

Los riesgos del control glucémico intensivo, en diabéticos tipo 2, pueden superar a los beneficios

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patient with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Pregunta de investigación:

En pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y factores de riesgo cardiovascular, ¿el control glucémico intensivo reduce los eventos micro y macrovasculares?

Método

Diseño: Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico. Factorial 2x2.

Aleatorización: Centralizada, computerizada, estratificada.

Enmascaramiento: Abierto. Un comité independiente ciego valida los resultados.

Seguimiento: 5 años (mediana). Originalmente previsto para menos tiempo.

Pacientes: 12.877 DM2 no insulinizados con enfermedad vascular u otro factor de riesgo. Se seleccionaron 11.140 cumplidores y tolerantes a tratamiento previo con perindopril más indapamida. Edad media: 67 años, 42% mujeres. DM2 de 8 años de evolución. Índice de masa corporal: 28. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): 7,5%. En tratamiento con sulfonilureas: 71%; metformina: 60%; ácido acetilsalicílico (AAS): 44%; estatinas: 28% y antihipertensivos: 75%.

Intervención: Tratamiento con Gliclazida liberación modificada (30-120 mg/día), intensificado según protocolo escalonado con metformina, glitazonas, acarbosa o insulina hasta $HbA1c \leq 6,5\%$.

Control: Tratamiento escalonado (excepto gliclazida) a criterio médico hasta $HbA1c$ según guías locales.

Variable resultado principal: Compuesta de acontecimientos macrovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus cerebral) o microvasculares (nefropatía o retinopatía). Protocolo modificado a los 3.5 años de seguimiento.

Pérdidas y análisis: Por intención de tratar. 9,3% murieron y 86% completaron el estudio.

Resultados: La HbA1c media final fue 6,5% y 7,3% en los grupos intensivo y estándar respectivamente. El control intensivo desarrolló una presión arterial más baja, menos triglicéridos séricos y más peso. El grupo intensivo estuvo tratado con más antidiabéticos, especialmente más insulina.

Porcentaje de pacientes que sufren un evento

	Intensivo	Estándar	p	NNT/5 años (IC95%)
Eventos macro y microvasculares	18,1	20,0	0,01	52 [130 a 226]
Eventos macrovasculares	10,0	10,6	ns	-
Eventos microvasculares	9,4	10,9	0,01	67 [38 a 264]
Nefropatía	4,1	5,2	0,006	91 [53 a 314]
NNH/5 años				
Hospitalización por cualquier causa	44,9	42,8	0,03	42 [25 a 388]
Hipoglucemia grave	2,7	1,5	<0,001	83 [56 a 150]

Conclusión de los autores: Una estrategia intensiva de control glucémico, que baje la HbA1c a 6,5%, conlleva una reducción relativa del 10% de eventos vasculares, fundamentalmente mediante la reducción de nefropatía.

Financiación: Servier y National Health and Medical Research Council of Australia.

Comentario:

Existen evidencias previas de que el control glucémico reduce los eventos microvasculares, pero no está claro si alcanzar un control glucémico próximo a la normalidad previene los eventos cardiovasculares¹.

Este estudio confirma que por cada mil tratados intensivamente durante 5 años, se previene el desarrollo a macroalbuminuria de 12 pacientes, pero a costa de 21 hospitalizaciones más y 12 hipoglucemias graves. Además el control intensivo no obtiene resultados positivos en las complicaciones macrovasculares (infarto de miocardio, muerte cardiovascular o ictus) o muerte por cualquier causa.

El estudio ACCORD², en pacientes DM2 de alto riesgo, fue suspendido recientemente por una mayor mortalidad detectada en el grupo de control glucémico intensivo.

El estudio ADVANCE presenta algunas limitaciones: no se controlaron adecuadamente los factores de riesgo no glucémicos (tomaban AAS sólo el 44% y estatinas el 28%); al ser abierto, el grupo de tratamiento intensivo tuvo 3 veces más contactos con el equipo sanitario, lo que puede explicar mejor el cumplimiento de estilo de vida y parte de los resultados; la variable compuesta incluye eventos micro y macrovasculares, con riesgos relativos y fisiopatología diferentes.

No debemos olvidar que los estilos de vida, AAS, estatinas y antihipertensivos sí han demostrado prevenir eventos cardiovasculares y que el objetivo de control glucémico debe ser individualizado, considerando los riesgos de la enfermedad y los efectos adversos de la intervención.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: En pacientes DM2 de alto riesgo, el control glucémico intensivo ($HbA1c \leq 6,5\%$) puede reducir los eventos microvasculares, no hay evidencia de que mejore los resultados cardiovasculares y sí aumenta el riesgo de hipoglucemias graves

Bibliografía:

1. N Engl J Med 2008 358;24:2630-5.
2. N Engl J Med 2008; 358:2545-59.

Términos Mesh: Diabetes mellitus, Type 2; Hemoglobine a, glycosylated; Gliclazide; Diabetes complications.

Cumple 18 de los 22 criterios CONSORT.

Agradecimiento: Alumnos del curso de SEFAP, Introducción a la evaluación de medicamentos. Madrid, junio de 2008.

Autores: Juan Carlos Domínguez Camacho, Carmen Suarez Alemán, Rocío Fernández Urrusuno.