

COMENTARIO AL ENSAYO CLÍNICO IRIS

(Insulin Resistance Intervention after Stroke). W.N. Kernan. N Engl J Med 2016;374:1321-31.

Dr. D. Christian Salom Vendrell.

Médico Residente. Servicio de Endocrinología. Hosp. Universitario Dr. Peset Alexandre. Valencia.
Vocal Junta de la Sociedad Valenciana de HTA y Riesgo Vascular (SVHTAyRV).

Dr. D. Vicente Giner Galvañ.

Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Hospital Mare de Déu dels Liris. Alcoi. Alacant.
Vicepresidente Sociedad Valenciana de HTA y Riesgo Vascular (SVHTAyRV).

El accidente cerebral vascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT) afectan a más de 14 millones de personas anualmente, siendo estos pacientes candidatos en el futuro a sufrir otro evento cardiovascular (CV) y por tanto su prevención, un objetivo fundamental.

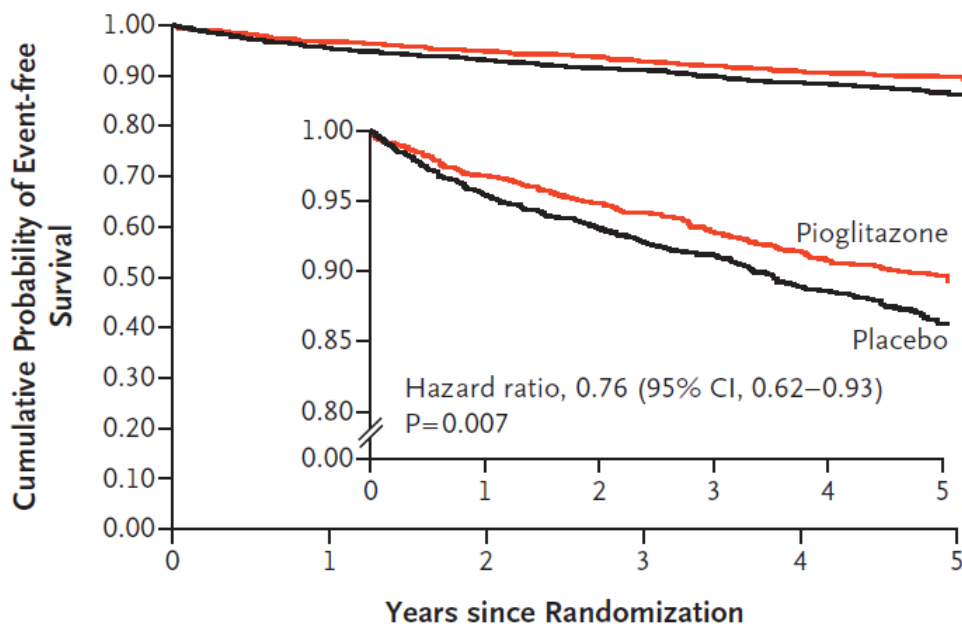
Una estrategia primordial en su prevención es tratar la resistencia a la insulina tras un ACV, estado presente en hasta un 50% de pacientes sin DM 2 que han tenido un ACV o AIT, y cuya terapia se fundamenta en dieta, ejercicio, pérdida de peso y tratamiento antidiabético con fármacos con demostrada capacidad insulinosensibilizadora. Las tiazolidindionas, concretamente la pioglitazona, son un grupo terapéutico muy importante para mejorar la sensibilidad a la insulina, pudiendo reducir el riesgo de eventos CV. Con este objetivo se ha diseñado el estudio *IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke)* que quiere probar la hipótesis de que el tratamiento con pioglitazona en pacientes con pre-diabetes (no DM 2 establecida) que han sufrido un ACV o AIT, reduzca la tasa de eventos CV, IAM (Infarto agudo de miocardio) o ACV.

El estudio ha sido publicado el pasado 7 de Abril de 2016 en la revista *The New England Journal of Medicine*, y es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en un total de 179 centros. Se han incluido a pacientes con una edad mínima de 40 años que habían sufrido un ACV o AIT en los 6 meses previos a la aleatorización y que presentaban resistencia insulínica (índice HOMA-IR >3) excluyendo a los pacientes con DM 2 establecida, insuficiencia cardiaca con una NYHA clase 3-4 o clase 2 con disminución de la fracción de eyección, insuficiencia hepática, <8,5 g/dL de hemoglobina, edema con fóvea, revascularización carotídea 14 días antes de la aleatorización, tratamiento con anticoncepción hormonal o corticoides orales.

En total han participado 3.876 pacientes (65% estadounidenses) con una media de edad de 63,5 años. Se aleatorizaron en 2 grupos de forma 1:1, un primer grupo tratado con placebo y el segundo grupo con pioglitazona, con una dosis inicial de 15 mg, y si presentaban buena tolerancia, se incrementaba a una dosis fija de 45 mg diarios a partir de la semana 12. La duración del estudio ha sido de 5 años estableciéndose como objetivo primario la presencia de un ACV o IAM mortal o no mortal; y como secundario hospitalización o fallecimiento por ACV, IAM o fallo cardiaco, muerte por cualquier causa, DM 2 de *novo* o deterioro cognitivo.

El objetivo primario (Nuevos episodios de ACV o IAM) se dio en un 9% en el grupo tratado con pioglitazona (175 de 1.939 pacientes) y en un 11,8% (228 de 1.937 pacientes) de los que estaban con placebo con significancia estadística. Con respecto al objetivo secundario, la progresión a DM 2 fue menor en los que tomaban pioglitazona que en los que no, sin evidenciarse cambios en la función cognitiva. Los tratados con pioglitazona además mostraron al final del ensayo menores niveles de PCR, HOMA-IR, glucemia basal, triglicéridos y PAS; así como niveles mayores de HDL y LDL con respecto al placebo. También los tratados con pioglitazona tuvieron más ganancia de peso, edema y fracturas óseas, siendo estadísticamente significativo.

Como conclusión, se ha visto una menor incidencia de DM 2 en los pacientes con pre-DM que han sido tratados con pioglitazona, siendo el mecanismo incierto. Se ha demostrado una mayor ganancia de peso a costa de aumento del tejido adiposo y acumulación de líquidos con una retención de sodio, sin traducirse esto en mayor incidencia de fallo cardiaco, porque probablemente se han excluido a los pacientes con historia de Insuficiencia cardiaca. No se ha visto a nivel de densidad mineral ósea una diferencia entre grupos de tratamiento, aunque sí más fracturas; y no más incidencia de neoplasias en los que se aleatorizaron a pioglitazona.



Curva de incidencia de objetivo primario del estudio (Nuevos episodios de ACV o IAM).

No. at Risk

Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459

Por tanto se ha visto que la pioglitazona podía prevenir la aparición de DM 2 en pacientes con pre-DM y prevenir eventos CV, demostrando este estudio que tratando a 100 pacientes, se evitarían 3 eventos, pero a costa de más fracturas óseas, por lo que, una vez más, se debería individualizar a los pacientes que la reciban y seleccionarlos cuidadosamente.

Como opinión personal, en prevención secundaria en pacientes con pre-DM la pioglitazona ha demostrado menor tasa de eventos CV frente al placebo (11,8% vs 9%), pero a costa de efectos adversos como retención hídrica, de sodio, aumento de peso con aumento del tejido adiposo y fracturas óseas, por lo que estos efectos adversos deberían tenerse muy en cuenta, pues generan morbilidad y por tanto no debería darse como terapia estandarizada a todo paciente con pre-DM y que ha sufrido un evento CV, sino individualizarse y seleccionar cuidadosamente al paciente.

De otro lado, el IRIS es un estudio que nos ilustra cómo el tratamiento en fases iniciales de la enfermedad disglucémica puede tener efectos beneficiosos no sólo glucémicos si no también vasculares, reforzando como decimos la idea del beneficio de la intervención temprana así como el que probablemente debamos, en la prediabetes, potenciar el uso de antidiabéticos con capacidad insulinosensibilizadora.

