

COMENTARIO SOBRE ESTUDIO APPROACH

Dr. Hugo Arbañil Huamán*

El hecho que la primera causa de muerte en la población que padece de diabetes mellitus (DM) sea la enfermedad isquémica cardiaca y que la principal causa de complicaciones sea las de tipo cardiovascular de acuerdo a estadísticas norteamericanas y europeas (1), ha llevado al aumento de la investigación en la enfermedad endotelial y la consecuente aterosclerosis acelerada en la población diabética. Indudablemente este segmento poblacional será el más beneficiado de terapéuticas que intervengan en la génesis de aterosclerosis.

Por otro lado, en la población diabética existe desde hace algunas décadas la preocupación que la terapéutica administrada para controlar la glucosa pueda ocasionar o estar relacionada al aumento en la enfermedad vascular que se desea enfrentar. Es conocido y clásico el estudio reportado por el grupo universitario (UGDP) que mostraba que el uso de tolbutamida (una sulfonilurea) producía mayor número de eventos vasculares que el uso de insulina, concluyéndose que el uso de sulfonilureas podía ser deletéreo; años después esto fue desvirtuado por defectos en el diseño del estudio (2).

Posteriormente el conocimiento de la resistencia insulínica en la etiopatogenia de la DM tipo 2 impulsó el desarrollo de medicación en el que se manejara este aspecto, surgiendo así como una familia prometedora las tiazolidinedionas más conocidas como las glitazonas (3). Como uno de los efectos más importantes de esta familia, se encontró que mejoraba el perfil disfuncional endotelial estabilizando la placa, disminuyendo la inflamación asociada, además de los efectos metabólicos (4).

Dos estudios de esta familia, específicamente de Rosiglitazona, el ADOPT y el DREAM han mostrado por el lado del estudio ADOPT que Rosiglitazona extiende el tiempo de la llamada falla secundaria en el tratamiento de la DM

En el estudio APPROACH presentado en el meeting AHA 2008 se evalúa el efecto de Rosiglitazona (RGZ) comparado contra Glipizide en la progresión de aterosclerosis coronaria en pacientes diabéticos coronarios. Este efecto se evaluó empleando ultrasonido intravascular. El desenlace primario a evaluar fue el cambio porcentual del volumen del ateroma y el secundario fue el cambio en el volumen total del ateroma, además el cambio en el volumen del ateroma en el segmento más enfermo. Los pacientes fueron aleatorizados a glipizide o a RGZ, cada grupo titulado a su máxima dosis y asociado a otros tratamientos antidiabéticos si era necesario para lograr control metabólico óptimo.

Los resultados mostraron diferencias en la disminución de PCR de alta sensibilidad a favor de RGZ; asimismo en la disminución de presión diastólica y aumento de HDLc en el grupo que recibió RGZ. Por otro lado, aumento de LDLc en el grupo que usó RGZ en comparación al grupo con glipizide (hay que recalcar que este efecto paradójico ocurre porque aumenta la fracción de LDL grande y boyante, disminuyendo la pequeña y densa).

Evaluated el desenlace primario no hubo significancia estadística en las diferencias logradas entre ambos tratamientos en el volumen porcentual de la placa ateromatosa, si bien hubo disminución en el grupo que usó RGZ. Evaluados los desenlaces secundarios no hubo diferencias significativas en el cambio del volumen de la porción más enferma del ateroma. En el cambio del volumen total normalizado del ateroma sí hubo diferencia significativa a favor del grupo que usó RGZ. Otros eventos que mostraron diferencias entre ambos grupos fueron: La hipoglucemia, que mostró diferencias significativas a favor del grupo que usó glipizide. Asimismo hubo diferencias en el peso, disminución de la hemoglobina a favor del grupo que usó RGZ. Recalamos que estos son eventos relacionados a cada

(*): Presidente de la Sociedad Peruana de Endocrinología

clase de medicamento usado. Es de comentar que no hubo diferencias en el número de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca entre ambos grupos, quizás esto sea explicado por que los diabéticos en este estudio tuvieron una media en su tiempo de enfermedad de 4.5 años.

Este estudio nos muestra que hasta el momento, las ventajas en la evolución de la placa ateromatosa usando RGZ versus glipizide se muestran a favor de RGZ pero no con la contundencia que esperaríamos por las diferencias en los mecanismos de acción entre ambos medicamentos. Quizás una explicación sea por el corto tiempo de observación, ya que el IVUS se hace después de 18 meses en tratamiento.

Por otro lado otro estudio con Pioglitazona (PGZ) comparado contra glimepiride (5) (llamado PERISCOPE) muestra efectos muy similares a los que encontró el estudio APPROACH, con la diferencia que el cambio en el volumen porcentual de la placa de ateroma evaluada mostró diferencias significativas a favor de PGZ, efecto que se muestra principalmente porque glimepiride aumenta sustancialmente el volumen de placa ateromatosa en este grupo estudiado, lo cual no ocurre en la comparación que se hace en el estudio APPROACH, ya que aquí el aumento de la placa con glipizide no es tanto como la de glimepiride, logrando en este estudio una disminución de el volumen de placa más importante si se compara al que logra Pioglitazone en el PERISCOPE.

En todo caso en el estudio PERISCOPE hubo una alta tasa de abandono (llegó al 35 %), lo cual redujo el número de sujetos evaluados hizo muy difícil llegar a conclusiones importantes.

Otros estudios que están llevándose a cabo, como el BARI – 2 (6) quizás ayuden a despejar el camino y muestren un efecto clínico contundente usando los sensibilizadores de insulina como las glitazonas.

Aprovecho estas líneas para comentar, a propósito que no hubo diferencias en el número de insuficiencias cardiacas entre ambos grupos de tratamiento en el estudio APPROACH. Quizás esta complicación ocurre cuando se escoge inapropiadamente al paciente que va a usar una glitazona, ya que esta manifestación es una complicación que ocurre con RGZ y PGZ. En la experiencia nacional una de las mejores indicaciones que teníamos ha sido la combinación insulina + glitazona, no encontrando nosotros un aumento de la prevalencia de insuficiencia cardiaca en nuestros pacientes; todo lo contrario a lo ocurrido con los pacientes en EEUU, razón por la que FDA prohibió dicha combinación. Nos preguntamos si esto será una manifestación por haber escogido inapropiadamente al paciente a usar esta combinación o es idiosincrático – racial como es el caso del uso de Cloromicetina, que en EEUU ocasiona aplasia medular en tanto aquí se abusa en su uso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Howard B Prevention conference VI Diabetes and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 105: 2231-2239.
2. University Diabetes Group Program: *Diabetes* 1970; 19 (Suppl) 789- 830.
3. Saltiel A, Olefsky J *Diabetes* 1996; 45: 1661- 1669.
4. Kelly et al. *Journal of diabetes and its complications* 2007; 21: 326- 334.
5. Nissen S et al. *JAMA* 2008; 299 (13): 1561- 1573.
6. Brooks M *Am. J Cardiol* 2006; 97: 9G- 19G.