

La intensificación del tratamiento hipoglucemiante con insulina frente a sulfonilureas podría incrementar los eventos cardiovasculares y la mortalidad en diabéticos tratados con metformina

Intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonilureas could increase cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes

Christianne L y col, JAMA. 2014, 311(22):2288-96.

Objetivos

Evaluar la asociación entre la intensificación del tratamiento con sulfonilureas o insulina y eventos cardiovasculares o muerte, en pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con metformina.

Diseño, lugar y pacientes

Cohorte retrospectiva. Nashville, Tennessee (EE.UU.). Tras la identificación de pacientes de 18 o más años (pertenecientes al sistema de salud para veteranos de las fuerzas armadas estadounidenses) que recibían atención regular en el sistema de salud durante al menos dos años y que (durante 2001 a 2008) iniciaron tratamiento con metformina en forma adherente, se seleccionó a aquellos en quienes se intensificara dicho tratamiento con insulina (de acción corta, larga o mixtas) o sulfonilureas (gliburida, glipizida o glimepirida). El seguimiento comenzó a los 180 días de la prescripción de uno u otro fármaco. Se excluyeron los pacientes que requirieron institucionalización permanente o entraron en diálisis al momento de la intensificación.

Evaluación de factores pronósticos y medición de resultados principales

Se evaluó la ocurrencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebro-vascular (ACV), hospitalización, muerte y eventos compuestos. El resultado principal fue la ocurrencia de eventos combinados constituidos por internaciones por IAM y ACV y muerte por cualquier causa. Como resultados secundarios se registró la ocurrencia de eventos cardiovasculares, muerte por todas las causas, y la combinación de IAM, ACV y muerte cardiovascular. Se realizó un análisis multivariado para desestimar posibles confundidores.

Resultados Principales

La cohorte incluyó finalmente 2.436 pacientes intensificados con insulina y 12.180 pacientes intensificados con sulfonilureas. El 95% de los pacientes eran hombres, 71% de raza blanca, con una mediana de edad de 60 años y mediana de HbA_{1c} de 8,1. Los resultados principales se detallan en la tabla 1.

Tabla 1: Ocurrencia de eventos en diabéticos tipo 2 adherentes a metformina que intensificaron el tratamiento con insulinas o sulfonilureas.

Evento	Insulina	Sulfonilureas	HR (IC95%)±
	Nro eventos/1000 personas-año		
Evento combinado (muerte de cualquier origen y eventos cardiovasculares)	42,7	32,8	1,30 (1,07 a 1,58)
Hospitalizaciones por IAM o ACV	11,9	10,9	0,88 (0,59 a 1,30)
Evento combinado (evento cardiovascular o muerte de origen cardiovascular)	22,8	22,5	0,98 (0,71 a 1,34)
Muerte de cualquier origen	33,7	22,7	1,44 (1,15 a 1,79)
Muerte de origen cardiovascular	10	7,8	1,21 (0,74 a 2)
Muerte por cáncer	14,6	7,1	1,85 (1,21 a 2,84)
Muerte por otras causas	17,1	10,6	1,36 (0,9 a 2,04)

HR: Hazard Ratio. IC 95%: intervalo de confianza. IAM: infarto agudo de miocardio. ACV: accidente cerebro-vascular. ±Ajustado por: variables demográficas, nivel de colesterol, valor de HbA_{1c}, creatinina, presión arterial, índice de masa corporal y otras comorbilidades.

Conclusiones

Entre los pacientes con diabetes que estaban recibiendo metformina, la adición de insulina frente a una sulfonilurea se asoció con un mayor riesgo de eventos combinados (eventos cardiovasculares no fatales y mortalidad por cualquier causa).

Fuente de financiamiento: Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services.

Comentario

La primera línea de tratamiento de la diabetes tipo 2 incluye cambios en el estilo de vida. En cuanto al tratamiento farmacológico la recomendación más consensuada es comenzar con metformina. Cuando a los tres meses de iniciada la terapéutica no se logra el objetivo glucémico medido por HbA_{1c}, es el momento de combinar el tratamiento con otros fármacos. La elección de uno u otro agente hipoglucemiante debe considerar las enfermedades preexistentes del paciente, los potenciales efectos secundarios de cada droga, el peso, mecanismos fisiopatológicos de la diabetes y los costos del tratamiento¹. Entre las opciones de intensificación del tratamiento se encuentran las sulfonilureas, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la DPP-4, los inhibidores de SGLT2, los agonistas del receptor de GLP-1, o la insulina basal. Se debe hacer énfasis en utilizar fármacos con baja tasa de efectos adversos, en especial, de hipoglucemias. Debemos tener en consideración también que los hipoglucemiantes orales reduce alrededor de 0,9 a 1,1% el valor de HbA_{1c}². Sin lugar a duda la insulina es un fármaco con alta eficacia para control de las glucemias. Si bien resulta inusual su uso como segunda línea de tratamiento, esta puede considerarse en los pacientes que pre-

sentan valores sostenidos de HbA_{1c} ≥ 9%, especialmente si esto coexiste con síntomas catabólicos³. El estudio que hemos analizado sugiere que los pacientes que fueron tratados con insulina como tratamiento de segunda línea han tenido mayor número de eventos combinados (mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares). Se destaca además un mayor número de muertes por cáncer y otros eventos no cardiovasculares en el grupo de insulina. Sin embargo es importante tener presente que la asignación del tratamiento no fue aleatorizado (la selección de insulina o sulfonilureas se eligió según el criterio médico), y que a pesar de los ajustes realizados los resultados pueden aún estar sujetos a sesgos. Resulta probable que los médicos hayan elegido insulina como tratamiento en pacientes con peores HbA_{1c} o mayores comorbilidades.

Conclusiones del comentador

Es posible que la aparición ulterior de estudios aleatorizados explorando estas opciones de tratamiento puedan aclarar mejor estos resultados.

Javier Nicolás Giunta [Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Italiano de Buenos Aires, javier.giunta@hiba.org.ar]

Giunta JN. La intensificación del tratamiento hipoglucemiante con insulina frente a sulfonilureas podría incrementar los eventos cardiovasculares y la mortalidad en diabéticos tratados con metformina. Evid Act Pract Amb. 2015;18(2):42. Abr-Jun. **Comentado de: Roumie CL, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonilureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes.** JAMA. 2014;311(22): (2288-96) PMID: 24915260.

Referencias

- American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S41-S48.
- Bennett WL y col. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602-613.
- Blonde L y col. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. Diabetes Obes Metab 2009;11:623-631.