



AVANCES EN MEDICINA

Fármacos o estrategias para el descenso de la glucemia y riesgo cardiovascular. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios



Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials

J.A. División Garrote^{a,c,*} y C. Escobar Cervantes^{b,c}

^a Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^c Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN

Udell JA, Cavender MA, Bhatt D, Chatterjee S, Farkouh ME Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:356-366.

Resumen

Introducción: Algunos fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes tienen efectos adversos cardiovasculares (CV).

Objetivo: Valorar si diferentes fármacos o estrategias utilizadas para disminuir la glucemia incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC), en pacientes diabéticos o con riesgo de desarrollarla, y establecer si el riesgo está relacionado con los diferentes objetivos de control o con el control del peso corporal.

Métodos: Se hizo en Medline, una búsqueda de publicaciones hasta febrero del 2015 de ensayos clínicos de fármacos o estrategias utilizadas para el descenso de la glucemia y que evaluaran los eventos CV. La variable principal fue la incidencia de IC. Se evaluaron los riesgos relativos.

Resultados: Se incluyeron 14 ensayos clínicos, con una media de duración de 4,3 años, que incluyeron 95.502 pacientes, de los que 3.907 (4%) desarrollaron IC. Los diferentes tratamientos o estrategias se asociaron con un descenso de hemoglobina glucosilada del 0,5% (DE: 0,32) y una ganancia de peso de 1,7 kg (DE: 2,8). Todos los fármacos o estrategias, comparados con cuidados habituales, incrementaron el riesgo de IC (RR: 1,14; IC 95%: 1,01-1,30). La magnitud del efecto varió dependiendo del método utilizado para el descenso de la glucemia (p para la interacción 0,00021). Al evaluar los diferentes fármacos, el riesgo fue

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jadivison@telefonica.net
(J.A. División Garrote).

más alto con los agonistas del receptor proliferador de peroxisoma, tiazolidindionas, (RR: 1,42; IC 95%: 1,15-1,76; 6 ensayos), intermedio para los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (RR: 1,25; IC 95%: 1,08-1,45; 2 ensayos) y neutro con insulina glargina (RR: 0,90; IC 95%: 0,77-1,05; un ensayo). Las estrategias de control intenso de glucemia (RR: 1; IC 95%: 0,88-1,13; 4 ensayos) y pérdida intensiva de peso (RR: 0,80; IC 95%: 0,62-1,14; un ensayo) no se asociaron con el riesgo de desarrollo de IC. El análisis de meta-regresión, puso de manifiesto que por cada kilo de ganancia de peso, asociado con los diferentes fármacos o estrategias, el riesgo de desarrollo de IC se incrementaba de forma significativa en un 7,1% (IC 95%: 1-13,6; $p=0,022$).

Conclusiones: Comparado con cuidados habituales, el descenso de la glucemia con diferentes fármacos o estrategias, puede incrementar el riesgo de aparición de IC dependiendo sobre todo del método utilizado y de la ganancia de peso.

Comentario

La insuficiencia cardíaca (IC) va a ser una de las grandes epidemias de nuestro siglo. Actualmente se estima su prevalencia entorno a un 2-4% en la población general adulta, entre un 10-20% en los mayores de 65 años y superior al 20% en los mayores de 80 años. Se calcula que en el mundo, actualmente hay unos 26 millones de pacientes con IC.

Las previsiones son un aumento importante de la prevalencia, por la mayor supervivencia de algunas cardiopatías (cardiopatía isquémica...) y por el envejecimiento de la población, se estima que en el año 2025 en torno a un 10% de la población tendrá más de 65 años, pudiendo llegar esta cifra al 30% en el año 2050.

La importancia de la IC debe, además de por su elevada prevalencia, por un lado a su relación con la morbimortalidad y, por otro, por los costes elevados que supone. Es la primera causa de ingresos hospitalarios en los mayores de 65 años (1-2% de todos los ingresos), reingresan un 25% en el primer año tras el ingreso y su mortalidad supera el 50% al cabo de los 5 años del diagnóstico (peor pronóstico que muchos tipos de cáncer). Se estiman tanto en Estados Unidos como en Europa más de un millón de hospitalizaciones anuales por IC. En cuanto al gasto sanitario, actualmente supone uno de los mayores costes para los sistemas nacionales de salud, en EE.UU. el coste anual por IC se estima en 30.000 millones de dólares, siendo la mayor parte del gasto debido a las hospitalizaciones¹.

Por todas estas razones, las sociedades Europea (2012) y Americana (2013) de cardiología, en sus últimas directrices para el manejo adecuado de la IC, hacen énfasis en la prevención en los estadios A (riesgo elevado de desarrollarla, pero sin daño estructural ni síntomas) y B (daño estructural, pero sin síntomas) de la enfermedad. En el estadio A se insiste en el control de la presión arterial (PA), del exceso de peso y de la diabetes como medidas más importantes para la disminución del riesgo de aparición de nuevos casos de IC.

El exceso de peso, junto con la hipertensión arterial (HTA), es uno de los principales factores de riesgo de aparición de nuevos casos de IC. En el estudio de Wong et al.² se identificaron como predictores de aparición de nuevos casos de IC, en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura. Este aspecto será por tanto de alto interés, en el tratamiento de la diabetes, sobre todo, en los pacientes con más riesgo de desarrollo de IC (hipertensos, antecedentes familiares...).

Por otra parte, los mecanismos de acción por los que podría aumentar el riesgo de aparición de IC con diferentes fármacos o estrategias no están claros. En los resultados de los diferentes estudios podrían influir las características basales de los sujetos incluidos y la duración de los ensayos.

En el metaanálisis de Udell et al. se pone de manifiesto cómo con algunos fármacos o estrategias utilizadas para disminuir la glucemia, en pacientes diabéticos o con riesgo de desarrollarla, podría aumentar el riesgo de aparición de nuevos casos de ID, sobre todo los que se acompañan de un aumento de peso de los pacientes. Un kilo de ganancia de peso conllevaría un aumento del 7,2% de riesgo de aparición de nuevos casos de IC. No hubo diferencias en cuanto a los valores alcanzados de hemoglobina glucosilada al final de los estudios. En este estudio también se puso de manifiesto la heterogeneidad de los resultados, hallazgos que están en consonancia con los de otros estudios.

Los diferentes ensayos clínicos realizados hasta la actualidad en pacientes diabéticos, han puesto de manifiesto un claro beneficio del tratamiento en la prevención de la enfermedad microvascular, sin embargo, estos resultados son controvertidos en cuanto a la prevención de la enfermedad macrovascular³. Por otra parte, es un hecho conocido el que la IC no suele ser una variable principal de desenlace en los diferentes estudios³. Son necesarios más estudios para clarificar el beneficio del control de la glucemia en la prevención de la enfermedad macrovascular y que se generalice el incluir la aparición de nuevos casos de IC como variable a estudiar. Por otra parte, la ganancia de peso y las hipoglucemias pueden distorsionar los resultados de los diferentes estudios.

De momento, una actitud prudente podría ser intentar alcanzar objetivos de control pero sin promover ganancia de peso ni hipoglucemias.

Bibliografía

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure Lesson learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123-33.
2. Wong YW, Thomas L, Sun JL. Predictors of incident heart failure hospitalizations among patients with impaired glucose tolerance: insight from the nateglidine and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research study. *Circ Heart Fail.* 2013;6:203-10.
3. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet.* 2014;383:2008-17.