

Este estudio nos alerta acerca del efecto deletéreo de los episodios de hipoglucemia, que transcinden al episodio de una disminución de la concentración de glucosa en sangre. Debemos reflexionar sobre los fármacos hipoglucemiantes prescritos a pacientes con DM2 en España. Así, las sulfonilureas son fármacos que están relacionados con las hipoglucemias por su mecanismo de acción, con independencia de la ingesta (UKPDS Group. Lancet. 1998;352:837-853). En España es uno de los antidiabéticos orales más frecuentemente utilizados, seguido de las biguanidas (datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antidiabeticos.pdf). A la hora de seleccionar el antidiabético oral que debe asoc-

ciarse a metformina, en un paciente con DM2 controlada deberemos considerar el riesgo de hipoglucemias. Esta complicación parece asociarse a una mayor incidencia de eventos vasculares y de muerte por causa no cardiovascular.

Rocío Montejano Sánchez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Correo electrónico: rocio.montejano.sanchez@gmail.com

doi:10.1016/j.rce.2010.12.015

Tratamiento con rifaximina en pacientes con síndrome de intestino irritable sin estreñimiento

Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. *Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation*. New Eng J Med. 2011;364:22-32.

Contexto: La búsqueda de un tratamiento efectivo para el síndrome del intestino irritable (SII) es importante ya que se trata de una enfermedad que, sin tener un pronóstico grave, causa un evidente deterioro de la calidad de vida. En esta enfermedad de carácter funcional, sin sustrato estructural conocido, existe evidencia a favor de la posible participación de la flora intestinal en su fisiopatología, por lo que están en estudio distintos tipos de antibióticos no absorbibles. El objetivo de este estudio fue evaluar si el tratamiento con rifaximina mejora la sintomatología asociada al SII.

Métodos: Se diseñaron 2 estudios superponibles en fase 3, doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados (TARGET 1 y TARGET 2). En ambos se incluyeron pacientes con diagnóstico de SII sin estreñimiento, asignados a recibir tratamiento con rifaximina 550 mg 3 veces al día durante 2 semanas frente a placebo, con un seguimiento de 10 semanas adicionales libres de fármaco. La variable principal fue comparar la proporción de pacientes con alivio de los síntomas globales durante al menos 2 semanas tras concluir el tratamiento. La variable secundaria más relevante fue comparar la proporción de pacientes con mejoría de la hinchazón relacionada con el SII durante el mismo periodo de tiempo. Otras variables secundarias incluyeron la comparación del porcentaje de pacientes que obtuvieron mejoría diaria en cuanto a clínica global y síntomas individuales como hinchazón, dolor abdominal y consistencia de las heces, durante las 4 semanas posteriores al tratamiento y hasta completar las 12 semanas de duración del estudio.

Resultados: Se incluyeron 1.260 pacientes de Estados Unidos y Canadá (623 en TARGET 1 y 637 en TARGET 2). Se aleatorizaron 309 a rifaximina y 314 a placebo en el primer

estudio y 316 a rifaximina y 321 a placebo en el segundo. Durante las primeras 4 semanas tras el tratamiento, la proporción de pacientes que experimentaron alivio de síntomas globales relacionados con el SII fue significativamente mayor en el grupo de rifaximina respecto al grupo placebo ($p = 0,01$, $p = 0,03$, $p = 0,001$ en TARGET 1 y TARGET 2, respectivamente, y en la combinación de ambos). También existió un número significativamente mayor de pacientes con alivio de la hinchazón en el grupo tratado con antibiótico respecto a los que recibieron placebo ($p = 0,005$, $p = 0,02$, $p < 0,001$). En la evaluación diaria de síntomas (inflamación, dolor abdominal y consistencia de las heces) el número de pacientes con mejoría también fue significativamente mayor en el grupo de rifaximina. No hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos entre ambos grupos.

Comentario

El SII es una enfermedad benigna, crónica y sin tratamiento curativo en la actualidad. Estos 2 estudios demuestran que se consigue una mejor respuesta clínica con rifaximina que con placebo en pacientes con SII, sin estreñimiento. Hasta ahora, las alternativas farmacológicas efectivas para el SII eran limitadas. El uso de antibióticos con escasa absorción es, además, controvertido. Los estudios que lo apoyan se basan en el efecto del antibiótico para reducir la flora bacteriana local de la mucosa intestinal. Sin embargo, los resultados de estos estudios han sido cuestionados por la metodología utilizada. Se calcula que sólo un 4% de los pacientes presentaba sobrecrecimiento bacteriano (Ford AC et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1279-1286), en contraste con el 80% que se comunicaba en los antiguos estudios. Las principales bazas del artículo comentado son: la obtención de un beneficio clínico durante 10 semanas tras un ciclo corto de rifaximina, el efecto sobre la hinchazón, síntoma de muy difícil tratamiento, la similitud entre los resultados de ambos estudios, lo que confirma la reproducibilidad del efecto terapéutico, y el excelente perfil de seguridad del fármaco. Entre las limitaciones debemos destacar: la escasa diferencia porcentual entre el beneficio obtenido por el antibiótico respecto a placebo, la dificultad para seleccionar a los pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento antibiótico, el carácter crónico de la enfermedad y el desconocimiento de la respuesta al

retratamiento, y el riesgo de resistencias. En España, donde la prevalencia del SII varía según los criterios diagnósticos utilizados entre un 3,3% y un 12,1% (Mearin F. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:335-343), la administración de Rifaximina puede ser una alternativa recomendable, si no hay una respuesta satisfactoria a otras terapias sintomáticas, en pacientes con SII sin estreñimiento.

C.I. Soto Abánades

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Correo electrónico: clarasoto27@gmail.com

doi:10.1016/j.rce.2011.01.004

Eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves

Faiez Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.

Antecedentes: Los antagonistas de los mineralocorticoides aumentan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica severa e insuficiencia cardíaca tras infarto agudo de miocardio. Se evalúan los efectos de la eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica y síntomas leves.

Métodos: En este estudio doble ciego, se aleatorizó a 2.737 pacientes con clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA) para insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección de no más del 35%, a recibir eplerenona (hasta 50 mg diarios) o placebo, añadido al tratamiento habitual. El objetivo primario fue la incidencia de muerte de origen cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Resultados: El estudio fue detenido prematuramente, de acuerdo a las normas pre establecidas, tras un período de seguimiento de 21 meses. El objetivo primario ocurrió en el 18,3% de los pacientes del grupo tratado con eplerenona comparado con el 25,9% del grupo placebo (riesgo relativo 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,54 a 0,74; $p < 0,001$). Fallecieron el 12,5% de los pacientes que recibieron eplerenona y el 15,5% del grupo placebo (riesgo relativo 0,76; IC 95%: 0,65 a 0,93; $p = 0,008$). Fallecieron por causa cardiovascular el 10,8 y el 13,5%, respectivamente. La hospitalización por insuficiencia cardíaca y por otras causas también disminuyó con eplerenona. Se detectaron niveles séricos de potasio por encima de 5,5 mM/dl en el 11,8% de los pacientes del grupo de eplerenona y en el 7,2% del grupo placebo ($p < 0,001$)

Conclusiones: Eplerenona, comparado con placebo, redujo tanto el riesgo de muerte como el de hospitalización, en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y síntomas leves.

Comentario

Este estudio demuestra que la administración de eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II de la NYHA y fracción de eyección (FE) menor del 35% conlleva una reducción de muerte por causas cardiovasculares y de hospitalización.

En estudios previos, eplerenona ha demostrado una disminución de la mortalidad y la hospitalización por causas cardiovasculares en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción sistólica asociada (Pitt B et al. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-1321). Por tanto, el empleo de fármacos antagonistas de la aldosterona se configura como un elemento importante en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección deprimida.

El estudio incluyó a 2.737 pacientes reclutados en 278 centros de 29 países diferentes. Sorprende que los pacientes seleccionados, a pesar de tener una disfunción severa de ventrículo izquierdo (FE < 35%), presentaran una clase funcional II ya que, en la práctica clínica habitual, suelen tener una peor situación clínica.

A partir de estos resultados, deberemos considerar añadir un antagonista de la aldosterona a los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca y FEVI < 35% aunque estos síntomas sean relativamente leves.

N. Martín-Suñé

Servicio Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid, España

Correo electrónico: nmsune@gmail.com

doi:10.1016/j.rce.2011.01.005