

COMPARACION INDIRECTA DE RESULTADOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Marc Carrasco¹, Natalia Male¹, María Massafrets¹, Susana Aceituno², María Soler², Miriam Prades²

¹Departamento de Market Access, Boehringer Ingelheim, Barcelona; ²Outcomes¹⁰, Castellón

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son el tipo de complicación más prevalente y la principal causa de muerte prematura en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹. Los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular de empagliflozina², canagliflozina³, liraglutida⁴ y semaglutida⁵, además de demostrar la no inferioridad frente a placebo, presentaron una reducción significativa del riesgo relativo de algunos acontecimientos cardiovasculares evaluados frente a placebo añadido al tratamiento estándar.

Métodos

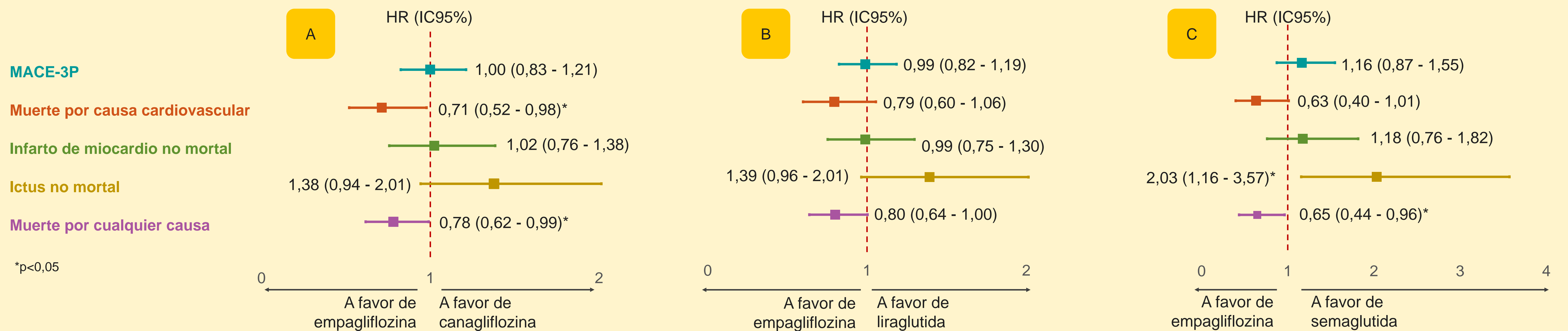
- Debido a la falta de ensayos clínicos de seguridad que comparasen directamente los tratamientos (head-to-head), se realizaron comparaciones indirectas entre los ensayos disponibles mediante el método de Bucher con placebo como comparador común⁶.
- La aplicación de esta metodología fue posible ya que los estudios analizados cumplían la propiedad de la transitividad⁷: mismo comparador común (placebo añadido al tratamiento estándar), misma indicación y contemporáneos. Asimismo, se revisaron las poblaciones de pacientes sobre las que tuvo lugar el ensayo clínico y las características metodológicas.
- Las medidas de resultado sobre las que se realizó la comparación indirecta fueron: la variable principal compuesta 3P-MACE (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) y los componentes individuales de ésta. Se incluyó también la variable muerte por cualquier causa, incluida como variable secundaria de los ensayos. Se calculó el Hazard Ratio (HR) y el Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%) de cada comparación indirecta.
- Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos utilizados mediante la escala Jadad⁸ y el riesgo de sesgo mediante el *risk of bias* de la colaboración Cochrane⁹.

Objetivo

- Comparar los resultados de seguridad cardiovascular de empagliflozina, canagliflozina, liraglutida y semaglutida mediante comparaciones indirectas.

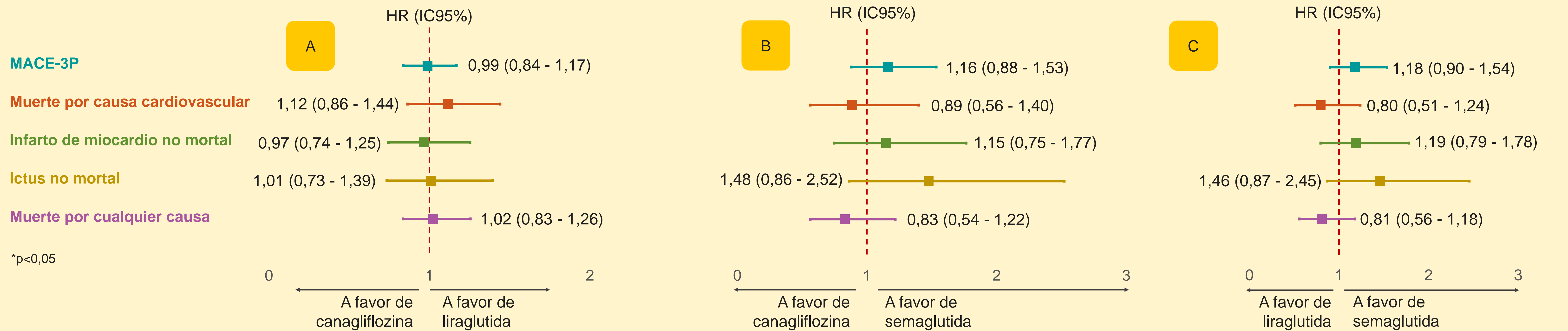
Resultados

Figura 1. Resultados de las comparaciones indirectas de empagliflozina vs canagliflozina, liraglutida y semaglutida



Empagliflozina mostró un menor riesgo relativo de muerte por causas cardiovasculares y de muerte por cualquier causa frente a canagliflozina (Figura 1A). No se hallaron diferencias significativas en las medidas de resultado comparadas entre empagliflozina y liraglutida (Figura 1B). Empagliflozina se asoció a un menor riesgo de muerte por cualquier causa frente a semaglutida. Semaglutida se asoció a un menor riesgo de ictus no mortal frente a empagliflozina (Figura 1C).

Figura 2. Resultados de la comparación indirecta de canagliflozina vs liraglutida y semaglutida y liraglutida vs semaglutida



No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las medidas de resultado comparadas entre canagliflozina y liraglutida, canagliflozina y semaglutida, y liraglutida y semaglutida (Figura 2).

Calidad metodológica y riesgo de sesgo

- Los resultados de la escala Jadad mostraron buena calidad metodológica (>3 puntos) en los estudios evaluados: empagliflozina, liraglutida y semaglutida presentaron la máxima puntuación (5 puntos) mientras que canagliflozina obtuvo 4 puntos, por no describir el estudio como doble ciego.
- La evaluación del riesgo de sesgo demostró que los cuatro estudios presentaban un riesgo de sesgo bajo (Figura 3).

Figura 3. Resultados de la evaluación de riesgo de sesgo



Conclusiones

A pesar de las limitaciones propias de este tipo de análisis, las comparaciones indirectas sugieren que los beneficios cardiovasculares demostrados por los fármacos antidiabéticos no son equiparables. En particular, empagliflozina es el único antidiabético que ha demostrado reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular y por cualquier causa en las comparaciones realizadas.

Referencias

- Álvarez et al. Clin Pharmacol Ther. 2016;98(2):145-61.
- Fitchett et al. N Engl J Med. 2015;211:7-28.
- Neal et al. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
- Marso et al. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
- Marso et al. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44.
- Janssen et al. Value Health. 2011;14(4):17-28.
- Catalá-López y Tobias. Farm Hosp. 2012;36(6):556-8.
- Jadad et al. Control Clin Trials. 1996;17(14):1-12.
- Higgins et al. Br Med J. 2011;343:82.

