



Club bibliográfico

Terapia combinada con dosis bajas de rosiglitazona y metformina para prevenir la diabetes mellitus tipo 2 (estudio CANOE)

Diego Espinoza Peralta*

Bernard Zinman, Stewart B Harris, Jan Neuman, Hertzel C Gerstein, Ravi R Retnakaran, Janet Raboud, Ying Qi, Anthony JG Hanley. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomized controlled study. The Lancet 2010; 376: 103-111.

Introducción: El desarrollo de la epidemia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha presentado un reto a los proveedores de los cuidados de la salud al evaluar la seguridad y eficacia de varias estrategias para su prevención. El estudio CANOE (Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation) investigó si una terapia de combinación a dosis bajas puede afectar o no el desarrollo de DM2.

Métodos: En este ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, llevado a cabo en clínicas de centros canadienses, 207 pacientes con intolerancia a los carbohidratos fueron asignados aleatoriamente a recibir una combinación de rosiglitazona (2 mg) y metformina (500 mg) dos veces al día o placebo equiparable por una mediana de 3.9 años (IIC 3.0-4.6 años). La aleatorización fue generada en bloques de 4 por computadora, con cegamiento de los participantes y de los investigadores a la asignación. El desenlace primario fue el tiempo para el desarrollo de diabetes, medido por una prueba de tolerancia a la glucosa oral o dos valores de glucosa plasmática en ayuno. Se realizó un análisis de intención a tratar. Este estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00116932.

Hallazgos: 103 participantes fueron asignados a rosiglitazona más metformina y 104 fueron asignados a placebo; todos fueron analizados. El estado vital fue obtenido en 198 (96%) de los participantes, así como apego al tratamiento (tomando al menos el 80% del medicamento asignado) fue del 78% (n = 77) en el grupo de metformina y rosiglitazona y 81% (n = 80) en el grupo placebo.

Ocurrió menos diabetes incidental significativamente en el grupo de tratamiento activo (n = 14 [14%]) que en el grupo placebo (n = 41 [39%]; p < 0.0001). La reducción del riesgo relativo fue del 66% (IC 95% 41-80) y la reducción absoluta del riesgo fue de 26% (14-37), arrojando un número necesario a tratar de 4 (2.7-7.14). Setenta (80%) pacientes en el grupo de tratamiento regresaron a normotolerancia, comparados con 52 (53%) en el grupo placebo (p = 0.0002). La sensibilidad a la insulina disminuyó para el final del estudio en el grupo placebo (mediana -1.24, IIC -2.38 a -0.08) y permaneció sin cambios con rosiglitazona y metformina (-0.39, -1.30 a 0.84; p = 0.0006 entre los grupos). El cambio en la función de la célula beta, medido por el índice de secreción de insulina-sensibilidad, no difirió entre los grupos (placebo -252.3, -382.2 a -58.0 vs rosiglitazona y metformina -221.8, -330.4 a -87.8; p = 0.28). Nosotros registramos un incremento en la diarrea en los participantes del grupo de tratamiento comparado con el grupo placebo (16 [16%] vs 6 [6%]; p = 0.0253).

Interpretación: La combinación a dosis bajas de rosiglitazona con metformina fue altamente eficaz en la prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con intolerancia a los carbohidratos, con poco efecto en los efectos adversos clínicamente relevantes de estos dos medicamentos.

Financiamiento: GlaxoSmithKline.

* Departamento de Endocrinología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Fecha de recepción: 05-Agosto-2010
Fecha de aceptación: 15-Agosto-2010

Comentario

El presente artículo trata sobre un tema que se ha venido trabajando desde la última década: la prevención de la diabetes mellitus tipo 2. La importancia de este hecho fue porque se demostró en el estudio DECODE,¹ que la intolerancia a la glucosa era un factor pronóstico de muerte, tanto por causas cardiovasculares como por otras causas. Por este motivo, se han encaminado esfuerzos hacia la prevención o retraso de la misma y para determinar la viabilidad y el beneficio de varias estrategias de prevención de la diabetes.

Con respecto a las modificaciones en el estilo de vida, es indudable que éstas son una medida eficaz para el retraso en la aparición de DM2, como se demostró en 2 estudios, ambos con una reducción del riesgo de diabetes en 58%.^{2,3}

Otros estudios realizados posteriormente se enfocaron a las intervenciones farmacológicas, por la dificultad que representa en algunos grupos de sujetos en riesgo el llevarlas a cabo con la misma intensidad del DPP.

El primero de estos estudios que se realizó con tiazole-dinedionas fue el TRIPOD,⁴ donde el objetivo era probar si el mejoramiento de la resistencia a la insulina preservaría la función de las células beta y retrasaría o prevendría el inicio de la DM2 en mujeres hispanas con alto riesgo; el hallazgo fue una reducción en el riesgo relativo del 55% ($p < 0.01$); este fármaco fue retirado del mercado debido a toxicidad hepática.

Un estudio subsecuente con este mismo grupo farmacológico, y que fue el primero en evaluar el efecto de rosiglitazona fue el DREAM.⁵ Los sujetos asignados a rosiglitazona ($n = 2,365$, 8 mg al día) tuvieron una reducción del riesgo del 55% (RR 0.44, $p < 0.0001$) en comparación al grupo placebo ($n = 2,634$), concluyendo que el uso de rosiglitazona reducía sustancialmente la incidencia de DM2; hasta ese momento, había sido la intervención farmacológica con mayor impacto en el retraso o prevención de DM2. Se debe mencionar que en el grupo de rosiglitazona, los sujetos tuvieron una ganancia de peso de 2.2 kg más en comparación al grupo placebo.

En los últimos años, rosiglitazona ha sido vigilada muy de cerca debido a los reportes de muerte cardiovascular asociados a su uso por este riesgo potencial y por reporte de incremento de fracturas en mujeres que han tomado este medicamento; ambas situaciones han disminuido el entusiasmo por su uso rutinario en la prevención de la diabetes.

En este estudio, Zinman y colaboradores demostraron una reducción de 1.9 veces la incidencia de diabetes en el grupo de intervención, en comparación al grupo placebo, con un riesgo relativo de 0.34 (66%, $p < 0.0001$). Es muy importante mencionar que no se reportaron efectos

adversos cardiovasculares, y sin diferencias significativas sobre fracturas óseas. Quizá estos hallazgos se deben a que se utilizaron dosis bajas de rosiglitazona, que conserva su efecto benéfico en la reducción del riesgo a menor dosis cuando se combina con metformina.

El mecanismo de acción de ambos fármacos es muy atractivo, con un resultado final de disminución en la resistencia a la insulina y subsecuentemente al mejorar la acción de la misma y disminuir la producción de glucosa. El mecanismo por el cual las tiazole-dinedionas ejercen su efecto no está del todo claro. El mecanismo hipotetizado es el de unión o activación de PPARs, principalmente gamma, que facilita la actividad de transporte de la glucosa e incrementa las tasas de síntesis de glucógeno y oxidación de la glucosa.⁶

No queda del todo claro el riesgo-beneficio cardiovascular de las distintas tiazole-dinedionas por separado, ya que los resultados de metaanálisis sugieren una precaución incrementada con el uso de rosiglitazona. Con recomendaciones «conservadoras» por parte de la ADA y la EASD.

Ante estos datos, ¿quién debe ser considerado como candidato para tratamiento de prevención? Individuos de cualquier edad que tengan obesidad o sobrepeso, con al menos un factor de riesgo, con escrutinio cada 3 años.

La conducta con respecto a la prevención debe ser individualizada, y mientras se cuenta con un fármaco eficaz, con un buen perfil de seguridad, el pilar del tratamiento deben ser las modificaciones en el estilo de vida.

Bibliografía

1. The DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-71.
2. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
4. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-803.
5. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
6. Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S et al. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 827-31.