

Efecto del aleglitazar sobre las complicaciones cardiovasculares tras un síndrome coronario agudo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estudio ALECARDIO.

A. Michael Lincoff y col. JAMA 2014; 311: 1515-1525

La activación de los PPAR es una medida terapéutica utilizada desde hace años. Los activadores PPAR α (fibratos) son utilizados para reducir la concentración de triglicéridos y elevar la de colesterol-HDL, con un efecto discreto sobre la concentración de colesterol-LDL. Si bien ensayos clínicos iniciales, previos a la llegada de las estatinas, demostraron su eficacia para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares, estudios más recientes en asociación con estatinas, no han corroborado dicho efecto. Quizás, de acuerdo a los resultados de análisis post hoc, pudieran tener algún beneficio en el subgrupo de pacientes tratados con estatinas que persisten con triglicéridos elevados y colesterol-HDL bajo, lo que se denomina dislipemia aterógena.

Los activadores PPAR γ han sido también utilizados desde hace tiempo para el tratamiento de la diabetes. Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona, reducen la glucemia al mejorar la sensibilidad a la insulina. Además, la pioglitazona produce efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico.

Por todo ello, la disponibilidad de activadores PPAR duales, α y γ , supondría, teóricamente, una excelente opción terapéutica en pacientes diabéticos, al mejorar tanto el control glucémico como la dislipemia aterogénica, la alteración lipídica más prevalente en esta población. Si bien los primeros agonistas PPAR duales detuvieron su desarrollo clínico por marcados efectos adversos a diferentes niveles, el aleglitazar, un agonista dual desarrollado por Roche, parecía ser un fármaco seguro y eficaz. Sólo quedaba por demostrar si, efectivamente, era capaz de reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares. Con este objetivo se diseñó el estudio ALECARDIO.

En este estudio, 7226 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que habían padecido un síndrome coronario agudo reciente (infarto de miocardio o angina inestable), fueron aleatorizados a recibir 150 μ g diarios de aleglitazar o placebo, junto al tratamiento estándar. Tras un seguimiento medio de 24 meses, el estudio fue detenido debido a la ausencia de eficacia de la intervención objetivada en un análisis intermedio. El objetivo primario del estudio (tiempo hasta la aparición de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal o ictus no fatal) se produjo en un 9,5% de los pacientes que recibieron aleglitazar frente a un 10% de los que recibieron placebo (HR 0,96 [IC 95% 0,83-1,11] p=0,57). La tasa de efectos adversos graves fue mayor en los pacientes que recibieron aleglitazar, incluyendo insuficiencia cardíaca (3,4% para aleglitazar frente a 2,8% para placebo, p=0,14), hemorragias digestivas (2,4% para aleglitazar frente a 1,7% para placebo, p=0,03) y alteración renal (7,4% para aleglitazar frente a 2,7% para placebo, p=0,001).

De acuerdo con estos resultados, el aleglitazar no solamente no redujo la tasa de complicaciones cardiovasculares, sino que incrementó la tasa de efectos adversos. Un nuevo revés para un grupo terapéutico del que probablemente nunca dispongamos en nuestro arsenal terapéutico.