



Insuficiencia cardiaca, 'olvidada' en el examen CV de antidiabéticos

Un editorial en 'The Lancet' reclama que se tenga en cuenta al mismo nivel que el infarto de miocardio y el ictus en los ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad cardiovascular de las nuevas terapias

NAIARA BROCAL CARRASCO

naiara.brocal@correofarmacologico.com

La detección de un incremento de eventos cardiovasculares en el brazo de tratamiento activo de ensayos clínicos con ciertos antidiabéticos ha propiciado que las agencias reguladoras EMA y FDA reclamen a las compañías estudios específicos para determinar su seguridad cardiovascular. Un editorial con fecha del 13 de marzo aparecido en *The Lancet Diabetes & Endocrinology* reclama que las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca sean un objetivo primario cuando se contabilizan los eventos cardiovasculares (ahora mismo no lo serían) al mismo nivel que el infarto de miocardio y el ictus.

Pero el que la insuficiencia cardiaca no forme parte de los eventos cardiovasculares a considerar por los ensayos clínicos sobre seguridad cardiovascular no sería un capricho de las compañías, sino que no habría sido establecido por las agencias, explica el vicepresidente de la Sociedad Española de Diabetes, Ignacio Llorente. Señala que este objetivo, denominado con el acrónimo en inglés *MACE* (*Mayor Adverse Cardiovascular Events*) incluye un objetivo compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal.

NECESIDAD DE MÁS ATENCIÓN

Coincide en que, ya sea como objetivo primario o secundario, se debería prestar más atención a la insuficiencia cardiaca porque, como se expone en el editorial, su incidencia es mayor en la población diabética y tiene una gran relación con el pronóstico cardiovascular, además de que "es cierto que en algunos de estos ensayos se ha observado un incremento de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca cuando se ha considerado como objetivo secundario".

LAS ECV, EN EL PUNTO DE MIRA

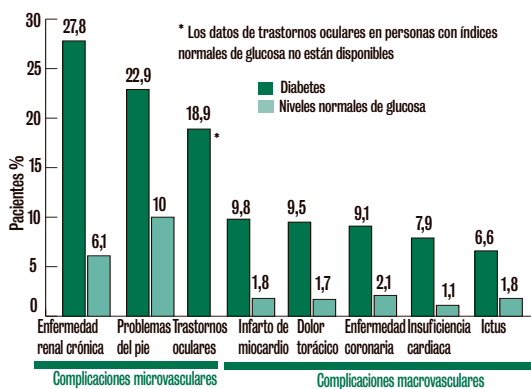
Ensayos clínicos sobre tratamiento para la diabetes con datos del total de eventos cardiovasculares (fatales y no fatales) del tipo infartos de miocardio, ictus e insuficiencia cardiaca.

	Ukpbs n: 3.867	VADT n: 1.791	Diabhyzar n: 4.912	Renaal n: 1.513	IDNT n: 1.715
Participantes	Edad: 26-65 años; diabetes de nuevo diagnóstico; sin tratamiento farmacológico previo; insuficiencia cardiaca excluida	Edad > 40 años; HbA1c > 7,5%	Edad > 50 años; albuminuria > 20mg/L; creatinina sérica < 150 mmol / L	Edad 31-70 años, cociente microalbúmina/creatinina > 300 mg /g; creatinina sérica 115-265 nmol/L	Edad 30-70 años, hipertensión, excreción de proteína por la orina > 900 mg al día, creatinina sérica 88-265 nmol/L
Duración media de la diabetes (años)	---	11,5	9,8	>5	14,9
Seguimiento medio	10	5,6	4	3,4	2,6
Infartos	15%	8%	3%	8%	7%
Ictus	5%	4%	5%	6%	4%
Insuficiencia cardiaca	3%	9%	4%	13%	13%

Fuente: [doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)

ALERTA ROJA ANTE EL RIESGO DE EVENTOS

Prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares en DM 2.



Fuente: *State of Diabetes Complications in America Report, 2007* (AAGE).

do se ha considerado como objetivo secundario".

En similares términos se manifiestan Alberto Goday, jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición Hospital del Mar (Barcelona), y Lorenzo Fácila, vocal de la Sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), que también destacan la importancia de esta complicación.

Tradicionalmente la insuficiencia cardiaca se habría minusvalorado en el diabético "porque no se la consideraba una complicación específica de la diabetes", alerta Goday. Fácila advierte de que contabilizar las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca podría ser complejo "puesto que los criterios de dicha complicación, a diferencia de infartos o ictus, pueden variar de unos hospitales a otros", con unos más proclives al ingreso del paciente que otros.

Glitazonas e inhibidores de la DPP-4 son las familias que se han relacionado con un incremento de la insuficiencia cardiaca. En el caso de la pioglitazona, "es bien conocido el aumento de la incidencia de insuficiencia cardiaca", afirma

Llorente. Sería consecuencia de "su acción de retención de fluidos a nivel del túbulo contorneado distal, pero siempre se ha atribuido a su prescripción en pacientes con fases subclínicas e iniciales de insuficiencia cardiaca, en las que no había sido diagnosticada". Sin embargo, no se habría hallado una explicación definitiva al incremento de insuficiencia cardiaca no fa-

¿P EN 3 RESPUESTAS

¿POR QUÉ LA INSUFICIENCIA CARDIACA NO SE TIENE EN CUENTA COMO EL ICTUS Y EL INFARTO EN LOS ENSAYOS?

No es un parámetro considerado primario según lo establecido por la EMA y la FDA.

¿POR QUÉ SERÍA IMPORTANTE?

Por su frecuencia en la diabetes y su valor pronóstico para otros eventos cardiovasculares.

¿QUÉ FÁRMACOS SE HAN RELACIONADO CON ESTE PARÁMETRO?

Las glitazonas y la saxagliptina, aunque los expertos piden cautela a este respecto.

Llorente. Sería consecuencia de "su acción de retención de fluidos a nivel del túbulo contorneado distal, pero siempre se ha atribuido a su prescripción en pacientes con fases subclínicas e iniciales de insuficiencia cardiaca, en las que no había sido diagnosticada". Sin embargo, no se habría hallado una explicación definitiva al incremento de insuficiencia cardiaca no fa-

tal en el ensayo *Savor-Timi 53* con saxagliptina, y los expertos reclaman cautela a este respecto. "Se especula que pueda ser por el diseño", apunta Fácila. Se ha sugerido que habría "una posible acción directa sobre la bomba de intercambio Na/H en el túbulo contorneado proximal. No obstante, se carecen de datos que apoyen esta hipótesis", reconoce Llorente, al tiempo que advierte de que ninguna otra familia de antidiabéticos se ha relacionado con este evento, "bien porque no lo producen o porque no se ha evaluado su incidencia en los ensayos".

El control de la glucemia, que se ha demostrado eficaz frente a las complicaciones microvasculares, está resultando más difícil de demostrar respecto a las macrovasculares. "Muchas veces se consideraba que se llegaba tarde, y otras, se ha visto la gran dificultad de alcanzar en algunos individuos valores óptimos de glucemia, a lo que se une que en ciertos pacientes se ha visto los perjuicios de ser demasiado agresivos", aclara Goday. Todo lo anterior, concluyen los expertos, no debe ensombrecer los beneficios de un buen control, aunque individualizado, de la diabetes.