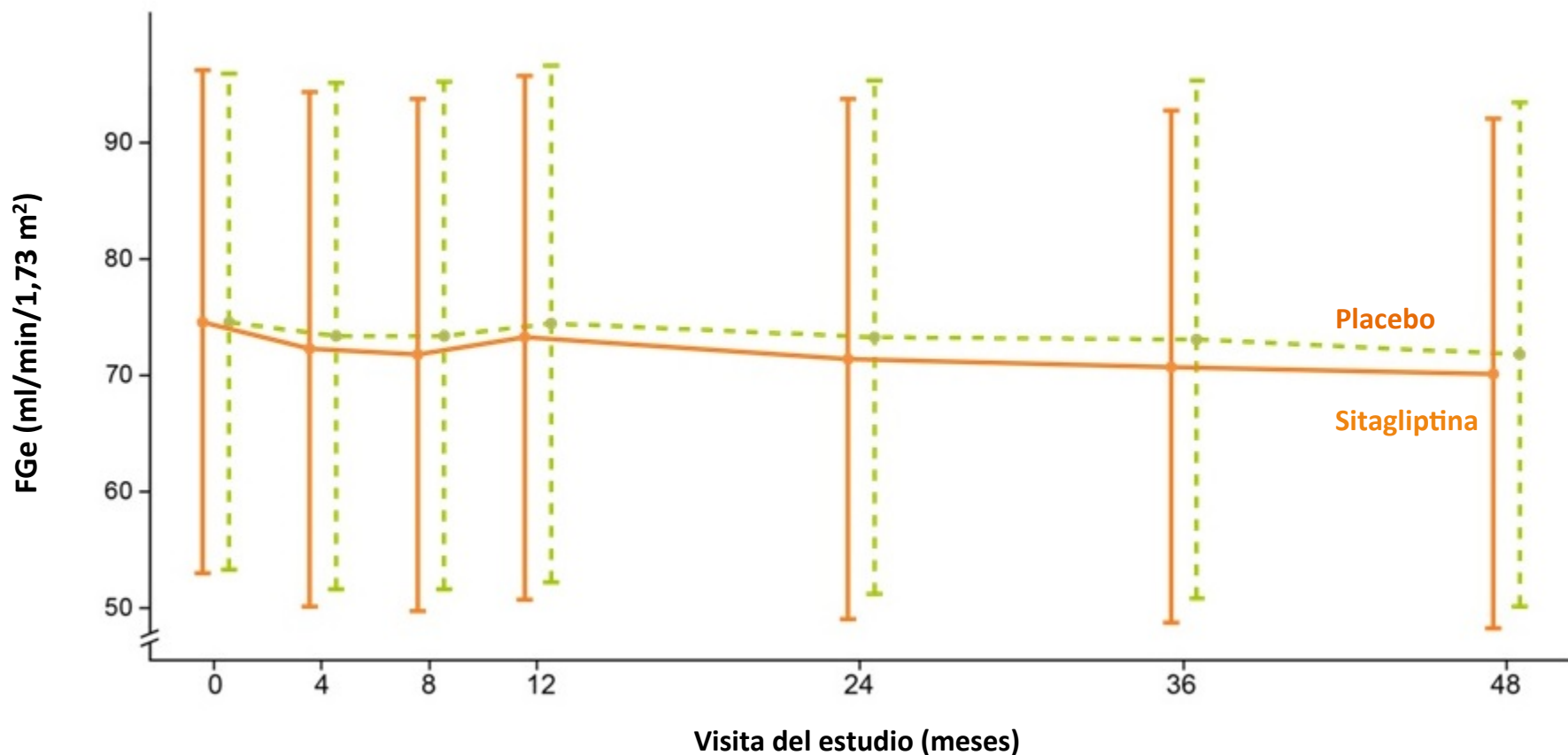
* Población IT

Filtración glomerular estimada (FGe)

Media \pm 1 DE

Diferencia media global estimada*:

- 1,34 ml/min/1,73 m² (IC del 95%, - 1,76, - 0,91), p < 0,0001



N.º de pacientes:

Sitagliptina: 7.254 3.984 3.722 2.135 5.209 3.068 1.248

Placebo: 7.274 4.005 3.674 5.053 5.108 2.957 1.213

*Modelo mixto con intersección en el origen y pendiente aleatorias, ajustado para el valor basal y la región

Green JB y cols. NEJM. 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

Hipoglucemia grave*

RRI en la población por IT (IC del, 95%): 1,12 (0,89 - 1,40), p = 0,33

	Sitagliptina	Placebo
	Participantes con acontecimiento n (%)	Participantes con acontecimiento n (%)
	160 (2,2%)	143 (1,9%)
Acontecimientos por 100 años-paciente	0,78	0,70

**Hipoglucemia que requiere asistencia*

Pancreatitis aguda y cáncer de páncreas confirmados

RRI en la población por IT, 1,93 (0,96 - 3,88), p = 0,065

	Pacientes		Acontecimientos	
	Sitagliptina (n=7.332)	Placebo (n=7.339)	Sitagliptina	Placebo
Pancreatitis aguda	23 (0,3%)	12 (0,2%)	25	17
Grave	4	0	4	0
Leve	19	11	21	16
Gravedad desconocida	0	1	0	1

RRI en la población por IT, 0,66 (0,28 - 1,51), p = 0,32

	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Cáncer de páncreas	9 (0,1%)	14 (0,2%)

Neoplasia maligna definida confirmada Charter

RRI en la población por IT, 0,91 (0,77 - 1,08), p = 0,27

Episodio	Sitagliptina n=7.332	Placebo n=7.339
Número total de neoplasias malignas	278	308
Número de pacientes con neoplasia maligna	268 (3,7%)	290 (4,0%)
5 tipos más comunes de neoplasia maligna		
Próstata	41 (0,6%)	49 (0,7%)
Pulmón (bronquios)	43 (0,6%)	35 (0,5%)
Colon (intestino grueso, ciego, apéndice)	21 (0,3%)	34 (0,5%)
Vejiga	28 (0,4%)	25 (0,3%)
Melanoma	15 (0,2%)	11 (0,1%)
Cáncer de páncreas	9 (0,1%)	14 (0,2%)

**Enfermedad maligna de nuevo diagnóstico o 1ª recurrencia de enfermedad maligna diagnosticada previamente durante el período del estudio*

Acontecimientos adversos graves*

Acontecimientos adversos graves	Sitagliptina N=7.332		Placebo N=7.339	
	Pacientes n (%)	Aconte- cimientos	Pacientes n (%)	Aconte- cimientos
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar	341 (4,7%)	405	371 (5,1%)	470
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	146 (2,0%)	165	133 (1,8%)	153
Trastornos gastrointestinales	130 (1,8%)	143	102 (1,4%)	121
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	118 (1,6%)	136	93 (1,3%)	102
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	66 (0,9%)	81	77 (1,0%)	95

*Clasificación por órganos y sistemas con incidencia $\geq 1\%$ en cada grupo

Resumen de resultados (1)

- TECOS fue un *estudio de seguridad cardiovascular*
- El estudio tenía por objeto el equilibrio glucémico para minimizar posibles efectos causantes de confusión de la glucemia sobre los criterios de valoración de interés, con el resultado de que solo hubo *una pequeña diferencia en las concentraciones de HbA_{1c}* entre los grupos de tratamiento con sitagliptina y con placebo
- La utilidad de sitagliptina como hipoglucemiante se confirmó por el inicio más frecuente *del tratamiento insulínico* y la mayor necesidad de *hipoglucemiantes adicionales* en el grupo de placebo que en el grupo de sitagliptina

Resumen de resultados (2)

- *Para el criterio de valoración cardiovascular primario compuesto* (Muerte de causa CV, IM no mortal, ACV no mortal, hospitalización por angina inestable) sitagliptina, en comparación con placebo, *no fue inferior y no fue superior*
- *Para el criterio de valoración cardiovascular secundario compuesto* (Muerte de causa CV, IM no mortal o ACV no mortal) sitagliptina, en comparación con placebo, *no fue inferior y no fue superior*
- La tasa de *hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca* no fue diferente entre los grupos de tratamiento con sitagliptina y con placebo
- La incidencia de *hipoglucemia grave* no fue diferente entre los grupos de tratamiento con sitagliptina y con placebo
- Sitagliptina no afectó la mortalidad de cualquier causa, mortalidad CV o no CV ni las causas de muerte

Resumen de resultados (3)

- Las tasas de *infecciones y de muertes por infección* no fueron diferentes entre los grupos de tratamiento con sitagliptina y con placebo
- La incidencia de *neoplasias malignas globales* no fue diferente entre los grupos de tratamiento con sitagliptina y con placebo
- En conjunto, los acontecimientos confirmados de *pancreatitis aguda* fueron poco frecuentes, pero numéricamente más frecuentes en el grupo de sitagliptina
- En conjunto, los acontecimientos confirmados de *cáncer de páncreas* fueron poco frecuentes, pero numéricamente más frecuentes en el grupo de placebo



MUCHAS GRACIAS!!!!