

## Riesgo cardiovascular y mortalidad asociada a los antidiabéticos orales: un estudio observacional con limitaciones que no modifica las recomendaciones actuales

Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research. *BMJ* 2009;339:b4731 doi:10.1136/bmj.b4731 database.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de mortalidad por cualquier causa (MT) asociados a la prescripción de antidiabéticos orales (ADO)?

**Método:**

**Diseño:** estudio de cohortes retrospectivo.

**Ámbito:** atención primaria.

**Contexto:** pacientes de medicina general en Reino Unido entre 1990 y 2005.

**Seguimiento.** media de 7,1 años por paciente.

**Participantes:** pacientes de 35-90 años, identificados como diabéticos, con un episodio de cuidados en el periodo de reclutamiento y registro de algún evento clínico o relacionado con diabetes. Se excluyeron los registros con fecha de fallecimiento duplicada. En el ajuste completo de covariables (modelo 3) se excluyeron 28.812 pacientes por pérdida de información

**Tamaño muestral:** sin determinar. Se incluyeron 91.521 diabéticos, con un total de 2.843.007 intervalos de tratamiento con ADO

**Variable resultado principal:** tasa de episodios nuevos de IAM, ICC y MT.

La unidad de medida fue el intervalo personas-tiempo de tratamiento con ADO (periodo desde el inicio de un ADO hasta el inicio del siguiente ADO, inicio de otro medicamento, finalización o aparición del evento de interés): Se categorizaron en: rosiglitazona, pioglitazona (monoterapia y combinación), sulfonilureas 1ª y 2ª generación (monoterapia), metformina (monoterapia), otros ADO y combinaciones excluidas glitazonas e insulinas. Se excluyeron los periodos sin tratamiento o con insulina y sus eventos.

**Variable resultado secundaria:** fracturas (no cadera) como control positivo.

Se realizó una regresión estratificada por edad y año de prescripción, ajustando secuencialmente por sexo y duración de la diabetes (modelo 1), más complicaciones previas, EAP, ECV y tratamiento con otros medicamentos (modelo 2), más índice masa corporal (IMC), colesterol,

presión sistólica, HbA1c, creatinina, albúmina y tabaquismo (modelo 3)

**Fuente de datos:** base de datos de investigación de médicos generales del Reino Unido.

**Resultados:**

Riesgo de eventos en pacientes en tratamiento con ADO (Modelo 3)			
	HR (IC95%)		
	IAM	ICC	Mortalidad total
Sulfonilureas 2ª vs. metformina	NS	1,18 (1,04 a 1,34)	1,24 (1,14 a 1,35)
Rosiglitazona vs. metformina	NS	NS	NS
Pioglitazona vs. metformina	NS	NS	0,69 (0,49 a 0,48)
Rosiglitazona vs. pioglitazona	NS	NS	NS

HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

NS: No significativo

Mediana de seguimiento por intervalo de tratamiento de 24 días. Metformina en monoterapia fue el fármaco más prescrito (74,5%) seguido de las sulfonilureas de 2ª generación en monoterapia (63,5%). Durante el periodo de estudio se produjeron 3.588 nuevos IAM, 6.900 ICC, 18.549 muertes y 2.123 fracturas.

**Conclusión de los autores:** los resultados sugieren un perfil de riesgo desfavorable de las sulfonilureas comparadas con metformina. Pioglitazona se asoció con una mortalidad por cualquier causa inferior a la de metformina y un mejor perfil de riesgo que rosiglitazona.

**Fuente de financiación:** ninguna

**Comentario:** el objetivo del tratamiento de la DM2 es disminuir las complicaciones micro y macrovasculares, mediante el control de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular (RCV). Los beneficios y riesgos cardiovasculares de los ADO son controvertidos, fundamentalmente por la escasez de ensayos clínicos controlados que estudien dichos efectos (1). Las glitazonas incrementan la incidencia de ICC y fracturas óseas, existiendo un debate importante sobre el riesgo asociado de IAM y muerte cardiovascular (2,3). También hay dudas sobre la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas (4).

Este estudio sugiere un mayor riesgo de ICC y MT con sulfonilureas, no confirma el mayor riesgo de IAM asociado a rosiglitazona, e incluso asocia pioglitazona (monoterapia o asociada) con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, comparados con metformina. Entre las glitazonas, pioglitazona se asocia con un menor riesgo de morir o sufrir una ICC que rosiglitazona.

Los resultados pueden ser interesantes, aunque algunos contradicen los publicados con anterioridad; no obstante, existen limitaciones y factores de confusión, que aunque estudiados no pueden ser obviados y que comprometen su validez. A pesar de incluir un número elevado de diabéticos, algunas diferencias observadas podrían deberse a diferencias en las características basales de los pacientes y no a los diferentes tratamientos.

El análisis de covariables completo (modelo 3) disminuye el número de registros disponibles y eventos detectados, limitando el poder para detectar diferencias y aunque algunas estimaciones puntuales sugieren diferencias, éstas no tienen significación estadística, que sí se alcanza excluyendo del análisis (modelo 2) factores importantes para el RCV en pacientes diabéticos como HbA1c, IMC, colesterolemia y tabaquismo, limitando la validez de sus conclusiones.

**MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:** este estudio no proporciona evidencia para modificar las recomendaciones actuales: metformina como tratamiento inicial de la DM2 y elección preferente de sulfonilureas vs. glitazonas en el segundo escalón. En caso de considerar necesario la asociación de una glitazona, se recomienda seleccionar pioglitazona por su perfil de seguridad más favorable (5).

**Bibliografía:**

- (1) *Ann Intern Med.* 2007;147:386-399.
- (2) *JAMA* 2007;298:1180-1188.
- (3) *Lancet* 2009;373 (9681):2125-35.
- (4) *Can Med Assoc J* 2006; 174:185-6
- (5) *GPC Diabetes tipo 2.* Madrid: SNS 2008.

Cumple 18 de los 22 criterios STROBE.

**Términos Mesh:** Diabetes Mellitus Type 2; Oral Antidiabetes Drugs; Cardiovascular Risk Factors; Retrospective Studies

**Autores:** Carmen Suárez Alemán. Carlos Fernández Oropesa. Elena Hevia Álvarez. Servicio Andaluz de Salud.