



## Club bibliográfico

Alma Vergara\*

\* Servicio de Endocrinología, Centro Hospitalario "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

Correspondencia:

Dra. Alma Vergara. Carrillo y Gariel Núm. 306, Colonia Villa de Cortés 03530, México, D.F.,  
teléfono 52004003, ext. 14491, 52003509, Correo electrónico: almavergara@yahoo.com

### INTRODUCCIÓN

Es bien conocido por todos nosotros que el control glucémico intensivo reduce la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus. El efecto que tiene este control intensivo sobre las complicaciones macrovasculares no es *per se* muy importante y debe ir acompañado del control de lípi-

dos, la presión arterial y de dosis bajas de aspirina para lograr un impacto significativo.

A continuación se resumen y se comentan dos estudios que tuvieron como objetivo común llevar los niveles de hemoglobina glucosilada por abajo de la meta convencional de 7%, para determinar si con estos descensos se logra reducir el riesgo de problemas cardiovasculares.

### Grupo Colaborativo "ACCORD" (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes):

#### **Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes**

(Efectos del descenso intensivo de la glucosa en diabetes tipo 2).

*N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545-59.

El ACCORD es un estudio que se diseñó específicamente para determinar si la estrategia terapéutica de llevar la hemoglobina glucosilada a límites normales (< 6%) reduce el riesgo de problemas cardiovasculares, cuando se compara con una estrategia terapéutica que tenga como meta llevar la hemoglobina glucosilada a valores entre 7 y 7.9% en pacientes adultos maduros y de edad avanzada con diabetes mellitus tipo 2.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que tuvo una duración promedio de 3.5 años. Se llevó a cabo en 77 centros de Estados Unidos y Canadá y patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud.

Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y hemoglobina glucosilada (HbA1C)  $\geq 7.5\%$ , con una edad entre 40 y 70 años, con enfermedad cardiovascular o bien, entre 55 y 79 años que tuvieran evidencia anatómica de ateroesclerosis significativa, albúminuria, hipertrofia de ventrículo izquierdo o por lo menos dos factores de riesgo cardiovascular (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo actual u obesidad). Se excluyeron los pacientes con episodios recientes o frecuentes de hipoglucemia severa, con IMC  $> 45$ , creatinina  $> 1.5$  mg/dL, con alguna enfermedad seria o que fueran incapaces de realizar automonitorizado de glucosa o de inyectarse la insulina.

Se aleatorizaron 10,251 pacientes para recibir el tratamiento intensivo con meta de HbA1c < 6% o bien el tratamiento estándar para llevar la HbA1c a niveles entre 7 y 7.9%. Con un diseño de doble

aleatorización, 4,733 pacientes se distribuyeron en dos grupos para recibir un tratamiento intensivo de la presión arterial y alcanzar una meta de presión sistólica < 120 mmHg o un tratamiento convencional (meta de presión sistólica < 140 mmHg).

Además, 5,518 pacientes se asignaron al azar para recibir fenofibrato o placebo, mientras se mantenían en tratamiento con simvastatina con el objeto de mantener un buen control en las concentraciones de colesterol de LDL.

Los pacientes se trataron con fármacos hipoglucemiantes, seleccionados de un formulario previamente diseñado, aunque podían recibir cualquier tratamiento hipoglucemante.

**Desenlaces evaluados:** infarto miocárdico no fatal, evento vascular cerebral no fatal, o muerte por causa cardiovascular (infarto, insuficiencia cardiaca, arritmias, intervención cardiovascular invasiva, causas cardiovasculares después de cirugía no cardiovascular), EVC, muerte súbita. Las muertes por cualquier causa también fueron evaluadas. Un comité independiente de 10 miembros revisó los resultados del estudio cada 6 meses y el 8 de enero del 2008, decidió suspender el estudio. El comité encontró que el riesgo de muerte por cualquier causa aumentó en el grupo de tratamiento intensivo.

## RESULTADOS

Se estudiaron 10,251 pacientes con una edad promedio de 62.2 años  $\pm$  6.8 años y una HbA1c promedio de 8.1%. Cuatro meses después de la aleatorización, el promedio de A1c había bajado de 8.1 a 6.7% en el grupo de tratamiento intensivo y a 7.5% en el grupo de tratamiento estándar. Al año se consiguieron promedios de 6.4% y 7.5% para los dos grupos y se mantuvieron estables du-

rante el seguimiento del estudio. El grupo de tratamiento intensivo requirió el uso de un mayor número de hipoglucemiantes que los pacientes del grupo en tratamiento estándar. El grupo de tratamiento intensivo también requirió un mayor número de modificaciones de tratamiento (4.4 veces por año) que el grupo de tratamiento estándar (2 veces por año) y presentó más hipoglucemias, mayor ganancia de peso y de retención de líquidos. El porcentaje anualizado de episodios de hipoglucemia que requirió asistencia médica fue de 3.1% en el grupo de tratamiento intensivo y de 1% en el grupo de tratamiento estándar. La ganancia de peso fue de 3.5 kg y de 0.4 kg en 3 años en los grupos de tratamiento intensivo y estándar, respectivamente. Un menor número de pacientes en el grupo de tratamiento intensivo requirió tratamiento con antihipertensivos y su presión arterial promedio estaba ligeramente más baja.

En el grupo de tratamiento intensivo el porcentaje de infarto miocárdico no fatal fue más bajo en el grupo de tratamiento estándar (3.6% vs 4.6%, OR: 0.76. IC 95% 0.62 a 0.92,  $p = 0.004$ ). El porcentaje de muerte de causa cardiovascular fue más alto en el grupo de tratamiento intensivo (2.6% vs 1.8% OR: 1.35. IC 95% 1.04 -1.76,  $p = 0.02$ ). No hubo diferencia significativa en la presentación de EVC no fatal.

El porcentaje de muerte por cualquier causa fue más alta en el grupo de tratamiento intensivo (5% vs 4%, HR: 1.22, IC 95%: 1.01 a 1.46,  $p = 0.04$ ). Los porcentajes de muerte empiezan a separarse al año de seguimiento y persistió a lo largo del estudio.

Hubo 257 muertes en el grupo de tratamiento intensivo vs 203 muertes en el grupo de tratamiento estándar. Este 20% de diferencia en la mortalidad condujo a los investigadores a la suspensión del estudio.

## Grupo Colaborativo "ADVANCE"

### Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. (Control intensivo de la glucemia y desenlaces vasculares en pacientes con diabetes tipo 1). N Engl J Med 2008; 358 (24): 2560-72.

Este estudio fue diseñado para evaluar los efectos que sobre las complicaciones vasculares mayores

puede tener una estrategia de tratamiento que tenga como meta bajar la HbA1c a 6.5% o menos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico que se llevó a cabo en 215 centros, en 20 países de Asia, Australia, Europa y Norteamérica.

Se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de entre 30 y 55 años de edad y una historia de enfermedad macrovascular mayor o microvascular o por lo menos un factor de riesgo de enfermedad vascular. No hubo criterios de inclusión o de exclusión relacionados con la HbA1c.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir control intensivo de la glucosa con gliclazida (liberación prolongada, 30 a 120 mg/día) y suspender cualquier otra sulfonilurea. Para alcanzar la HbA1c deseada se aumentó la dosis de gliclazida y paulatinamente se agregaron metformina, tiazolidinedionas, acarbose o insulina, hasta alcanzar la meta. A los pacientes del grupo de tratamiento estándar se les continuó su tratamiento habitual, a menos que estuvieran en tratamiento con gliclazida, entonces se les sustituyó el fármaco por otra sulfonilurea.

**Desenlaces evaluados:** Complicaciones macrovasculares definidas como: muerte por causa car-

**Cuadro I.** Diferencias entre los estudios ACCORD y ADVANCE.<sup>1</sup>

Intervención	ACCORD	ADVANCE
Meta de HbA1c (%)	< 6.0	≤ 6.5
Duración media (años)	3.4	5.0
Tx médico en el seguimiento (intensivo vs estándar) (%)		
Insulina	77 vs 55	41 vs 24
Metformina	95 vs 87	74 vs 67
Sulfonilurea o glinidas	87 vs 74	94 vs 62
Tiazolidinedionas	92 vs 58	17 vs 11
Incretinas	18 vs 5	no
Estatinas	88 vs 88	45 vs 48
Cualquier fármaco antihipertensivo	91 vs 92	89 vs 88
Inhibidor de la ECA	70 vs 72	no
Aspirina	76 vs 76	57 vs 55
Desenlaces evaluados (intensivo vs estándar)		
Hemoglobina glucosilada media al final del estudio	6.4 vs 7.5*	6.4 vs 7*
Muerte		
Por cualquier causa (%)	5.0 vs 4.0*	8.9 vs 9.6
De causa cardiovascular (%)	2.6 vs 1.8*	4.5 vs 5.2
Infarto miocárdico no fatal (%)	3.6 vs 4.6*	2.7 vs 2.8
Enfermedad vascular cerebral no fatal (%)	1.3 vs 1.2	3.8 vs 3.8
Hipoglucemias severas (ACCORD vs ADVANCE) (%)	3.1 vs 1.0*	0.7 vs 0.4
Ganancia de peso (kg)	3.5 vs 0.4	0.0 vs 1.0*
Tabaquismo actual (%)	10 vs 10	8 vs 8

\* La comparación del tratamiento intensivo con el estándar fue significativa

diovascular, infarto miocárdico no fatal o EVC no fatal. Complicaciones microvasculares definidas como inicio o progresión de nefropatía (desarrollo de macroalbuminuria o aumento de la creatinina al doble o más o necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal o muerte por enfermedad renal) e inicio y progresión de la retinopatía. Los desenlaces secundarios evaluados fueron muerte por cualquier causa, eventos coronarios mayores, eventos cerebrovasculares mayores, insuficiencia cardiaca o empeoramiento de insuficiencia cardiaca, aparición o progresión de retinopatía y aparición o progresión de nefropatía, desarrollo de microalbuminuria, deterioro visual, empeoramiento de neuropatía, deterioro visual, declinación en la función cognitiva y hospitalización por más de 24 horas.

## RESULTADOS

Se estudiaron 11,140 pacientes con características basales similares. El promedio de HbA1c basal fue de 7.5% y el de glucosa en plasma de 153 mg/dL. La duración promedio del seguimiento fue de 5 años. Al final del período de seguimiento el promedio de HbA1c fue de 6.5% en el grupo de tratamiento intensivo y de 7.3% en el grupo de tratamiento control-estándar.

El tratamiento intensivo redujo la incidencia de eventos macrovasculares y microvasculares mayores combinados, al compararse con el tratamiento estándar (18.1% vs 20%, OR 0.90; IC 95%: 0.82 a 0.98,  $p = 0.01$ ). También disminuyeron los eventos microvasculares en el grupo en tratamiento intensivo (9.4% vs 10.9%, HR: 0.86, IC 95% 0.77 a 0.97,  $p = 0.01$ ) principalmente por una reducción en la incidencia de nefropatía (4.1% vs 5.2%, HR: 0.79; IC 95% 0.66-0.93;  $p = 0.006$ ), sin efecto significativo

en la retinopatía ( $p = 0.50$ ). No se observó reducción de los eventos macrovasculares en ninguno de los dos grupos (HR con control intensivo 0.93; IC 95% 0.83 – 1.06;  $p = 0.32$ ), ni en las muertes por enfermedad cardiovascular (HR 0.93; IC 95%: 0.83 – 1.06,  $p = 0.28$ ).

Las hipoglucemias severas fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento intensivo (2.7% vs 1.5% en el grupo de tratamiento estándar, HR: 1.86; IC 95% 1.42 a 2.40;  $p < 0.001$ ).

## Comentario

Estos dos estudios tienen en común que evalúan una meta de HbA1c menor a la ya establecida de 7% y su efecto sobre el riesgo cardiovascular; sin embargo, fuera de estas coincidencias, los estudios tienen muchas diferencias entre sí, que se resumen en el cuadro 1.

Como podemos observar, son muchas más las diferencias que las coincidencias entre los dos estudios, esto puede explicar algunas de las preguntas que surgen después de revisar los resultados. Ninguno de los dos estudios demostró que una meta de HbA1c más baja a la ya establecida disminuya el riesgo cardiovascular de los pacientes, por el contrario, el estudio ACCORD fue suspendido a los 3 años de seguimiento, porque aumentó el número de muertes por cualquier causa en el grupo de tratamiento intensivo; el estudio ADVANCE alcanzó a demostrar que una HbA1c más baja produce una reducción del 21% en la nefropatía, sin ningún efecto sobre la enfermedad cardiovascular.

Al revisar el cuadro comparativo de los dos estudios surgen varias preguntas: ¿el exceso de mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo del ACCORD está relacionado con el nivel de HbA1c? aunque el nivel de la hemoglobina glucosilada alcanzado en el grupo de tratamiento intensivo fue igual al del tratamiento intensivo del estudio ADVANCE, el número de hipoglucemias severas fue mayor en el estudio ACCORD y esto pudo haber influido en que el número de muertes de cualquier causa, fuera mayor en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento estándar. Es importante esperar los resultados de los subanálisis que hagan los investigadores del grupo AC-

CORD en relación al número exacto de muertes secundarias a hipoglucemia o a eventos secundarios a una hipoglucemia severa.

Si el porcentaje de pacientes que usaron estatinas, cualquier antihipertensivo y aspirina fue mayor en el Estudio ACCORD que en el Estudio ADVANCE, ¿por qué los resultados del primero fueron tan negativos en relación a las muertes cardiovasculares? En realidad, aunque al grupo de tratamiento intensivo del grupo ACCORD le fue peor que al grupo con tratamiento estándar, el porcentaje de muertes tanto cardiovasculares, como de cualquier causa fue mayor en el ADVANCE, con la diferencia de que en éste se obtuvieron mejores resultados en el grupo de tratamiento intensivo al compararse con su grupo de tratamiento estándar.

La Dra. Elizabeth Nabel, directora del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (patrocinador del Estudio ACCORD), en una conferencia llevada a cabo en febrero del 2008, señaló que los porcentajes de muerte en ambos brazos del estudio ACCORD fueron más bajos que lo previamente observado en individuos con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular, cuyo riesgo es de aproximadamente 50/1,000/año. También señaló que, aunque se observa esta tendencia benéfica, no es recomendable bajar la HbA1c a los niveles del estudio, por lo menos en este grupo de pacientes.<sup>2</sup>

Podríamos pensar que las muertes del estudio ACCORD se relacionaron con el tratamiento con rosiglitazona cuyo porcentaje de uso fue mayor en este estudio, pero en la conferencia mencionada, el Dr. William Friedewald (de la Universidad de Columbia en Nueva York y presidente del Comité Directivo del

ACCORD) hizo notar que ellos específicamente analizaron los datos de los pacientes tratados con rosiglitazona para determinar si había una asociación entre el uso de este fármaco y el incremento en las muertes del grupo en tratamiento intensivo, pero no la encontraron.<sup>2</sup>

Con los datos disponibles en estos estudios, no podemos dar una respuesta certera a estas preguntas. Lo que queda claro es que, hasta el momento, no hay evidencias suficientes que nos induzcan a modificar las metas actuales de control glucémico, para conseguir un control más estricto, pues no se relaciona con reducción del riesgo cardiovascular y podemos exponer al paciente a un mayor riesgo de hipoglucemia severa.

Los pacientes de estos dos estudios eran pacientes de edad avanzada, con complicaciones cardiovasculares o con factores de riesgo preexistentes. Por lo menos en este grupo no es conveniente bajar la meta de HbA1c, pero no podemos transpolar estos resultados a todos los pacientes diabéticos tipo 2 y mucho menos a los diabéticos tipo 1. En pacientes jóvenes, con diabetes de corta evolución, sin otros factores de riesgo cardiovascular, puede convenir bajar el límite de HbA1c, siempre tratando de evitar hipoglucemias severas.

En otro editorial acerca de este tema, el profesor Krumholz, de la Escuela de Medicina de la Universi-

dad de Yale y el Dr. Thomas H. Lee, editor asociado del New England Journal of Medicine, nos recuerdan que la práctica de la medicina es compleja y que "necesitamos entender que los efectos de una estrategia dirigida a modificar factores de riesgo, no siempre se refleja en buenos resultados para los pacientes".<sup>3</sup>

Por el momento nuestras mejores estrategias para prevenir la enfermedad cardiovascular siguen siendo: la modificación en el estilo de vida y el cumplimiento de las metas actuales de control glucémico y metabólico completo, modificadas por nuestro juicio clínico para aplicarlas a cada uno de los pacientes de manera diferente, de acuerdo a su condición general.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-33.
2. MedScape Diabetes & Endocrinology [homepage on the Internet]. St Francisco Cal: ADA 2008 Scientific Sessions. What are the clinical implications of ACCORD/ ADVANCE?2008 Jun [cited 2008 Jun 13] Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/576038>
3. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality—Implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 358:2537-39.