



EL ARTÍCULO DEL MES

Hipoglucemia severa y riesgo de eventos vasculares y muerte

Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al (ADVANCE Collaborative Group).

Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death

N Engl J Med. 2010;363:1410-8.

Introducción: La hipoglucemia grave puede aumentar el riesgo de evolución desfavorable de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) asignados a un tratamiento intensivo hipoglucemiante. Este estudio analiza la relación entre la hipoglucemia grave y la incidencia de eventos clínicos adversos en un estudio en el que se evaluó el tratamiento hipoglucemiante intensivo.

Métodos: Se examinaron las asociaciones entre la incidencia de hipoglucemia grave y el riesgo de eventos macrovasculares y microvasculares y muerte en 11.140 pacientes con DM2, utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox con ajuste de las variables medidas al inicio y después de la aleatorización. La hipoglucemia fue definida como una concentración de glucosa en sangre inferior a 2,8 mmol/l (50 mg/dl) o la presencia de síntomas y signos típicos de hipoglucemia sin otra causa aparente. Cuando los pacientes presentaron una alteración transitoria del sistema nervioso central se consideró hipoglucemia grave.

Resultados: Durante un periodo de seguimiento medio de 5 años, 231 pacientes (2,1%) tuvieron al menos un episodio de hipoglucemia grave; 150 habían sido asignados a control intensivo de la glucosa (2,7% de los 5.571 pacientes de ese grupo) y 81 habían sido asignados a control estándar de la glucosa (1,5% de los 5.569 pacientes de ese grupo). El tiempo medio que transcurrió desde el desarrollo de la hipoglucemia al primer evento macrovascular mayor, al primer evento microvascular mayor, y a la muerte fue de 1,56 años (rango intercuartílico, 0,34 a 2,41), 0,99 años (rango intercuartílico, 0,4 a 2,17), 1,05 años (rango intercuartílico, 0,34 a 2,41), respectivamente. Durante el seguimiento, la hipoglucemia grave se asoció con un incremento significativo del riesgo ajustado de evento macrovascular mayor (*hazard ratio [HR]*, 2,88; intervalo confianza del 95% [IC del 95%], 2,01-4,12), evento microvascular mayor (HR, 1,81; IC del

95%, 1,19-2,74), muerte por causa cardiovascular (HR, 2,68; IC del 95%, 1,72-4,19) y muerte por cualquier causa (HR, 2,691,81; IC del 95%, 1,97-3,67) ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). Se encontraron asociaciones similares para eventos no vasculares, incluyendo respiratorios, digestivos y alteraciones de la piel ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). No se encontró relación entre la recurrencia de hipoglucemia grave y eventos vasculares o muerte.

Conclusiones: La hipoglucemia grave se asoció con un riesgo incrementado de experimentar eventos clínicos adversos. Es posible que la hipoglucemia grave contribuya a la aparición de eventos adversos, pero estos análisis indican que la hipoglucemia tal vez sólo sea la expresión de una mayor vulnerabilidad ante tales eventos.

Comentario

Algunos estudios (ACCORD, N Engl J Med. 2008;358:2545-59 y ADVANCE, N Engl J Med. 2008;358:2560-72) han examinado la eficacia y la seguridad de un control estricto de la glucemia sobre los eventos macrovasculares en pacientes con DM2 de larga evolución.

En un metaanálisis reciente (Diabetología. 2009;52:2288-98) se halló una reducción en el número de infartos de miocardio en los pacientes con control intensivo de la glucemia. Sin embargo, en el estudio ACCORD, se observó un exceso de mortalidad en el grupo de control intensivo, no explicado por la elevada tasa de hipoglucemia. En el estudio ADVANCE, a pesar de las elevadas tasas de hipoglucemia, se observó reducción de los eventos macrovasculares y microvasculares, sin observarse aumento de la mortalidad. Por tanto, existen evidencias contradictorias acerca de si es positivo un control estricto de la glucemia en pacientes con DM2.

Las hipoglucemias graves están asociadas a un amplio espectro de complicaciones clínicas y este estudio demuestra un incremento de eventos macrovasculares, microvasculares y muerte de causa o no cardiovascular en pacientes con DM2 de larga evolución. Los hallazgos de este estudio son relevantes por varios motivos. En primer lugar, en este estudio se evidencia una relación muy significativa entre los eventos cardiovasculares y la hipoglucemia grave. La definición de hipoglucemia se basa en la clínica y en su intensidad: grave, si el paciente no es capaz de resolverla, y no grave, si puede resolverla.

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