

En el estudio ORIGIN la insulina glargina confirmó su seguridad cardiovascular y en cáncer

Manel Mata Cases

Médico de familia. CAP La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona).

Coordinador del GedapS de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Miembro de la redGDPS

INTRODUCCIÓN

La relación entre la hiperglucemia y la morbilidad cardiovascular está fuera de duda y ha sido observada en numerosos estudios epidemiológicos prospectivos y meta-análisis¹. También se sabe que la hiperglucemia es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente, por lo que las guías de práctica clínica (GPC) proponen su normalización con el objetivo de disminuir este riesgo². Sin embargo, esto no ha sido demostrado en ensayos clínicos, e incluso el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) tuvo que ser detenido prematuramente al comprobarse un aumento de la mortalidad cardiovascular y total³. La hipoglucemia grave se ha relacionado con un incremento del triple del riesgo de mortalidad en los estudios ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), todos ellos en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y larga evolución de la diabetes³. Por el contrario, el seguimiento del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) durante 10 años después de finalizado el ensayo clínico mostró una reducción significativa del 15 % en el infarto agudo de miocardio (IAM) y del 13 % en la mortalidad de diabéticos recién diagnosticados, menores de 65 años y sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio⁴. Estos resultados avalan el tratamiento intensivo al inicio de la enfermedad, tal como proponen diferentes GPC y documentos de consenso^{2,5}.

La hipótesis de que una insulinización precoz podría normalizar la glucemia desde el inicio de la enfermedad y a su vez disminuir la morbilidad cardiovascular es atractiva y podría dar un giro a las actuales recomendaciones de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Para verificar esta hipótesis se diseñó el estudio Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN). Sus resultados se presentaron en el congreso de la American Diabetes Association, en Filadelfia, en junio de 2012, y se publicaron simultáneamente en el *New England Journal of Medicine*⁶.

Por otra parte, los resultados de algunos estudios observacionales que señalaban un posible aumento del riesgo de cáncer con el uso de insulina, especialmente glargina, han sido motivo de debate en los últimos tres años⁷ y aumentaron aún más el interés por los posibles resultados del estudio ORIGIN.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este gran ensayo clínico aleatorizado contó con un diseño factorial 2 x 2, con el fin de responder a dos preguntas diferentes: una sobre el impacto sobre la morbilidad cardiovascular con el tratamiento con insulina y otra sobre el impacto en la mortalidad cardiovascular con ácidos grasos omega 3. Así pues, para responder a la primera se comparó el tratamiento con insulina glargina (Lantus®) con un objetivo de normalización de la glucemia ≤ 95 mg/dl frente a un tratamiento convencional según las GPC locales. Para responder a la segunda se comparó la administración de ácidos grasos omega 3 (Omacor®) frente a placebo. Este último estudio se publicó de manera simultánea y separada en el mismo número del *NEJM*⁶, sin que se observara ningún beneficio en la variable principal de mortalidad cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 1,0), por lo que, dada la limitación de espacio de esta revisión, no entraremos en detalles.

Los pacientes incluidos eran individuos mayores de 50 años con prediabetes o DM2 de diagnóstico reciente (tratados solo con dieta o con un solo fármaco oral), con antecedente de enfermedad cardiovascular u otros FRCV.

Los dos objetivos coprimarios del estudio fueron la combinación de muerte cardiovascular, IAM no mortal o infarto cerebral no mortal, y el secundario la combinación de todos los anteriores más los procedimientos de revascularización y la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Otros objetivos secundarios fueron la muerte por cualquier causa, el cáncer, un indicador compuesto de eventos micro-

vasculares y, finalmente, los casos incidentes de DM2 (en los pacientes con prediabetes).

RESULTADOS

Se reclutaron 12.537 individuos de 40 países y el estudio tuvo un seguimiento medio de 6,2 años (5,8–6,7). El 65 % eran varones, con una media de edad de 63,5 años, un 59 % tenían enfermedad cardiovascular previa y un 79,5 % eran hipertensos; 1.456 (11,5 %) tenían prediabetes (intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada) y un 59 % de los diabéticos recibían tratamiento farmacológico. La media de duración de la diabetes en los diagnosticados previamente al inicio del estudio era de 5,3 años. Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento antihipertensivo, hipolipemiante y aspirina, sin diferencias significativas entre ellos a lo largo del estudio.

La insulina glargina alcanzó el control glucémico a largo plazo previsto (mediana de glucemia basal [GB] de 95 mg/dl y hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] de 6,2 %, que se mantuvo durante el período de estudio, frente a una GB de 123 mg/dl y una HbA_{1c} de 6,5 % [figura 1], y ambas diferencias fueron significativas). Al final del estudio, los pacientes del grupo glargina estaban recibiendo una dosis media de 0,4 U/kg, equivalentes a 28 U/día para un paciente de 70 kg, y un 84 % de ellos mantenía el tratamiento con insulina, mientras que en la otra rama solo un 11 % recibía insulina (diferente de glargina). El porcentaje de pacientes en tratamiento con metformina en ambas ramas fue del 47 % y del 60 %, respectivamente.

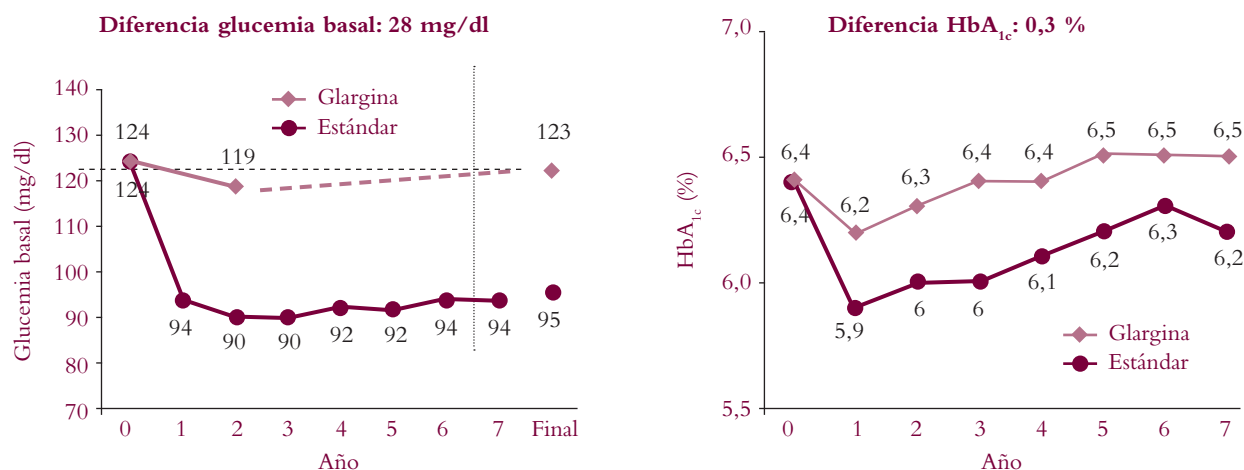
Los resultados principales del estudio no mostraron ninguna diferencia entre ambos grupos. Las tasas del primer objetivo coprimario fueron similares entre el grupo de glargina (2,94/100 personas/año) y el grupo convencional (2,85/100 personas/año), con un cociente de riesgo (HR) de 1,02 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,94–1,11; $P = 0,63$). De forma similar, las tasas del segundo objetivo coprimario fueron las mismas en el grupo de glargina (5,52/100 personas/año) que en el de tratamiento convencional (5,28/100 personas/año) (HR: 1,04; IC 95 %: 0,97–1,11; $P = 0,27$).

No se observó ninguna asociación entre la insulina glargina y el riesgo de presentar cualquier cáncer de manera global (HR: 1,00; $P = 0,97$) ni en el análisis por tipos específicos de cáncer. Otros resultados secundarios que también fueron neutros fueron el objetivo microvascular compuesto (enfermedad renal u ocular; HR: 0,97; $P = 0,43$) y la mortalidad por todas las causas (HR: 0,98; $P = 0,70$).

En cuanto a los nuevos casos de DM2, tres meses aproximadamente después de acabar el estudio, fue del 30 % frente al 35 % de un grupo frente a otro, en los 1.456 (11,5 %) participantes sin DM2 previa, con un cociente de riesgo (*odds ratio*) de 0,80 (IC 95 %: 0,64–1,00; $P = 0,05$). Esta reducción justo al finalizar el estudio era ligeramente superior, con una reducción del 28 % (HR: 0,72; $P = 0,006$) y, aunque significativa, es menos relevante, pues los pacientes probablemente estaban todavía bajo los efectos del tratamiento con insulina.

En referencia a los efectos adversos, las hipoglucemias graves fueron poco frecuentes en ambos grupos, pero mayores en el grupo tratado con glargina. La tasa de hipoglucemia

Figura 1. Medianas de glucemia basal y hemoglobina glucosilada durante el seguimiento del estudio ORIGIN



HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada.

The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319–28.

grave fue de 1 episodio por 100 pacientes-año de exposición para la insulina glargina y de 0,3 para el tratamiento estándar (HR: 3,3; $P < 0,001$), tasas muy inferiores a las observadas en los estudios UKPDS, ACCORD y VADT³. Las tasas de hipoglucemia globales fueron de 16,7 pacientes con al menos un acontecimiento por cada 100 pacientes-año de exposición para la insulina glargina y de 5,2 pacientes para el tratamiento estándar (HR: 3,2; $P < 0,001$). El peso medio se incrementó en 1,6 kg en el grupo de glargina, frente a una reducción de 0,5 kg en el grupo estándar (diferencia de 2,1 kg; $P < 0,01$).

CONCLUSIONES

Así pues, los resultados del estudio ORIGIN, aunque negativos desde el punto de vista de las variables principales, son buenas noticias para la insulina glargina: es segura como cualquier otra alternativa terapéutica al inicio de la enfermedad y por fin se han descartado de manera contundente las sospechas sobre el posible riesgo de cáncer. Tampoco se ha observado un incremento de la mortalidad, a diferencia de lo que ocurrió en el estudio ACCORD.

En cuanto al único beneficio observado, la reducción en los nuevos casos de DM2 es de un significado clínico incierto y puede ser contrarrestado por el incremento del riesgo de hipoglucemia grave y el modesto incremento de peso. El tratamiento con insulina glargina no es superior a

otros tratamientos menos agresivos como los cambios en el estilo de vida o la metformina, que son más seguros. Además, debemos recordar que la glargina no está autorizada para el tratamiento de la prediabetes.

Finalmente, coincidiendo con la presentación del estudio, se anunció que el seguimiento de los pacientes que participaron en el ORIGIN se prolongará durante dos años más. Esta ampliación del estudio se denominará ORIGINALE (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention and Legacy Effect) y probablemente confirmará si los resultados se mantienen después del ensayo clínico y muy especialmente si la reducción de la progresión a diabetes se mantiene en el tiempo y tiene algún beneficio en dichos pacientes.

PUNTOS CLAVE

- La normalización de la glucemia con insulina basal glargina no ha demostrado beneficios cardiovasculares respecto del abordaje convencional, según las GPC habituales.
- La reducción relativa del riesgo de progresión a diabetes puede ser contrarrestada por el incremento del peso y del riesgo de hipoglucemia. Además, la insulina glargina no tiene autorización en sujetos prediabéticos.
- Se ha descartado un aumento del riesgo de cáncer con insulina glargina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
3. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deewania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
6. The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
7. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
8. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):309-18.