

EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE LOS EVENTOS ADVERSOS DE UNA POBLACIÓN CON DIABETES TIPO 2 BAJO TRATAMIENTO CON GLITAZONAS VS. CUALQUIER TRATAMIENTO NO TZD

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF ADVERSE EFFECTS IN A SAMPLE WITH TYPE 2 DIABETES UNDER GLITAZONE TREATMENT VS. ANY OTHER NON-TZD TREATMENT

DRES. BUSO, C; CARRICART, S; ANDREIS, A

Consultorio Integral Diabetológico – Morón – Buenos Aires- www.diabetes-cid.com.ar

RESUMEN

En este trabajo analizamos en forma retrospectiva todos los efectos adversos reportados en la historia clínica de pacientes diabéticos tipo 2 de alto y muy alto riesgo, según Framingham, atendidos en forma ambulatoria, con el objetivo de analizar la seguridad del uso de glitazonas. No se observaron diferencias significativas en la aparición de tumores, fracturas y eventos cardiovasculares.

English

Português

RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF ADVERSE EFFECTS IN A SAMPLE WITH TYPE 2 DIABETES UNDER GLITAZONE TREATMENT VS. ANY OTHER NON-TZD TREATMENT

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DOS EVENTOS ADVERSOS EM UMA POPULAÇÃO DE DIABÉTICOS TIPO 2 TRATADOS COM GLITAZONAS CONTRA QUALQUER TRATAMENTO SEM TZD

SUMMARY

In this work we do a retrospective assessment of all the adverse effects which were reported in the medical history of outpatients with Type 2 diabetes of high or very high risk (Framingham). The objective of this work was to analyze if the use of glitazone is safe. We observed no significant differences in the appearance of tumors, fractures and cardiovascular events.

RESUMO

Neste artigo, analisamos em forma retrospectiva todos os efeitos adversos registrados na história clínica de pacientes diabéticos tipo 2 de alto e muito alto risco, segundo Framingham, atendidos em forma ambulatoria, com o intuito de examinar a segurança do uso de glitazonas. Não se observaram diferenças significativas no aparecimento de tumores, fraturas e eventos cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2001 en que se introdujeron las nuevas glitazonas (TZD), Rosiglitazona (RSG) y Pioglitazona (PIO), reemplazando a la malograda Troglitazona, se han publicado numerosos artículos acerca de su eficacia y beneficios¹, hasta Junio de 2007 cuando aparece el reporte Nissen² basado en un metaanálisis donde se informaba riesgo cardiovascular aumentado con el uso de RSG. No obstante, y aún cuando la opinión científica internacional criticó los resultados de esa

publicación y surgieron otros meta-análisis, se pudo percibir y comprobar un cambio en la orientación terapéutica y una caída en el uso de estas drogas.³ Durante el presente año aparecieron otros informes, en especial referidos a los beneficios del uso de PIO⁴ y se formalizaron las contraindicaciones de RSG^{5,6}, lo que ha mejorando el espectro de la prescripción, en sintonía con un aspecto fundamental del acto médico, la seguridad. Sin embargo, es interesante destacar que en la

enfermedad cardiovascular son múltiples los aspectos a tener en cuenta y que el control de los otros factores de riesgo tiene gran importancia en la reducción de la mortalidad de la población con diabetes tipo 2.^{7,8,9} Respecto de la seguridad, existe controversia sobre las acciones de estas drogas sobre la morbi-mortalidad asociada a cáncer y fracturas, por cuanto varios aspectos clínicos se deben considerar.^{10,11}

OBJETIVOS

Analizar en forma retrospectiva en una población con DM2 de alto y muy alto riesgo cardiovascular por Framingham (<http://www.framinghamheartstudy.org>), la totalidad de eventos adversos reportados en historia clínica (HC).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron retrospectivamente las HC consecutivas de 294 pacientes con DM2 atendidos en consultorios ambulatorios en las ciudades de Morón y Chascomús, provincia de Buenos Aires. Se descartaron 113 historias por falta de datos o periodo de seguimiento menor de 8 meses. Se completaron los reportes de 182 pacientes, (112 masculinos), 122 bajo tratamiento con TZD, 60 bajo cualquier tratamiento farmacológico dis-

tinto de TZD, considerándose a estos como grupo control. Se analizó inicialmente la población TZD vs. NO TZD y luego se dividió en 2 grupos por Framingham: A- riesgo alto y B- muy alto. Se tabularon valores de lípidos, consumo de tabaco, valores de presión arterial, considerándose inicial a los datos recibidos en la primera consulta, y final, a los obtenidos en el último reporte de laboratorio o control presencial. Se consignó el uso de fármacos adicionales (beta-bloqueantes, estatinas, fibratos, etc.). Los pacientes que recibían RSG al momento del reporte Nissen, habían sido informados por carta y en forma presencial sobre la publicación y se los había invitado a continuar el tratamiento con PIO 45 mg o a suspender electivamente el uso de esta familia de drogas.

Se consideraron cuatro grandes eventos adversos: Muerte (por cualquier causa), Enfermedad Cardiovascular (ECV) (que incluyó: Infarto de Miocardio, Cirugía de Revascularización Miocárdica, Angioplastia Coronaria, Angina Inestable), diagnóstico de enfermedad Tumoral, Fracturas (FX) no asociadas a patología tumoral. Se utilizó en el análisis estadístico, software PRIMER® 1992.

TABLA POBLACIÓN GENERAL (INICIAL)

	TZD (n= 122)	NO TZD (n=60)	p
SEXO Masc/Fem	85/37	28/32	*
EDAD	59.9+11.2	65.18+10.91	0.003
AÑOS Diagnóstico	8.23+5.19	14.43+10.3	<0.001
A1c	8.85+2.1	8.94+2.35	NS
SEGUIMIENTO	25.46	26.3	NS
Tabaco %	60.25	60.0	NS
NEFROPATIA %	50.0	53.3	NS
E. Cardiovascular %	24.59	30.0	NS
E.Vasc. Periférica %	9.8	16.6	NS
TUMORES %	8.19	6.6	0.028
BMI	31.71+5.74	31.47+5.76	NS

TABLA DE MEDICACIÓN UTILIZADA

NO TZD	NO TZD (n=60)	TZD (n=122)	P
METFORMINA	29 (48.3%)	120 (98.3%)	<0.0001
SULFONILUREAS	2 (3.3%)	2 (1.6%)	0.8 ns
REPAGLINIDA	2 (3.3%)	3 (2.4%)	0.8 ns
SITAGLIPTINA	4 (6.6%)	12 (9.8%)	0.6 ns
INSULINA	31 (51.6%)	X	X

ROSIGLITAZONA	72 (87.8%)
PIOGLITAZONA	21 (25.6%)
ROSI / PIO	29 (35.3%)

TABLA POBLACIÓN GENERAL (ANOVA)

NO TZD (n=60)	INICIAL	FINAL	P	TZD (n= 122)	INICIAL	FINAL	P
TAS mmHg	141.5+23.85	127.58+20.33	<0.0001	TAS mmHg	145.0+23.66	123.94+19.16	<0.0001
TAD mmHg	80.25+12.93	75.27+11.05	0.025	TAD mmHg	86.46+15.63	74.51+8.07	<0.0001
LDL mg%	129.28+36.38	109.2+37.96	0.004	LDL mg%	136.02+36.29	104.93+36.78	<0.0001
HDL mg%	45.31+10.31	46.57+10.98	0.51 NS	HDL mg%	45.09+11.08	47.43+10.32	0.08 NS
TG mg%	163.07+127.87	155.5+84.35	0.70 NS	TG mg%	172.65+102.49	135.72+55.02	<0.0001
EV CV	13 (21,6%)	5 (8,3%)	*	ECV	15 (12,2%)	2 (1,6%)	*
TUMORES	4 (6,6%)	2 (3,3%)	*	TUMORES	5 (4,0%)	3 (2,4%)	*
FRACTURAS	3 (5%)	0	*	FRACTURAS	0	0	*
A1c	8.92+2.33	7.15+1.28	<0.001	A1c	8.6+2.13	6.52+0.72	<0.0001

DIFERENCIAS FINAL NO TZD vs TZD (ANOVA)

NO TZD n=60	FINAL	TZD n= 122	FINAL	p
TAS mmHg	127.58+20.33		123.94+19.16	0.2 NS
TAD mmHg	75.27+11.05		74.51+8.07	0.5 NS
LDL mg%	109.2+37.96		104.93+36.78	0.4 NS
HDL mg%	46.57+10.98		47.43+10.32	0.6 NS
TG mg%	155.5+84.35		135.72+55.02	0.059 NS
ECV	5 (8,3%)		2 (1,6%)	<0.0001
TUMORES	2 (3,3%)		3 (2,4%)	0.268 NS
FRACTURAS	0		0	*
A1c	7.15+1.28		6.52+0.72	<0.0001

RESULTADOS

Evaluados los registros de 182 pacientes, se objetivó diferencia estadísticamente significativa en la edad, los años de seguimiento y los diagnósticos tumorales previos al período de seguimiento. El periodo medio de evaluación fue de 25 meses para ambos grupos. El 100% de los pacientes recibía IECA o Bloqueante del receptor de Angiotensina o la combinación de ambos. El 51.6% de los pacientes del grupo NO TZD estaba tratado con insulina. Respecto de los agentes orales, el 48.3% del grupo NO TZD y el 98.3% del grupo TZD ($p < 0.0001$) recibía Metformina, el resto de los agentes orales no arrojó diferencias de significancia estadística. Tanto el grupo TZD como el grupo control mejoraron las cifras de A1c, TA, LDL colesterol, no obstante, la variación del HDL colesterol no alcanzó relevancia estadística. Solo el grupo TZD mejoró la cifra de Triglicéridos (TG) en forma estadísticamente significativa.

La comparación de las variables de estudio entre poblaciones TZD Y NO TZD, solo objetivó diferencia de significado estadístico en el ítem ECV, donde fueron más frecuentes los eventos cardíacos en el grupo NO TZD: 5 contra 2 ($p < 0.0001$). El grupo TZD consiguió una meta de A1c menor que su control, 6.52+0.72 vs 7.15+1.28 ($p < 0.0001$).

Evaluados las HC de pacientes, agrupadas por ALTO RIESGO y MUY ALTO RIESGO por Framingham score, se evidenció:

En pacientes de ALTO RIESGO fue mayor la utilización de Estatinas para el grupo NO TZD ($p = 0.027$) y mejor el valor de A1c en el grupo TZD: 6.56+0.56 vs 7.23+1.32 ($p = 0.015$), el resto de los ítems evaluados no objetivó diferencias estadísticamente significativas.

Para el grupo de MUY ALTO RIESGO por Framingham, se observó una mejor media de A1c para el grupo TZD ($p < 0.0001$) sin diferencias en el resto de las variables

RESULTADOS ALTO RIESGO por FRAMINGHAM (COMP. PROPORCIONES)

	TZD (n=34)	NOTZD (n=16)	P
ECV	2 (5,8%)	2 (12,5%)	0.7 NS
TUMORES	0	1 (6,25%)	0.6 NS
FRACTURAS	0	0	*
MUERTE	0	1 (6,25%)	0.6 NS
USO BETA BLOQ	12 (35,2%)	9 (56,2%)	0.2 NS
ASPIRINA	34 (100%)	16 (100%)	*
ESTATINAS	23 (67,6%)	16 (100%)	0.027
A1c	6.56+0.56	7.23+1.32	0.015

RESULTADOS MUY ALTO RIESGO por FRAMINGHAM

	TZD (n=88)	NO TZD (n=44)	p
ECV	1 (1.1%)	3 (6.8%)	0.2 NS
TUMORES	4 (4.5%)	3 (6.8%)	0.8 NS
FRACTURAS	0	1 (2.2%)	0.7 NS
MUERTE	0	1 (2.2%)	0.7 NS
USO BETA BLOQ	40 (45.4%)	21 (47.7%)	0.9 NS
ASPIRINA	86 (97.7%)	43 (97.7%)	0.5 NS
ESTATINAS	63 (71.5%)	28 (63.6%)	0.4 NS
A1c	6.5+0.69	7.13+1.3	<0.0001

estudiadas.

Se documentaron dos muertes durante el periodo observado, ambas en el grupo NO TZD y una para el grupo de ALTO RIESGO (Muerte post amputación mayor miembro inferior) y una en el grupo MUY ALTO RIESGO (Insuficiencia cardíaca post CRM).

No se documentaron fracturas de ningún tipo en los reportes médicos, durante el periodo evaluado.

COMENTARIO

Si bien este es un estudio retrospectivo, basado en los reportes de la historia clínica de uso cotidiano, lo que conlleva el riesgo de subvalorar la frecuencia de eventos adversos, conforme deben necesariamente ser reportados por los pacientes en las visitas presenciales o por teléfono y el periodo de seguimiento medio es de poco más de dos años, lo que condiciona también la aparición de eventos cardíacos. Es de destacar que la población evaluada tiene como mínimo un 10% a 10 años de riesgo coronario.

Se observó una buena variación de la A1c en ambos grupos y un alto índice de objetivos de TA y lípidos cumplidos, con buena utilización de drogas cardioprotectoras en ambos grupos. Sobre este particular, la utilización de AAS en prevención fue casi universal, salvo los casos de alergia referidos en las HC. Es destacable la paridad en los factores de riesgo car-

diovascular de ambas poblaciones y el perfil de mejora acentuada de los niveles de triglicéridos en el grupo TZD, lo que se condice con los hallazgos de importantes trabajos prospectivos de reciente publicación.^{12,13}

Los nuevos diagnósticos tumorales, se centraron para el grupo NO TZD en Mama, Vejiga, Ovario, y el grupo TZD, Colón en 3 oportunidades y Mama.

CONCLUSIONES

Durante el periodo evaluado en las HC, se evidenciaron más eventos cardiovasculares en el grupo NO TZD si bien el número total de eventos fue escaso. Fracturas óseas y nuevos diagnósticos de tumores no tuvieron diferencias de significación estadística.

En la evaluación comparada entre TZD – NO TZD, por riesgo por Framingham, no se observaron mayor número de eventos adversos.

Si bien este es un estudio retrospectivo basado en los reportes de la consulta habitual una explicación preliminar a la tasa de eventos reducida podría corresponder al grado de cumplimiento de objetivos de control en glucemia –lipidos y TA, lo que podría estimular a la realización de un estudio prospectivo para revisar el verdadero rol adverso (libre de confusores) de las TZD para la enfermedad cardiovascular.

Referencias Bibliográficas

- Lebovitz H et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol* 2001;86:280:8
- Nissen S, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular causes. *NEJM* 2007;356:24:2457-2471
- Singh S, Loke Y et al. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298,(10):1189-95
- Nissen S, Wolski K. et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on progression of Coronary Atherosclerosis in Patients UIT Type 2 Diabetes, The PERISCOPE Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561-1573
- Nesto R, Bell D et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941-8
- Nathan D, Buse J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia*. 2008;51(1):8-11
- Home P, Pocock S et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac

- Outcomes and regulation of Glycaemia in diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005;48:1726-35
- 8- Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *NEJM* 2008;358:580-91
- 9- Gaede P et al. Effect of a multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2003;348:383-93
- 10- Monami M, Lamanna C et al. Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trial. *D. Care* 2008;31,(7):1455-60
- 11- Schwartz A. TZDs and Bone: A review of the Recent clinical Evidence. *PPAR Res* 2008;29:78-93
- 12- RECORD. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and regulation of Glycaemia in diabetes – ADA Sessions New Orleans 2009.
- 13- The BARI 2 Study Group. Nesto R et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *ADA Sessions New Orleans 2009 / NEJM* 2009 Jun 11;360(24):2503-15. Epub 2009 Jun 7