

## Nuevos estudios presentados en el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes

Manel Mata Cases

*Médico de familia. CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)*

*Coordinador del GedapS de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària*

*redGDPS*

### **ESTUDIO ADDITION: LA TERAPIA MULTIFACTORIAL INTENSIVA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA NO PRODUJO BENEFICIOS SIGNIFICATIVOS**

#### **Diseño y resultados**

El estudio ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care) se diseñó con el fin de evaluar la viabilidad de los programas de cribado poblacional para identificar a las personas con diabetes sin diagnosticar y evaluar la diferencia entre una intervención multifactorial intensiva y la atención de rutina sobre una variable principal combinada de primeros eventos cardiovasculares, incluidos mortalidad, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente vascular cerebral no fatales, revascularización y amputación no traumática, durante cinco años. Participaron centros de Cambridge y Leicester, en el Reino Unido, Utrecht, en Holanda, y Aarhus, en Dinamarca.

La identificación de los pacientes se realizó por cribado poblacional (cuestionarios postales o selección de pacientes de la consulta y posterior determinación de glucemia capilar y confirmación por sobrecarga oral de glucosa), pero se llevó a cabo de manera ligeramente diferente en los tres países. Un total de 3.057 pacientes de 378 consultas, de 40 a 69 años (de 50 a 69 años, en Holanda), fueron identificados como «diabetes no diagnosticada» y aleatorizados a uno de los brazos de tratamiento entre abril de 2001 y diciembre de 2006. La última evaluación se completó en diciembre de 2009; la media de seguimiento fue de 5,3 años.

Los participantes (58% varones; edad media: 60 años) fueron predominantemente de raza blanca (90%), con la excepción del centro de Leicester, en el Reino Unido, donde el 30% de los pacientes era de origen sudasiático. Las características basales fueron similares entre los dos brazos y pusieron de manifiesto que los participantes tenían un riesgo cardiovascular alto, con alrededor de un 27% de fumadores, un 6% con historia de infarto de mio-

cardio previa, la mayoría obesos (con un índice de masa corporal [IMC] medio de 31,6 kg/m<sup>2</sup>), con una presión arterial (PA) sistólica media de 149 mmHg, un colesterol total medio de 5,6 mmol/l y una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) media de 6,6%.

En el grupo intensivo (n = 1.678), los participantes recibieron consejos para modificar los estilos de vida: régimen alimentario, actividad física, la importancia de la adherencia a la medicación y del abandono del hábito de fumar. El tratamiento farmacológico se inició en caso de HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5%, PA ≥ 120/80 mmHg y colesterol total > 3,5 mmol/l. La aspirina se recomendó en todas las personas que recibían tratamiento antihipertensivo. En el grupo de intervención también se proporcionaron materiales educativos a los pacientes y se llevaron a cabo reuniones formativas basadas en la práctica para los médicos, con el apoyo de una pequeña financiación adicional.

La atención de rutina (n = 1.377) se basó en las recomendaciones de las guías nacionales vigentes en cada momento. Sin embargo, con el paso del tiempo, se hicieron cada vez más parecidas a las del tratamiento intensivo. Por ejemplo, al inicio del estudio, la recomendación fue conseguir una PA sistólica de menos de 140-150 mmHg y al final del estudio era de menos de 130-140 mmHg.

La decisión sobre la prescripción farmacológica fue tomada por los médicos participantes, ya que se trata de un estudio orientado a la consecución de objetivos y no un ensayo que compare diferentes fármacos o estrategias terapéuticas.

#### **Resultados**

Como era de esperar, en el grupo de tratamiento intensivo un porcentaje mayor de pacientes fueron tratados con antihipertensivos, estatinas y fármacos antidiabéticos que en el grupo de cuidado rutinario. Asimismo, la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de tratamiento se incrementó en ambos grupos, pero fue mayor en el grupo intensivo. Durante

un seguimiento de más de cinco años no hubo un incremento del IMC en ninguno de los grupos ni empeoró la HbA<sub>1c</sub> a diferencia de lo que se observó en el United Kingdom Prospective Diabetes Study. La PA en ambos grupos fue mejorando notablemente, al igual que el colesterol LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad) y HDL (colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad), y en ambos brazos el tabaquismo se redujo alrededor del 20-25%.

El tratamiento intensivo se asoció con reducciones no significativas del 12% de la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgo-*hazard ratio* [HR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,51-1,51), del 30% del IAM no fatal (HR: 0,70; IC 95%: 0,41-1,21) y del 21% en la revascularización (HR: 0,79; IC 95%: 0,53-1,18). No hubo reducciones en el accidente cerebrovascular no fatal (HR: 0,98; IC 95%: 0,57-1,71) ni en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,91; IC 95%: 0,69-1,21). El evento más frecuente fue la revascularización en ambos grupos. No hubo ningún caso de amputación.

En cuanto a la variable principal combinada del estudio (primer evento cardiovascular, muerte, revascularización y amputación no traumática), hubo una reducción no significativa del 17% en el grupo de tratamiento intensivo (HR: 0,83; p = 0,12). La explicación de este resultado negativo cabe buscarla en la baja tasa de eventos, que fue menor de lo esperado, pero sobre todo en la mejora en el control de los factores de riesgo en la rama de cuidado rutinario. Aunque hubo diferencias entre los tres países en algunos de los puntos finales, las diferencias no fueron estadísticamente significativas salvo en la mortalidad total, que fue inferior en el Reino Unido (HR: 0,59; IC 95%: 0,35-0,98).

## Comentario

A pesar de que se puede considerar un ensayo clínico con resultados negativos, en opinión de los autores, el tratamiento intensivo es factible en la práctica general. El tratamiento intensivo se asoció con diferencias estadísticamente significativas, pero relativamente modestas, en el tratamiento prescrito, en los niveles de control de los factores de riesgo y en la proporción de pacientes en los que se lograron los objetivos de tratamiento. Estas diferencias comportaron una reducción no significativa del 17% en la variable principal combinada durante un seguimiento de más de cinco años. Esta falta de beneficio se debe en parte a la baja tasa de eventos en ambos grupos, pero también a que el control de los factores de riesgo cardiovascular mejoró notablemente también en el grupo de cuidado rutinario.

Es importante señalar que el mantenimiento de una HbA<sub>1c</sub> del 6,5% en el brazo de tratamiento intensivo del estudio no se

asoció con un mayor riesgo de mortalidad. Esto es particularmente importante a tenor de los resultados del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), en el que la reducción intensiva de glucosa consiguió el mismo nivel de control glucémico, pero con un aumento significativo de la mortalidad que motivó que se suspendiera prematuramente el estudio. Se debe señalar que, a diferencia del estudio ADDITION, los pacientes del estudio ACCORD, aunque tenían una edad similar (62 años), presentaban una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (35%), un mayor tiempo de duración de la diabetes (10 años) y un peor control glucémico inicial (HbA<sub>1c</sub>: 8,1), por lo que para conseguir el objetivo se requirió un tratamiento enérgico que, por ejemplo, comportó la insulinización del 77% de los pacientes del grupo intensivo.

Dado que los criterios de exclusión fueron muy pocos, los resultados del estudio son generalizables, ya que por su diseño pragmático ofrece una estimación realista de la eficacia del tratamiento intensivo cuando se aplica en Atención Primaria.

## **ESTUDIO NAVIGATOR: NATEGLINIDA NO REDUJO LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, VALSARTÁN LO HIZO DE MANERA MODESTA Y NINGUNO DE LOS DOS REDUJO LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES**

### Diseño y principales resultados

En el estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)<sup>1,2</sup>, 9.306 pacientes con intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular o riesgo cardiovascular elevado fueron aleatorizados en un diseño factorial 2 x 2 a recibir nateglinida 60 mg antes de las tres comidas o placebo y valsartán 160 mg una vez al día o placebo. Todos los pacientes recibieron consejo sobre cambios en el estilo de vida y fueron seguidos durante cinco años.

Nateglinida, un secretagogo oral de insulina, de efecto rápido y corta duración, que reduce la glucemia posprandial, no consiguió reducir la incidencia de diabetes e incluso produjo un ligero incremento por el rebote producido al suspender el fármaco el día de la realización de la sobrecarga oral de glucosa (36% nateglinida y 34% placebo, HR: 1,07; IC 95%: 1,00-1,15; p = 0,05) (figura 1A). Nateglinida tampoco redujo la hospitalización por angina inestable o revascularización arterial (7,9% y 8,3%, respectivamente, HR: 0,94; IC 95%: 0,82-1,09; p = 0,43) ni los eventos cardiovasculares compuestos por muertes cardiovasculares, IAM fatal, accidente cerebrovascular no mortal (14,2% y 15,2%, respectivamente, HR: 0,93; IC 95%: 0,83-1,03; p = 0,16). Como era esperable, se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Valsartán, un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) potente y específico con actividad por vía oral, redujo un 14% la incidencia de diabetes (33,1% frente a 36,8%; HR: 0,86; IC 95%: 0,80-0,92;  $p < 0,001$ ) (figura 1B). En cambio, no redujo significativamente la incidencia de muerte cardiovascular, IAM fatal, accidente cerebrovascular no mortal (14,5% frente a 14,8%; HR: 0,96; IC 95%: 0,86-1,07;  $p = 0,43$ ) ni hospitalización por angina inestable o revascularización arterial (8,1% frente a 8,1%; HR: 0,99; IC 95%: 0,86-1,14;  $p = 0,85$ ).

**Comentario**

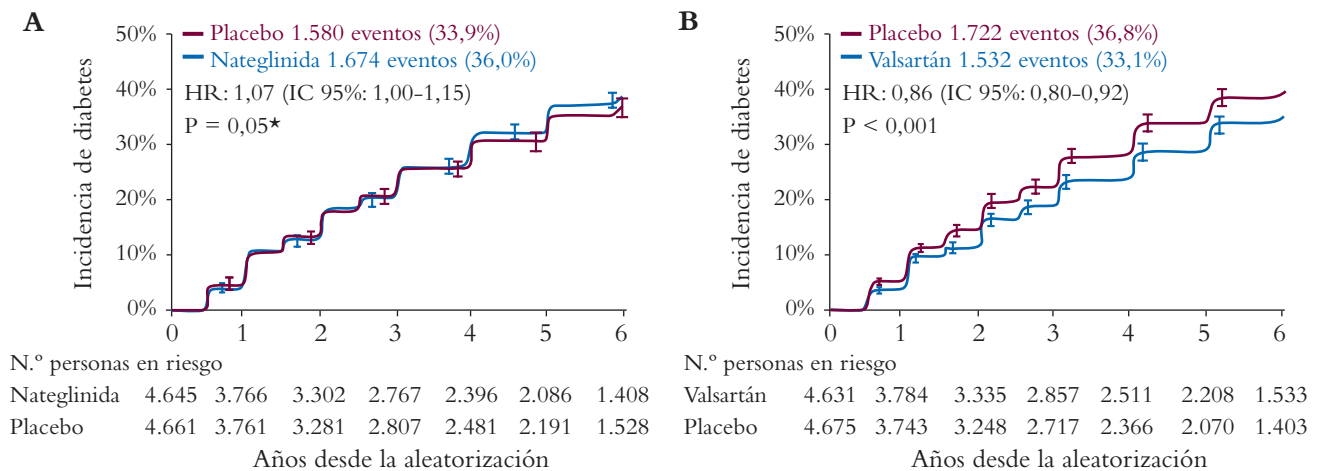
Los resultados del estudio NAVIGATOR son en gran parte negativos<sup>1,2</sup>. Ni cada fármaco por separado ni la combinación de ambos, teniendo en cuenta que una cuarta parte de la cohorte del estudio tomó nateglinida y valsartán, redujeron los resultados principales de la enfermedad cardiovascular. El único resultado positivo, la reducción relativa del 14% y absoluta del 3,7% en la incidencia de diabetes con valsartán, es la evidencia más débil de los fármacos estudiados hasta la fecha, en comparación con metformina y sobre todo con rosiglitazona y pioglitazona.

El hallazgo de que valsartán no tiene efecto sobre cualquiera de los resultados de la enfermedad cardiovascular es sorprendente. Los estudios anteriores con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y con ARA II han sugerido que estos fármacos tienen un efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes, y se espera una reducción de las enfermedades cardiovasculares cuando se consigue una PA más baja. El uso «fuera del estudio» de IECA o ARA II entre los participantes asignados al placebo (24%) y la falta de adhesión a valsartán (34% al final del estudio) podrían explicar la ausencia de un efecto sobre la enfermedad cardiovascular.

Los resultados no apoyan la afirmación de que la reducción de la hiperglucemia posprandial tiene una función específica en la prevención de la diabetes o la reducción de las enfermedades cardiovasculares.

La prevención de la diabetes sigue siendo una importante prioridad de salud pública, pero, por ahora, debemos recomendar únicamente los hábitos saludables de vida. Aunque la American Diabetes Association recomienda el uso de metformina en personas obesas, menores de 60 años y con algún factor de riesgo para la diabetes, en Europa no está autorizada esta indicación.

**Figura 1:** A. Incidencia de diabetes con nateglinida. B. Incidencia de diabetes con valsartán



\* No significativo tras ajuste para contrastes múltiples

NAVIGATOR Study Group<sup>2</sup>.

NAVIGATOR Study Group<sup>1</sup>.

HR: hazard ratio (cociente de riesgo); IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**BIBLIOGRAFÍA**

- NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular. N Engl J Med 2010;362(16):1477-90.
- NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362(16):1463-76.