

Apuntes de la literatura biomédica

Un nuevo agente antidiabético, la troglitazona

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por resistencia a la insulina, aumento de la producción hepática de glucosa y trastorno en la secreción de insulina por el páncreas. Para el manejo de la DM2 en pacientes con sobrepeso se ha recomendado iniciar con dieta, ejercicio y medicamentos antihiperlipémicos: biguanidas o inhibidores de alfa-glucosidasa. Recientemente ha sido lanzada al mercado una tercera medicación antihiperlipémica: la troglitazona, de la familia de las tiazolidindionas, que reducen la resistencia a la insulina al parecer por un aumento de la captación periférica de insulina. En una segunda etapa y cuando es necesario, se recomienda la adición de sulfonilúreas.

La existencia de un nuevo medicamento abre nuevas posibilidades, tanto para su uso aislado como para su uso en combinación, puesto que con frecuencia el paciente diabético tiene respuesta pobre a un medicamento aislado. Para conocer la efectividad y seguridad de la troglitazona se llevó a cabo un estudio multicéntrico que compara el resultado de agregar troglitazona o placebo a la terapia con insulina en pacientes con DM2. En un experimento clínico controlado se ingresaron 350 diabéticos entre los 18 y los 72 años, con diabetes de menos de 20 años de evolución, que recibieran al menos 30 U de insulina diarias y que tuvieran glicemias superiores a 140 mg/dL, una hemoglobina glicosilada entre 8 y 12% y una concentración de péptido C en ayunas de al menos 0.8 nmol/dL

(capacidad secretoria residual de insulina).

Se llevó a cabo una fase de tamizado de dos semanas, un período ciego con placebo de ocho semanas y finalmente la fase doble ciega, aleatorizada, de 26 semanas, que comparaba la adición de troglitazona (200 o 600 mg/día) contra la adición de placebo al tratamiento. Todos los pacientes recibieron iguales recomendaciones de dieta, ejercicio y cuidados. En todos los casos las recomendaciones para hacer cambios en la insulina fueron iguales.

Los resultados basales y demográficos fueron muy similares para los grupos de comparación: 87% de los pacientes recibían insulinas de acción intermedia o corta, dos veces por día. 85% cumplió la recomendación por lo menos 24 de las 26 semanas planeadas. 314 pacientes de los 350 originales terminaron el estudio. Los valores de hemoglobina glicosilada, de glicemia en ayunas y la dosis diaria de insulina disminuyeron significativamente en los grupos de troglitazona (alcanzaron sus valores más bajos a las 16 semanas para hemoglobina glicosilada y a las cuatro a ocho semanas para la glicemia) cuando se los comparó con el grupo de placebo ($p < 0,001$), tanto en el punto medio como al final del estudio, y sin diferencias cuando se tenían en cuenta edad o grupos raciales o étnicos. En el grupo de placebo no hubo cambio en la glicemia, en la hemoglobina glicosilada, ni en la dosis de insulina que recibían los pacientes. La hemoglobina glicosilada disminuyó en promedio (medias ajustadas) 0,8% en el grupo de 200 mg, 1,4% en el grupo de 600 mg y 0.1% en el grupo placebo.

Los niveles de glucosa sérica disminuyeron en promedio (medias ajustadas) 35 mg/dL en el grupo de 200 mg, 49 mg/dL en el grupo de 600 mg y 0,8 mg/dL en el grupo placebo. Las dosis diarias de insulina disminuyeron en promedio (medias ajustadas) 11 unidades en el grupo de 200 mg, 29 unidades en el grupo de 600 mg y aumentaron en una unidad en el grupo placebo.

El estudio mostró buena tolerancia en los tres grupos: la troglitazona fue bien tolerada en las dos dosis evaluadas y se presentaron reacciones adversas en 6% de los pacientes, en comparación con 3% en el grupo de placebo. Entre las reacciones adversas ocurrieron casos de hipoglucemia, que fueron más frecuentes al comienzo de la terapia con troglitazona y disminuyeron a medida que era necesario ajustar y disminuir la dosis de insulina. También hubo algunos efectos de disminución de hematócrito y hemoglobina en 5% en los grupos de troglitazona. Dos pacientes que recibían 200 mg/día de troglitazona, tres en el grupo de 600/día de troglitazona y tres en el grupo de placebo, tuvieron elevaciones de las aminotransferasas que fueron más de tres veces el límite superior del rango considerado normal. En todos los casos volvieron a la normalidad; la medicación de estudio debió ser suspendida en cuatro de los cinco pacientes que recibían troglitazona.

Un paciente que recibía 200 mg/día de troglitazona debió ser retirado del estudio por un infarto agudo del miocardio dos días antes del inicio de la medicación de estudio, así como seis de los pacientes que recibían 600 mg/día de troglitazona (ic-

tericia e hiperbilirrubinemia, infarto del miocardio, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, olvidos y falta de concentración, exacerbación de reflujo gastroesofágico) y cinco de los pacientes que recibían placebo (un evento cerebrovascular, miopatía metabólica, embarazo no intencional, ataque isquémico transitorio y exacerbación de depresión).

En conclusión, la troglitazona mostró disminuir tanto la glicemia como los niveles de hemoglobina glicosilada cuando se agregó al tratamiento con insulina en DM2, tanto en dosis de 200, como de 600 mg/día. También las dosis requeridas de insulina disminuyeron significativamente en ambos grupos de troglitazona, mientras que no hubo cambio de significación estadística ni clínica en el grupo de placebo. Si bien la mayoría de reacciones adversas pueden relacionarse con la enfermedad de base, la diabetes, quedan las anomalías en la función hepática, que se controlaron con la suspensión del medicamento. Este efecto es ya bien conocido y debe ser monitorizado. En un estudio de Watkins y Whitcomb se encontró que 48 pacientes de los 2.510 que habían recibido troglitazona hasta el momento habían tenido elevaciones de las aminotransferasas por encima de tres veces el valor superior de normalidad (1,9%) en comparación con solamente tres de 475 pacientes que habían recibido placebo (0,6%). Los cambios fueron reversibles en todos los pacientes, pero indican que debe monitorizarse cercana-

mente el paciente que recibe troglitazona.

- Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-866.
- Watkins PB, Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916-917.

Estudio clínico de filtros de vena cava en la prevención de embolia pulmonar en pacientes con trombosis venosa profunda proximal

La utilización de filtros de vena cava ha venido aumentando a pesar de que la evidencia disponible sobre su efectividad no es sólida, por la ausencia de estudios aleatorizados. Adicionalmente, el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBP) ha mostrado al menos la misma efectividad que las heparinas regulares (HR). Por esto los autores quieren evaluar efectividad y seguridad de estas dos intervenciones en la profilaxis de embolia pulmonar, en pacientes con trombosis venosa profunda proximal.

Se decidió realizar un experimento clínico, que es el mejor diseño para evaluar intervenciones. Para la evaluación simultánea se desarrolló un diseño factorial de dos por dos, en el que se prueba las cuatro intervenciones al mismo tiempo (uso contra desuso de filtro y HR contra HBP).

En 44 centros en Francia se evaluaron, entre septiembre de 1991 y febrero de 1995, 400 pacientes mayores de 18 años, que habían sido hospitalizados por trombosis venosa profunda proximal aguda, confirma-

da por venografía, con o sin embolia pulmonar sintomática. Fueron excluidos aquéllos que tuvieran contraindicaciones para la anticoagulación, los que tenían historia de colocación anterior de un filtro o historia de falla en la terapia de anticoagulación; también quienes hubieran recibido dosis adecuadas de un anticoagulante en las últimas 48 horas, tuvieran indicación de trombólisis, baja expectativa de vida, alergia a los yodados, trombofilia hereditaria, falla renal o hepática, embarazo o alta probabilidad de no adherencia.

Luego del consentimiento informado se aleatorizó a los pacientes a recibir filtro o no y a recibir HR (5.000 U en bolo y luego 500 U/kg por 8 a 12 días, ajustado de acuerdo con el PTT) o HBP (1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas por 8 a 12 días). La warfarina o el acenocoumarol fueron iniciados al cuarto día y mantenidos por al menos tres meses.

El resultado principal evaluado fue la aparición de embolia pulmonar en los primeros 12 días después de la aleatorización. Para evaluarla se practicó una gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) 48 horas después de ingreso al estudio o una arteriografía pulmonar si no había disponibilidad de gammagrafía o cuando los hallazgos de la gammagrafía (V/Q) sugirieran la necesidad de realizarla. Si durante los primeros 12 días se presentaba un cuadro sugestivo de embolia pulmonar se realizaba nuevamente una gammagrafía (V/Q); si no se presentaban síntomas entre los días 8 y 12 se realizaba gammagrafía (V/Q) para detectar embolia pulmonar asintomática. Adicio-

nalmente se tomaron hemoglobina y hematocrito dos veces por semana para determinar la presencia de sangrado.

Los desenlaces secundarios fueron evaluados durante el periodo de seguimiento de dos años, en los que se exploraba la presencia de embolia pulmonar sintomática, recurrencia de la trombosis venosa (cuando se sospechaba se practicaba nueva venografía), muerte, complicaciones mayores de los filtros (trombosis, erosión de la pared de la cava, infección y migración) o sangrado mayor (fatal o que requiera: transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos, cirugía o suspensión de la terapia).

De los 735 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 370 fueron excluidos por múltiples razones. De los 400 pacientes elegibles, 200 fueron asignados al grupo con filtro y 200 al de sin filtro, 195 a HBP y 205 a HR. La línea de base de los pacientes fue similar en los grupos: 197 pacientes tenían embolia pulmonar al inicio (145 sintomáticos), confirmados por gammagrafía en 16% y por arteriografía en 84%. De los 200 pacientes asignados a filtro, cuatro rehusaron su aplicación o fue necesario retirarlos por problemas de funcionamiento; de los 200 pacientes que fueron asignados sin filtro, ocho recibieron filtro por sangrado mayor o por embolia pulmonar. Cuatro pacientes de los que se habían asignado a recibir HR recibieron HBP. Al salir de la institución 91 % recibieron anticoagulación oral y 8% recibieron HR y en 1% no se aconsejó anticoagulación por antecedentes de

sangrado mayor. El 94% recibió anticoagulación por tres meses y el 38% persistieron tomando anticoagulación a los dos años.

Al duodécimo día, dos pacientes del grupo de filtro y nueve del grupo de no filtro habían desarrollado embolia pulmonar ($p=0,03$). A los dos años se había presentado embolia pulmonar en seis pacientes del grupo de filtro (una muerte) y en 12 pacientes del grupo sin filtro (cinco muertes) ($p=0,16$). Se presentó recurrencia de trombosis venosa en 37 pacientes del grupo con filtro y en 21 pacientes del grupo sin filtro ($p=0,02$).

La mortalidad en los primeros 12 días se presentó con cinco pacientes del grupo con filtro y en cinco pacientes del grupo sin filtro. A los dos años, la mortalidad fue del 21,6% en el grupo de filtro y del 20,1 % en el grupo de no filtro.

No hubo diferencias significativas en sangrado mayor a los 12 días o a los dos años de seguimiento.

Al duodécimo día, tres pacientes asignados a HBP y ocho de los asignados a HR desarrollaron embolia pulmonar ($p=0,14$). A los tres meses, diez pacientes asignados a HBP y 12 pacientes asignados a HR desarrollaron recurrencia del

tromboembolismo venoso y a los dos años no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

En los primeros 12 días hubo cuatro muertes en el grupo de HBP y seis en el grupo de HR. A los dos años, 20,6% de los pacientes asignados a HBP habían muerto, así como 21,1% de los pacientes que recibían HR. El sangrado se presentó en 3,6% de los pacientes con HBP y en 3,9% de los de HR en los primeros 12 días. A los tres meses, diez pacientes presentaron sangrado mayor en el grupo de HBP y 11 en el otro grupo. Se presentó trombocitopenia en dos pacientes del grupo de HBP y en cuatro de los pacientes de HR en los primeros 12 días.

La interacción entre uso de filtro y tipo de heparina, no tuvo diferencias estadísticamente importantes ni para el desenlace primario, ni para el secundario.

Los autores concluyen que el uso de HBP es igualmente efectivo y seguro cuando se la compara con la HR; en pacientes de alto riesgo el beneficio inicial del filtro de vena cava en la prevención de embolia pulmonar está opacado por el exceso de recurrencia de la trombosis venosa profunda proximal, sin que se hayan mos-

| Intervención | TDC | TDE | RRR | RAR | NNT |
|---------------------------------|--------------|---------------|--------|------|-------|
| Filtros | 9/200 | 2/200 | - 0,77 | -3,7 | 27 |
| Embolia pulmonar | (4,8%) | (1,1%) | | | |
| Filtros | 11,6% | 20,8 % | -0,79 | -9,2 | 10,86 |
| Recurrencia de trombosis venosa | | | | | |

TDC= tasa de desenlaces en el grupo control, TDE= tasa desenlaces en el grupo experimental, RRR= reducción del riesgo relativo, RAR= reducción del riesgo absoluto. NNT= número necesario para tratar.

Apuntes de la literatura biomédica

trado diferencias en mortalidad (Tabla 1).

Si tenemos en mente el número necesario para tratar podemos observar que el tratar 27 sujetos con el filtro se obtendrá la prevención de un caso de embolia pulmonar en los primeros 12

días. Habrá una recurrencia de trombosis venosa en los siguientes dos años en un sujeto de cada 11 tratados con el filtro.

- **Décousus H, Leizorovicz A, Prent F, et al.** A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal DEEP-VEIN

thrombosis. *New Engl Jour Med* 1998; **338(7)**: 409-415.

Alvaro Ruiz
Darío Londoño

Dres. Alvaro Ruiz Morales: Profesor Asociado, Darío Londoño Trujillo: Instructor. Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana. Santa Fe de Bogotá.