



UNA MIRADA CRÍTICA A LOS ESTUDIOS ACCORD Y ADVANCE SOBRE EL CONTROL ESTRICTO DE GLICEMIA EN DIABETES.

Autores: María Jesús Tuca D¹, Isidora García-Huidobro R², M. Francisca Villouta C³. ^{1,2}Internas 7º año Medicina P. Universidad Católica de Chile ³Médico Cirujano. Residente Medicina Familiar y Comunitaria P. Universidad Católica de Chile.
Correspondencia: M. Francisca Villouta Cassinelli. mfwillou@uc.cl Dirección: Av. Vicuña Mackena 4686, Santiago, Chile. Fono: 3548688

RESUMEN

Los estudios ACCORD y ADVANCE tuvieron como objetivo demostrar el efecto del manejo intensivo de la glicemia en pacientes con diabetes en cuanto a eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. El primero, fue interrumpido precozmente por un aumento de la mortalidad general en el grupo intensivo y el ADVANCE no mostró reducción significativa en

los eventos cardiovasculares, en la mortalidad cardiovascular, ni en la mortalidad general. Del análisis de los estudios se desprende que las características de los pacientes incluidos, los medios utilizados para lograr el control metabólico, la velocidad de reducción de la HbA1c y los efectos adversos del control estricto en estos pacientes, entre otros factores, podrían explicar los

resultados encontrados. La recomendación actual de la ADA sugiere mantener la meta de HbA1c menor o cercana a 7%, pero aconseja ser menos estrictos en pacientes con historia de hipoglicemia severas, corta expectativa de vida, complicaciones avanzadas de la diabetes, altas comorbilidades y larga evolución de la enfermedad.

SUMMARY

ADVANCE and ACCORD Studies aimed to prove the effect of intensive glycemic control in patients with diabetes on cardiovascular events and cardiovascular mortality. The first one showed no significant reduction on the events measured, and the ACCORD had to be stopped before time due to a significant rise on general mortality in the intensive control group. After detailed analysis of both studies, probably the characteristics of the patients included, the methods applied to achieve metabolic goals, the reduction speed of HbA1c and the adverse effects of rigorous control could explain the results observed. The ADA still recommends to keep HbA1c lower or close to 7%, but suggests to be less strict on patients with short life expectancy, long term diabetes, known history of hypoglycemia, advance complications of diabetes or with other comorbidities.

Keywords: Diabetes Mellitus, Hemoglobin A Glycosylated, Diabetes Complications, Mortality.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un estado de hiperglicemia mantenido. Se asocia a múltiples complicaciones, microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía); y macrovasculares (enfermedad cardiovascular -ECV-, enfermedad cerebrovascular y muerte por estas causas); además se relaciona con una disminución global de la sobrevivencia, principalmente como consecuencia de eventos cardiovasculares (CV)(1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en el mundo hay más de 180 millones de personas con diabetes. El riesgo de muerte de estas personas es al menos el doble que el de las que no tienen diabetes. El 50% de los pacientes con diabetes fallecen de enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatía coronaria y accidentes vasculares cerebrales).

De acuerdo a las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud para las Américas para el año 2008, Chile se encuentra en el grupo de países con las mayores prevalencias de diabetes en poblaciones adultas junto a Estados Unidos, Canadá, Argentina y Uruguay, con valores entre 6,1 y 8,1% (2).

La Encuesta Nacional de Salud 2003 mostró que la prevalencia de diabetes en Chile en menores de 44 años es de 0,1% subiendo a 9,4% entre los 45 y los 64 años y llegando a 15,2% en los mayores de 64 años. El 85% de las personas con diabetes conocía su diagnóstico y sólo el 77,3% de ellos estaba en tratamiento. Sólo el 25% de las personas con diabetes que declaran estar en tratamiento tenían glicemias normales.

En estudios epidemiológicos prospectivos, la incidencia de la mayoría de los outcomes negativos, están relacionados con el grado de hiperglicemia, medido ya sea como glicemia o hemoglobina glicosilada (HbA1c) (3,4,5). Un aumento de un 1% en la HbA1c se ha correlacionado con un aumento de un 7 a 18% de riesgo de tener un evento cardiovascular y de un 12% de riesgo de muerte (3,4). Así como una reducción de la HbA1c de un 1% se ha correlacionado con una disminución de un 37% de complicaciones microvasculares (5). La diabetes mellitus (DM) presenta complicaciones microvasculares, que son la principal causa de ceguera y falla renal en el mundo y están mucho más asociadas a la hiperglicemia que las complicaciones macrovasculares (5).

Resultados de grandes estudios clínicos randomizados (DCCT, UKPDS) demostraron que las complicaciones microvasculares se reducen categóricamente con el control intensivo de la glicemia.(6,7) La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en base a estos 2



estudios, hace la recomendación de alcanzar rangos de HbA1c menores a 7%. (8). Si bien, muchos estudios epidemiológicos relacionaban la hiperglicemia con la ECV, no existían estudios randomizados, de potencia suficiente, que explícitamente buscaran outcomes cardiovasculares, por lo que no se conocía si el control intensivo de la glicemia, reducía los eventos cardiovasculares. Es con este fin que fueron diseñados los estudios ACCORD y ADVANCE.

ESTUDIOS ACCORD Y ADVANCE

El estudio ACCORD randomizó 10.251 pacientes (9). Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 con HbA1c de 7,5% o más que tuvieran entre 40 y 79 años e historia de un ECV o que tuvieran entre 55 y 79 años y alteración anatómica de las coronarias, albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda, o al menos otros dos factores de riesgo CV. Se randomizaron a control intensificado de la glicemia (objetivo de HbA1c menor a 6%) o a control estándar de la glicemia (objetivo de HbA1c entre 7 y 7,9%). En ambos grupos se utilizaron todos los hipoglicemiantes orales (HGO) necesarios para alcanzar la meta, incluyendo el uso de insulina. Otros factores de riesgo CV fueron tratados agresiva y equitativamente en ambos grupos (hipertensión arterial y dislipidemia). El outcome primario fue la ocurrencia de infarto agudo al miocardio, accidente vascular encefálico o muerte por causas cardiovasculares.

En promedio los pacientes tenían 62 años, una media de duración de la DM de 10 años, con un promedio de HbA1c de 8,1% y un 35% ya usaba insulina antes de iniciar el estudio. El 38% de los pacientes eran mujeres. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos.

El grupo intervenido tuvo un mayor número de hipoglicemias severas (16,2% v/ 5,1% $p < 0,001$). El grupo de control intensivo, logró una HbA1c de 6,4% dentro de los primeros 12 meses, a diferencia del grupo estándar que logró una HbA1c de 7,5%. Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (69,7% en el grupo de control intensivo vs. 71,9% en el grupo de control estándar, $p=0,02$)

Este estudio se interrumpió precozmente a los 3,5 años de seguimiento ya que se identificó un aumento significativo de la mortalidad total en el grupo de control intensivo de la glicemia con un riesgo relativo de 1,22 (IC 95%: 1,01-1,46). Esto significa que hubo 1 muerte extra por cada 95 pacientes tratados con control intensivo. También hubo un aumento significativo de la mortalidad por causas cardiovasculares con un riesgo relativo de 1,35 (IC95%: 1,04-1,76) En el outcome primario no hubo diferencia significativa entre los dos grupos, el riesgo relativo (RR) de presentarlo fue de 0,90 (IC 95%: 0,78 - 1,04). Por lo tanto, este estudio sugiere que en pacientes de alto riesgo CV, con un mal control previo de su diabetes, intentar una meta de HbA1c menos a 6%, podría aumentar la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y el riesgo de hipoglicemias severas.

La relación entre la hipoglicemia y la mortalidad es difícil de interpretar, ya que en ambos grupos la mortalidad fue mayor en los que presentaron hipoglicemia severa. Sin embargo, en los que presentaron al menos una hipoglicemia severa la mortalidad fue mayor en el grupo de control estándar, pero en los que no presentaron hipoglicemia la mortalidad fue mayor en el grupo intensificado.

El estudio ADVANCE randomizó a 11.140 pacientes (10). Se incluyeron pacientes con DM tipo 2 mayores de 55 años, cuya diabetes había

sido diagnosticada sobre los 30 años, que presentarían enfermedad micro o macrovascular o al menos otro factor de riesgo cardiovascular. Se excluyeron, aquellos con indicación definitiva o contraindicación absoluta de cualquiera de los tratamientos. Se randomizó en dos grupos. El grupo de control intensivo tuvo una meta de HbA1c de menos o igual a 6,5%, y el principal medicamento usado para lograrla fue la Sulfonilurea Gliclazida. En el grupo de control estándar se usaron asociaciones de HGO sin usar Gliclazida y la meta de HbA1c fue de acuerdo a las "guías locales" (no especificadas en el trabajo).

El outcome primario fue la combinación de eventos microvasculares (nefropatía y retinopatía) y los eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio, accidente vascular encefálico y muerte por causas cardiovasculares). Los outcomes secundarios son las complicaciones microvasculares y macrovasculares en forma independiente.

Los niveles alcanzados de HbA1c fueron de 6,3% y 7,0% en los grupos intensificado y estándar respectivamente, y la máxima separación entre los grupos fue lograda luego de varios años de seguimiento.

Los resultados muestran que el control intensivo de la glicemia, reduce en forma significativa el outcome primario con un RR de 0,9 (IC95%: 0,82-0,98), principalmente debido a la reducción en el desarrollo de macroalbuminuria. Sin embargo, no hubo una reducción significativa de los eventos macrovasculares (RR 0,94 (IC 95%: 0,84-1,06)). No se encontró diferencia significativa en la mortalidad general ni en la mortalidad cardiovascular (RR 0,93 (IC 95%: 0,83-1,06)).

Comparando ambos estudios, en el ADVANCE los pacientes fueron algo mayores (66 v/s 62 años promedio), con un promedio de duración de la DM menor (8 v/s 10 años), con menor HbA1c al momento del ingreso (7,2% v/s 8,1%), con muy bajo porcentaje de uso de insulina previo al estudio (1,5% v/s 35%) en comparación con el estudio ACCORD. El uso de otros tratamientos como aspirina, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para el control de otros factores de riesgo cardiovasculares fueron menos utilizados en el estudio ADVANCE que en el ACCORD.

DISCUSIÓN

Por qué no hubo beneficio macrovascular

Sin duda, no es la primera vez en la historia de la medicina, que los estudios clínicos randomizados no validan lo que la fisiopatología y los estudios epidemiológicos observacionales nos habían sugerido, subrayando la importancia de realizarlos para decidir conductas clínicas.

La alta prevalencia de otros factores de riesgo CV en pacientes con DM tipo 2, puede dificultar la capacidad de demostrar el efecto beneficioso por sí solo del control intensivo de la glicemia incluso en estudios grandes y con un seguimiento prolongado. Sin embargo, los resultados actuales de estos estudios sugieren que probablemente aun si se lograra probar el beneficio del control intensivo, este sería de modesto impacto en relación a otras intervenciones destinadas a disminuir el riesgo CV (control de la hipertensión arterial, uso de estatinas y el uso de aspirina), ya ampliamente validados por la evidencia. (11,12)



Es importante destacar que en ambos estudios recluyeron pacientes con mal control de la DM y que en ellos, ambos grupos mejoraron el manejo de ésta, logrando buenos niveles de HbA1c en los grupos con control estándar (7,0 – 7,5%) y óptimos en los grupos de control intensivo (6,3 - 6,4%); sin diferencias significativas en los eventos macrovasculares entre ellos. Sin embargo, esto no nos permite concluir que pasar de un mal control a un mejor control no tenga beneficios cardiovasculares. Haber diseñado el estudio, con una rama observacional, que mantuviese el manejo previo de su diabetes, podría haber dado luces en esta materia.

Otro punto a destacar es que en ambos estudios, los criterios de inclusión conformaron un grupo de pacientes con diabetes de larga data (entre 8-11 años desde el diagnóstico) y además con factores de riesgo cardiovascular, lo que hace suponer una asociación probable con enfermedad aterosclerótica pre existente al momento de ingresar al estudio. Así mismo, el análisis por subgrupos de pacientes más jóvenes, con mejores HbA1c de ingreso, y sin el antecedente de enfermedad cardiovascular previa, sugieren un beneficio del control estricto, indicando que los resultados globales podrían menospreciar la importancia del régimen intensivo en este subgrupo de pacientes. Esta hipótesis es reafirmada por el estudio de seguimiento, DCCT, que enroló pacientes jóvenes, sin otros factores de riesgo ni enfermedad cardiovascular previa, mostrando una reducción del 57% en eventos cardiovasculares, con seguimiento a 9 años (6). Todo lo cual hace suponer que el control glicémico estricto pudiese jugar un rol importante al comienzo de la enfermedad, antes de que se desarrolle el daño macrovascular (13).

Cabe destacar que en el estudio ACCORD el grupo de control estricto tuvo un menor uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que el grupo de control estándar. Esto también podría ser una fuente de sesgo.

Por último, la imposibilidad de demostrar un beneficio del control intensivo de la glicemia por los estudio ACCORD y ADVANCE, podría deberse en parte a efectos colaterales del tratamiento para la hiperglicemia, como son la ganancia de peso, las hipoglicemias u otros cambios metabólicos no precisados que impactan en el riesgo cardiovascular y la mortalidad por sí mismos.(13) Tal vez estudios futuros que enfatizaran la importancia de cambios en el estilo de vida para manejar los cambios de peso, incorporasen la cirugía bariátrica o utilizaran otras drogas hipoglicemiantes, podrían limpiar estos factores confundentes y aislar el impacto del control óptimo de la glicemia.

Por qué aumento la mortalidad

El diseño del estudio ACCORD incluía la realización de múltiples intervenciones con el fin de lograr la meta y no fue diseñado para analizar cada intervención por separado. Por esto, es difícil interpretar si la HbA1c bajo 7% o la forma de llegar a ella y sus consecuencias, son los responsables del aumento de la mortalidad. De hecho, en el grupo intensivo se requirió más uso de insulina, se usó más Tiazolinedionas, se usó mayor combinación de HGO, se registraron más hipoglicemias severas, y hubo mayor ganancia de peso; todas las cuales, en pacientes de alto riesgo CV, pueden haber sido causales de mayor mortalidad.

¿Por qué el estudio ADVANCE no mostró un aumento de la mortalidad total? Esto se podría explicar por las diferencias sustantivas entre los dos estudios, como por ejemplo, que los pacientes tenían menos años de evolución de la diabetes, tenían menores niveles de HbA1c al inicio, se utilizó menos insulina y se bajó menos la HbA1c y de forma más paulatina que en el estudio ACCORD. Estas diferencias orientan a pensar, que probablemente no sea el nivel de HbA1c bajo 7%, lo que aumenta la mortalidad, sino más bien, el tipo de pacientes y las estrategias utilizadas para lograr este objetivo. (13)

APLICACIÓN

Es crucial entender que el manejo de la diabetes no incluye únicamente el manejo de la hiperglicemia, sino que debe ser un enfoque global sobre todos los factores de riesgo (14). Se debe enfatizar en la suspensión del tabaco, la consejería sobre la dieta y la actividad física, la baja de peso, el control de la presión arterial, la dislipidemia, el uso de aspirina y de estatinas. (15). Por ahora, más que cambiar la meta de HbA1c actual, los esfuerzos deben dirigirse a realizar programas destinados al mejor control de estos factores de riesgo según recomendaciones actuales (16).

La recomendación actual de la ADA sugiere mantener la meta de HbA1c menor o cercanos a 7%, debido a los importantes beneficios microvasculares y a que el seguimiento a largo plazo de los trabajos UKPDS y DCCT en pacientes de diagnóstico reciente de diabetes mostraron beneficio cardiovascular (17). Además sugiere que un grupo seleccionado de pacientes, con corta evolución de la DM, larga expectativa de vida y bajo riesgo CV, se podría beneficiar de metas aun menores, siempre que no implique hipoglicemias significativas y/o efectos adversos del tratamiento. Contrariamente, recomienda que en pacientes con historia de hipoglicemia severas, corta expectativa de vida, complicaciones avanzadas de la diabetes, comorbilidades y larga evolución de la diabetes, se debiera ser menos estricto con la meta de HbA1c.

APLICACIÓN EN CHILE

La meta chilena otorgada por el Ministerio de Salud, para la compensación de personas con diabetes de 20 o más años, indica que el 35% de estos pacientes deben tener HbA1c menor de 7% (18).

Considerando esta recomendación, cabe reflexionar acerca de dos puntos. En primer lugar, ¿en Chile, tendrán un 35% de los pacientes las características antes mencionadas, para beneficiarse de un control estricto de la diabetes? Y por otra parte, ¿Será adecuado regirse por una meta nacional fija, sin considerar las características particulares de cada paciente y de cada población a tratar? Probablemente, lo más adecuado, sería una recomendación que explicitara quiénes se benefician de este control estricto y a quiénes no deberíamos incluir en metas tan estrictas. De lo contrario, se corre el riesgo de incluir en el control intensivo, aquellos pacientes que acumulan todos los efectos adversos.



REFERENCIAS

1. M Wei, SP Gaskill, SM Haffner and MP Stern. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, Vol 21, Issue 7 1167-1172, Copyright © 1998 by American Diabetes Association
2. Barceló A. La diabetes en las Américas. *Boletín Epidemiológico OPS* 2001; 22: 1-3.
3. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141: 421-31.
4. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 2005;48:1749-55.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
6. DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977- 86.
7. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
9. ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560 -72.
11. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114 -26.
12. Prevention of cardiovascular events in diabetes. Sigal R, Malcolm J, Arnaout A. *Clin Evid.* 2006 Jun;(15):623-45.
13. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 20;53(3):298-304.
14. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114 -26.
15. Robert G. Dluhy, Gram. T. Mc Mahon. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2630-3
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S13-61.
17. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jan 20;53(3):298-304.
18. Ministerio de Salud. Metas sanitarias y de mejoramiento de la atención primaria de salud para el año 2009; Meta 4.- Compensación de personas diabéticas bajo control de 20 y más años. *Diario oficial* de 24.09.08.

Disponible en
http://www.minsal.cl/ici/transparencia/2008/minsal/actos_resoluciones/acto_19.pdf