

El control glucémico intensivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado puede aumentar la mortalidad

The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

Pregunta de investigación: En pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) con enfermedad cardiovascular establecida u otros factores de riesgo cardiovascular ¿Un control glucémico intensivo, próximo a la normalidad (hemoglobina glicosilada HbA1c \leq 6,0%), reduce los episodios cardiovasculares?

Método

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (Estados Unidos y Canadá) factorial 2x2.

Seguimiento: 3,5 años (Previsto 5,6 años)

Enmascaramiento: Abierto

Pacientes: 10.251 (edad media: 62,2 años; mediana de HbA1c: 8,1%; 38% mujeres; 35% con un episodio cardiovascular previo)

Criterios de inclusión: DM2; HbA1c \geq 7,5%; edad: entre 40-79 años con enfermedad cardiovascular o 55-79 años con aterosclerosis, albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda, o al menos dos factores de riesgo cardiovascular adicionales (dislipemia, hipertensión, tabaquismo y obesidad).

Criterios de exclusión: Episodios frecuentes o recientes de hipoglucemia grave; incapacidad para autoadministrarse insulina o realizar controles glucémicos domiciliarios; IMC $>$ 45; creatinina sérica $>$ 1,5 mg/dl; otra enfermedad grave.

Intervención: Tratamiento intensivo (n=5.128, objetivo de HbA1c $<$ 6,0%) o estándar (n= 5.123, objetivo de HbA1c entre 7,0-7,9%;).

Variable principal: Compuesta (IAM no mortal, ACV no mortal o muerte cardiovascular).

Variable secundaria: Muerte por cualquier causa, muerte de origen cardiovascular, IAM no mortal, ACV no mortal e insuficiencia cardiaca mortal o no.

Resultados: El estudio se interrumpió anticipadamente, por un aumento de mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo. La mortalidad por cualquier causa fue superior al grupo de tratamiento estándar, con un incremento del 1,0% del riesgo absoluto (una muerte extra por cada 95 pacientes tratados durante 3,5 años). Aunque se observó una disminución de la variable de resultado principal en el grupo con terapia intensiva, no fue significativa

Resultados	Tratamiento intensivo	Tratamiento estándar	NNH/NNT (3,5 años)
HbA1c final	6,4%	7,5%	
Variable principal	352 (6,9%)	371 (7,1%)	NS
Variable secundaria			
Muerte	257 (5,01%)	203 (3,96%)	NNH=95
Muerte de origen CV	135 (2,6%)	94 (1,8%)	NNH=125
Infartos no mortales	186 (3,6%)	235 (4,6%)	NNT=100
Efectos adversos			
Hipoglucemias graves ^(*)	538 (10,5%)	179 (3,5%)	NNH=14
Aumento peso $>$ 10 kg	27,8%	14,1%	NNH=7

NS: No significativo; ^(*) Requieren asistencia médica

Conclusión de los autores: Comparado con un tratamiento estándar, aplicar durante 3,5 años un tratamiento intensivo para alcanzar niveles normales de HbA1c, incrementó la mortalidad sin reducir de forma significativa los episodios cardiovasculares graves. Estos resultados ponen de manifiesto el perjuicio, no admitido con anterioridad, del control glucémico intensivo en pacientes con DM2

Fuente de financiación: National Heart, Lung and Blood Institute(NHLBI)

Resumen Estructurado Comentado

Comentario: La principal causa de muerte en los pacientes DM2 son los episodios cardiovasculares, existiendo una relación directa entre el grado de hiperglucemia y la incidencia de las complicaciones de la DM2. Así, tras ajustar otros factores de riesgo, un incremento de un 1% de HbA1c aumenta el riesgo cardiovascular un 18% y un 12-14% el riesgo de muerte¹. Con estas premisas y los resultados contradictorios de estudios previos, se diseñó el ACCORD cuyo objetivo fue comprobar si la terapia intensiva basada en alcanzar un nivel HbA1c cercano a la normalidad (\leq 6%) era superior, en términos de disminución de la morbimortalidad, a la terapia estándar (HbA1c entre 7,0 -7,9%). Sorprendentemente, los resultados del estudio, interrumpido de forma prematura, han sido negativos: la variable principal, no alcanzó significación estadística y las variables secundarias, muerte por cualquier causa o de origen cardiovascular, lograron un resultado más favorable –y estadísticamente significativo- en el tratamiento estándar. Esto implica que la terapia intensiva es menos segura que la estándar y que en los pacientes de alto riesgo, objetivos de HbA1c por debajo de los habitualmente recomendados, no son beneficiosos en términos de morbimortalidad cardiovascular². El diseño del estudio, no permite abordar la idoneidad de ambas estrategias terapéuticas, pero sus resultados deberían promover una reflexión en torno a las recomendaciones que exigen intervenciones agresivas en el tratamiento de la DM2. Además, dichos resultados nos obligan a tener presente que:

- ♦ Las variables subrogadas, como la HbA1c -de indudable valor en el seguimiento de la enfermedad- tienen limitaciones y deben estar siempre al servicio del paciente y no a la inversa.
- ♦ Es necesaria la individualización de los tratamientos en función del perfil de riesgo cardiovascular de cada paciente.
- ♦ La actitud e implicación del paciente (modificación de hábitos de vida y cumplimiento terapéutico) es fundamental en la consecución de los objetivos clínicos.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:

En pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, el control glucémico intensivo, basado en niveles cercanos a la normalidad (HbA1c \leq 6,0%) no es más eficaz y sí podría ser menos seguro que el control estándar (HbA1c \approx 7,0-7,9%).

Bibliografía:

1. N Eng J Med 2008;358:2545-59.
2. N Eng J Med 2008;358:2633-35

Criterios Consort: 17/22

Términos Mesh: Diabetes Mellitus, type 2; Cardiovascular; Diabetes complications; Fatal outcome

Autores: Elena Hevia Alvarez, Carlos Fernandez Oropesa, Carmen Suárez Alemán