

Una mirada cardiovascular al tratamiento de los pacientes diabéticos sobre la base de los ensayos recientes de grandes dimensiones (NAVIGATOR y ACCORD)

La diabetes es una condición de prevalencia creciente vinculada a la alimentación inadecuada, la falta de ejercicio y la obesidad. Uno de cada cinco o seis pacientes que atiende un cardiólogo clínico tiene diabetes tipo 2, lo que nos exige adoptar estrategias terapéuticas con múltiples interrogantes aún abiertos: ¿Hasta qué valor debemos intentar bajar la glucemia (o será mejor derivarlo a un diabetólogo)? ¿Es preferible bajar el colesterol con estatinas o los triglicéridos con fibratos? ¿Debemos adoptar objetivos más exigentes sobre el control de la presión arterial que en pacientes no diabéticos? ¿En el tratamiento antihipertensivo debemos privilegiar los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los antagonistas de la angiotensina (ARA)? En el último Congreso del American College of Cardiology se presentaron los resultados finales de varios ensayos que pueden implicar un cambio en las respuestas a las preguntas planteadas y por consecuencia una modificación de nuestras conductas clínicas. Estos hallazgos invitan también a una reflexión sobre los fundamentos de nuestras decisiones asistenciales cotidianas y la solidez de las evidencias.

EL CONTROL DE LA GLUCEMIA

Enfoque general

El enfoque de la diabetes tipo 2 ha estado a cargo de especialistas cuyo esfuerzo se ha concentrado históricamente en restablecer el equilibrio perdido o lo que se comprende de él, es decir, regular la glucemia tratando de alcanzar niveles circadianos similares a los fisiológicos. El modelo del control de la glucemia en la diabetes dependiente de insulina, con su obsesiva exigencia de controles y mediciones, se extendió también a la diabetes tipo 2. ¿Tenemos evidencias de que el control estricto de la glucemia es beneficioso para prevenir problemas cardiovasculares?

En la década de los sesenta se publicaron estudios con hipoglucemiantes orales en poblaciones numerosas. El más importante de ellos, UGDP, se interrumpió por aumento de la mortalidad cardiovascular, (1) decisión que mereció duras críticas metodológicas y que quizás hoy se consideraría prematura o errónea. Por uno u otro motivo, sin embargo, la investigación organizada por la industria farmacéutica evitó por décadas el modelo de ensayos de grandes dimensiones para evaluar hipoglucemiantes. Prefirió la introducción al mercado de los fármacos por sus efectos metabólicos, es decir, su capacidad de controlar los niveles alterados de glucemia, la hemoglobina glicosa-

silada o la glucemia posprandial. Este vacío inicialmente fue llenado por grandes estudios comunitarios independientes como el UKPDS (2) hace más de una década y los recientes ACCORD (3) y VADT. (4)

En forma muy esquemática, hemos aprendido que los problemas “microvasculares” (retinopatía y nefropatía) guardan relación con la glucemia y se reducen prospectivamente con un control más adecuado de sus niveles. La relación entre problemas macrovasculares (vasculopatía aterosclerótica en diferentes territorios: coronariopatía, *stroke* y enfermedad vascular periférica) y los niveles de glucemia y su control ha sido mucho más esquiva, con resultados contradictorios.

Una gran señal de alarma surgió en 2008 con los resultados de la rama de control intensivo de la glucemia en el estudio ACCORD. (3) El ensayo incluyó 10.251 pacientes con una hemoglobina glicosilada Hb A(1c) promedio del 8,1% y comparó dos regímenes de control del azúcar: uno de control intensivo con la intención de alcanzar una Hb A(1c) menor del 6% y otro menos estricto con el objetivo de mantener un nivel del 7% al 7,9%. El 35% de los pacientes tenían antecedentes de eventos cardiovasculares. El estudio se detuvo por el aumento del 22% de la mortalidad en el grupo intensivo. La incidencia de hipoglucemia que requirió tratamiento fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo, así como la incidencia de aumento de peso mayor de 10 kilogramos.

En 2009 se publicó un metaanálisis (5) de los cinco ensayos clínicos que incluyeron pacientes con diabetes y evaluaron a largo plazo los efectos del tratamiento hipoglucemiante con mayores o menores niveles de exigencia: UKPDS, (2) Proactive, (6) ADVANCE, (7) VADT (4) y ACCORD. Sumaron en total 33.040 pacientes. La mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento, sin confirmar los resultados perjudiciales del ACCORD, aunque con heterogeneidad entre los ensayos. El control estricto de la glucemia no tuvo efectos preventivos sobre la incidencia de accidente cerebrovascular, pero redujo significativamente la incidencia de infarto no fatal (RRR 17%) y la aparición de enfermedad coronaria (RRR 15%); frente a estos eventos, el efecto de los ensayos fue homogéneo. Queda claro que no existen motivos sólidos para sostener en forma universal, y más aún en pacientes con enfermedad cardiovascular, las ventajas de un control estricto de la glucemia.

La recomendación actual de la Sociedad Americana de Diabetes en su guía de 2010 es la de mantener la Hb A(1c) por debajo del 7%. (8)

Desde el punto de vista fisiopatológico, los resultados dejan abierta una cuestión compleja: la reducción de la glucemia disminuye el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (coronariopatía), pero probablemente por efectos colaterales de la hipoglucemia u otros esto no se refleja en beneficios sobre la mortalidad.

¿Cómo explicar estos hallazgos?

Es difícil consolidar una visión fisiopatológica de la relación entre los niveles de glucemia y el riesgo de enfermedad cardiovascular sobre la base de los conocimientos epidemiológicos y los resultados terapéuticos. En primera instancia, es importante recordar que la definición actual de diabetes ha bajado el umbral de diagnóstico basado en la glucemia en ayunas de 140 mg/dl a 126 mg/dl, lo que ha llevado a un incremento del 50% en el número de personas consideradas diabéticas. Hay múltiples fundamentos para sostener que a mayor glucemia o, como recientemente se ha publicado, a mayor Hb A(1c) aumenta el riesgo del desarrollo de enfermedades macrovasculares y microvasculares. El riesgo de enfermedad cardiovascular no es dicotómico (diabetes-no diabetes), sino mucho mayor cuanto mayores son los niveles de glucemia. Esto puede estimarse en forma cuantitativa, como en la serie de 11.092 personas sin diabetes conocida ni antecedentes de enfermedad cardiovascular, con seguimiento a más de 15 años, que se resume en la Tabla 1. (9) Observamos un incremento porcentual del riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte frente al aumento de la glucemia y la Hb A(1c), aun corregido para múltiples factores de riesgo: la mortalidad aumenta el 12% por cada 1% de aumento de la Hb A(1c) y el 2,1% por cada 10 mg/dl de glucemia.

¿Bajando la glucemia revertimos esa posibilidad? Queda claro que podemos reducir la retinopatía y la nefropatía y que no impactamos la mortalidad. Es más

difícil afirmar su relación con la enfermedad cardiovascular: la disminución de la incidencia de enfermedad coronaria e infarto sugiere que efectivamente el control de la glucemia modifica la progresión de la aterosclerosis. Pero se paga un precio de aumento de hipoglucemias que pueden ser devastadoras en pacientes vasculares y quizás algún otro efecto adverso que no comprendemos bien y que limita el eventual beneficio de esta estrategia. Uno de estos problemas son los fármacos que se utilizan para su control.

El problema de los hipoglucemiantes orales

Resultados del estudio NAVIGATOR y el problema de la "diabetes nueva" como evento

Un problema adicional sobre la ecuación riesgo-beneficio del control más estricto de la glucemia es la asociación de rosiglitazona con un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca y complicaciones "macrovasculares", lo que ha sido motivo de un apasionado e interesado debate con metaanálisis con resultados contradictorios. Un artículo reciente de la Clínica Mayo mostró que las conclusiones sobre la rosiglitazona están fuertemente influidas por la afiliación y la financiación de los autores. (10) El incremento de la mortalidad observada en el estudio ACCORD no fue atribuible a ese fármaco y la tendencia fue similar para diferentes hipoglucemiantes.

Sobre la base del riesgo cardiovascular inesperado en el debate de las glitazonas, para otorgar patentes de drogas nuevas para la diabetes la FDA ha decidido exigir a las empresas estudios de suficientes dimensiones con puntos finales cardiovasculares en pacientes con patología conocida o sin ella. (11, 12)

Otra línea de investigación es la evaluación de fármacos de acción corta que tienen impacto sobre la glucemia posprandial.

Tabla 1. Efectos de los niveles de glucemia sobre el riesgo*

| | Hemoglobina glicosilada Hb A(1c) Por cada 1% de aumento (referencia 5% = riesgo 1) | | Glucemia en ayunas Por cada 10 mg/dl de aumento (referencia 100 mg/dl = riesgo 1) | |
|----------------------|--|------------------------------|---|------------------------------|
| | Corregido por edad y sexo | Corregido por otros factores | Corregido por edad y sexo | Corregido por otros factores |
| Muerte | 1,21 (1,13-1,28) | 1,12 (1,05-1,21) | 1,035 (1,012 -1,058) | 1,021 (0,99-1,045) |
| Enfermedad coronaria | 1,34 (1,27-1,42) | 1,19 (1,11-1,27) | 1,058 (1,034-1,082) | 1,013 (0,986-1,041) |
| ACV isquémico | 1,41 (1,30-1,54) | 1,34 (1,22-1,48) | 1,089 (1,057-1,121) | 1,068 (1,034-1,104) |

* Seguimiento alejado (más de 15 años) del estudio epidemiológico ARIC en 11.092 personas sin diabetes conocida ni antecedentes de enfermedad cardiovascular. (9)

Los valores están expresados en hazard ratio y sus intervalos de confianza del 95%. Hazard ratio es sinónimo de riesgo relativo para estudios de seguimiento. La segunda columna en cada caso suma a la corrección por edad y sexo otros factores: niveles de colesterol LDL y HDL, triglicéridos, índice de masa corporal, hipertensión en forma dicotómica, actividad física, educación y tabaquismo. Para interpretar el resultado: El HR corregido de enfermedad coronaria fue de 1,013 por cada 10mg/dl de aumento de glucemia respecto de 100mg/dl, lo que significa que el riesgo aumenta un 1,3% por cada 10 mg/dl de glucemia en ayunas promedio. Asimismo el HR corregido de enfermedad coronaria para cada aumento de 1% del valor de HB A (1C) es de 1,19, lo que significa que el riesgo aumenta 19% por cada 1% de aumento de Hb A (1c). Cabe aclarar que en el modelo para glucemia entre 100 y 126 mg/dl el incremento del riesgo de eventos no es estadísticamente significativo y se incrementa en forma más empinada luego. Tabla resumida de las Tablas 2 y 3 de la cita 9.

En el congreso del ACC se presentaron los resultados del estudio NAVIGATOR, (13) que evaluó en forma factorial valsartán *versus* placebo y en su rama metabólica nateglinide *versus* placebo. Incluyeron 9.306 pacientes con intolerancia a la glucemia y riesgo cardiovascular alto y consideraron puntos finales para el nateglinide el desarrollo de nueva diabetes y los eventos cardiovasculares. El nateglinide es un hipoglucemiante que concentra su mayor efecto en la reducción de la glucemia posprandial.

El resultado del estudio fue negativo: la droga no modificó la incidencia de eventos cardiovasculares. Lo sorprendente fue que la incidencia de nueva diabetes no se redujo con el nateglinide, sino que se incrementó: RR 1,07 (IC 95% 1 a 1,15), $p = 0,05$. Dado que la nueva diabetes se definió por el nivel de glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl o más de 200 mg/dl a las dos horas de la sobrecarga de azúcar, sorprende que un hipoglucemiante documentado como el nateglinide pueda haber tenido un efecto paradójico. Tomado en forma simplificada, el fracaso en la reducción de nueva diabetes podría relacionarse con la ausencia de impacto en la prevención de eventos cardiovasculares. Conviene examinar con un poco más de profundidad el efecto del nateglinide sobre la glucemia.

La nueva diabetes

El impacto sobre la definición de nueva diabetes fue curioso: el nateglinide es un hipoglucemiante y la glucemia en ayunas promedio se redujo 0,47 mg/dl. Si se hubiera considerado como criterio de nueva diabetes sólo el nivel de glucemia en ayunas, el fármaco hubiera sido efectivo: lo redujo en forma significativa, el 13%. Sin embargo, a los fines de la curva de tolerancia el resultado fue inverso: aumentó el 24% el número de pacientes que superaban los 200 mg/dl a las dos horas. Los pacientes no debían tomar esa mañana el medicamento y, por su corta acción, la curva se efectuó sin efecto farmacológico. Curiosamente, el nivel de hemoglobina glicosilada con nateglinide en los nuevos diabéticos era del 6,1%, menor que en el grupo control: 6,3%; ambas $p < 0,001$. Vemos así que los dos criterios de definición de nueva diabetes se contraponen y son dependientes de la vida media del fármaco; por otro lado, no sabemos si esa llamada nueva diabetes tiene relevancia clínica.

Hemos comentado que en un metaanálisis epidemiológico reciente que evaluó el impacto de los niveles de glucemia sobre la evolución clínica, tomando en consideración el resto de los factores de riesgo, se observó que por cada 10 mg/dl de glucemia el riesgo de muerte se incrementa el 2,1%, el de ACV el 6,8% y el de enfermedad coronaria el 1,3%. Queda claro por esta pequeña asociación que sólo diferencias muy importantes en la glucemia pueden tener impacto cardiovascular. Es posible que las pequeñas variaciones en los niveles de glucemia que llevan a cruzar el límite de 126 mg/dl y así al diagnóstico químico de

nueva diabetes tengan poca relevancia clínica, lo que confirma la necesidad de ensayos con puntos finales clínicos y no fisiopatológicos. En esa línea se han discutido duramente los resultados del estudio DREAM, (14) que informó que la rosiglitazona redujo el 60% la incidencia de nueva diabetes en el seguimiento a 3 años, del 26% en el grupo placebo al 11,6% en el grupo tratado. Expresado como reducción absoluta de riesgo, se previno que 14 personas cada 100 fueran diagnosticadas como nueva diabetes con el tratamiento hipoglucemiante preventivo. Dado que ese efecto no se asoció con beneficios clínicos, la crítica (15) señaló que lo que aporta el estudio es que si tratamos 100 personas constantemente con rosiglitazona evitamos que 14 la necesiten por haber aumentado espontáneamente la glucemia luego de 2 años, sin ningún otro beneficio, un verdadero sinsentido. Resulta preferible esperar el tiempo necesario y tratar sólo a los que lo requieran.

EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Aportes de los ensayos ACCORD y NAVIGATOR

Las series epidemiológicas han mostrado una relación constante entre los niveles de presión sistólica a partir de 110 mm Hg y el riesgo cardiovascular. La definición de "hipertensión" se ha hecho así operativa, dependiente del modelo de riesgo y de la disponibilidad de drogas seguras que reduzcan la presión. En diferentes ensayos se ha observado que en los pacientes con diabetes esta relación es aún más evidente y se ha sugerido intentar que se alcancen valores promedio por debajo de 120/80 mm Hg. Asimismo, existe una preferencia de comenzar el tratamiento con IECA o ARA. El motivo es que metabólicamente tanto los betabloqueantes como las tiazidas se asocian con un incremento del desarrollo de nueva diabetes en pacientes hipertensos, mientras que en varios estudios el uso de IECA o ARA se asocia con una reducción o por lo menos un efecto neutro, con beneficios sobre aspectos fisiopatológicos variados.

Resumo brevemente los estudios y sus implicaciones sobre dos interrogantes.

¿Cuál es el objetivo por lograr en las cifras de tensión arterial?

ACCORD - Rama antihipertensivos (16)

Evaluó en forma prospectiva en 4.733 pacientes la eventual reducción de eventos cardiovasculares asociada con llevar la presión a 120 mm Hg respecto del objetivo de 140 mm Hg. Luego de un año de tratamiento, la presión promedio en el grupo intensivo fue de 119,3 mm Hg y en el grupo control, de 133 mm Hg. En el seguimiento a 4,7 años no se observó reducción de la mortalidad (7% mayor en el grupo intensivo, ns). Se observó una reducción no significativa de los eventos principales (muerte cardiovascular, infarto o

stroke) del 12%, una reducción de la tasa de *stroke* significativa e impactante en términos porcentuales (RRR 41%, IC 11-61%) pero escasa en términos absolutos: de 0,5 a 0,3 anual, es decir, una reducción de dos eventos cada mil pacientes tratados. Esto ocurrió a expensas de un aumento de efectos adversos graves de la medicación antihipertensiva: el 3,3% en el grupo intensivo comparado con el 1,3% en el grupo control, es decir, un aumento de dos eventos cada cien pacientes tratados durante cinco años. La conclusión de los autores es que el control más intensivo de la presión, que se logró adecuadamente aunque a expensas de un riesgo de hipotensión mayor, no se asoció con reducción de eventos cardiovasculares.

Estos resultados pueden ser cuestionados por una serie de limitaciones del estudio. La tasa de eventos fue menor que la esperada y puede que no haya tenido poder para detectar diferencias menores. En mi opinión, por lo menos con los recursos actuales, los pacientes diabéticos no requieren una estrategia diferente en los valores a alcanzar en el control de la presión arterial.

¿Los ARA reducen la incidencia de eventos en pacientes con diabetes?

NAVIGATOR - Rama valsartán (17)

El estudio evaluó el papel del valsartán en dosis de 160 mg/día contra placebo en 9.306 pacientes con intolerancia a la glucosa (glucemia entre 95-126 mg/dl, promedio 110 mg/dl) y curva de tolerancia anormal (glucemia a las dos horas entre 140 y 200 mg/dl). Los pacientes debían tener enfermedad cardiovascular conocida o criterios de riesgo alto de desarrollarla en la evolución. El diseño del estudio fue factorial y la otra medicación evaluada fue el nateglinide, como ya comentamos. El objetivo del estudio era evaluar si el valsartán reducía la incidencia de nueva diabetes y prevenía eventos cardiovasculares. En el seguimiento, con una mediana de 5 años, se observó una reducción de la incidencia de nueva diabetes del 36,8% en el grupo placebo al 33,1% en el grupo valsartán, RRR 14% (8-20%). El impacto absoluto sobre la glucemia promedio en ayunas fue muy reducido, sólo 0,5 mg/dl, y sobre la glucemia a las dos horas en la curva de tolerancia de sólo 3 mg/dl.

Partiendo de 140 mm Hg promedio, la presión bajó en ambos grupos, pero en forma más acentuada en particular en el primer año en el grupo valsartán: en promedio, la presión arterial sistólica fue 2,8 mm Hg más baja y la diastólica 1,4 mm Hg más baja, ambas estadísticamente muy significativas. Esta reducción de la presión con valsartán no se asoció con beneficios en los eventos cardiovasculares en forma individual o conjunta (infarto no fatal, muerte cardiovascular, mortalidad general, accidente cerebrovascular).

¿Cómo interpretar estos resultados?

Una forma de leer este trabajo en busca de respaldar al valsartán indicaría que baja la presión arterial previniendo diabetes, lo que lo haría metabólicamente preferido respecto de otros fármacos antihipertensivos como los diuréticos, por ejemplo. Sin embargo, los diuréticos se han asociado con reducción de mortalidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, aun en diabéticos, a pesar de su conocido efecto de leve incremento de la glucemia. Si en lugar de interpretar los hallazgos sobre la base de definiciones dicotómicas (diabetes-no diabetes) establecida por criterios convencionales, se observa el impacto real: la modificación de la glucemia obtenida respecto del placebo fue de tan baja magnitud que es impensable que pueda tener el impacto clínico que el imaginario médico relacionaría con una reducción del 14% de nueva diabetes. En las tablas se observa que los pacientes del grupo placebo recibieron en forma significativa más diuréticos tiazídicos y betabloqueantes, lo que se asocia con incremento de la glucemia. Ya en el estudio VALUE (18) se había observado con el valsartán reducción de nueva diabetes respecto de la amlodipina, pero con una tendencia a mayor riesgo cardiovascular y ninguna ventaja clínica. Otro dato a favor de no seguir utilizando diabetes nueva como punto final de ensayos clínicos. (19)

Lo más sorprendente de este ensayo es que el valsartán, aun bajando la presión arterial, no haya sido superior al placebo en la prevención de eventos cardiovasculares.

Resumen de los hallazgos de los estudios de hipertensión en diabetes e implicaciones para la práctica clínica

Los estudios comentados obtuvieron resultados muy discrepantes con lo esperado de acuerdo con nuestro pensamiento conceptual sobre la relación entre presión arterial y riesgo cardiovascular en diabetes. El primero, explorando en forma prospectiva el objetivo recomendado actualmente por las guías sobre la base de datos epidemiológicos y análisis de subgrupos, no pudo demostrar que la reducción de la presión obtenida de 14 mm Hg promedio se vinculara con beneficios cardiovasculares. El segundo, evaluando efectos del valsartán, redujo la presión arterial partiendo de una presión promedio de 140 mm Hg, la diferencia entre los grupos fue menos acentuada y tampoco se asoció con mejora del riesgo cardiovascular.

EL PROBLEMA DE LOS TRIGLICÉRIDOS EN PACIENTES TRATADOS CON ESTATINAS

ACCORD - Rama fibratos (20)

Se incluyeron 5.518 pacientes con diabetes tipo 2 que recibían 40 mg de simvastatina y que fueron tratados adicionalmente con fenofibrato *versus* placebo. El objetivo era evaluar la modificación de un punto final

combinado de muerte cardiovascular, infarto o *stroke*. El nivel promedio basal de colesterol era de 170 mg/dl, el de LDL de 100 mg/dl, el de HDL de 38 mg/dl y la mediana de triglicéridos de 162 mg/dl.

La mediana de triglicéridos bajó de 189,0 a 147,0 mg/dl en el grupo fenofibrato y de 186,2 a 170,0 mg/dl en el grupo placebo. La diferencia entre ambos grupos fue de 23 mg/dl en los niveles de triglicéridos (147 vs 170 mg/dl). No se observó un impacto beneficioso sobre la evolución clínica. La tasa anual de evento combinado fue del 2,2% en el grupo fenofibrato y del 2,4% en el grupo control. Tampoco se modificó la mortalidad: 1,5% versus 1,5%, respectivamente.

Como resultado favorable, no se incrementó la incidencia de trastornos musculares. La referencia de mialgias no relacionadas con esfuerzo fue del 41,5% en ambos grupos de tratamiento. En el análisis posterior, los autores observaron que en los pacientes con HDL menor de 40 mg/dl y nivel de TGC por encima de 200 mg/dl la reducción de eventos fue estadísticamente significativa, lo que coincide con el análisis de subgrupos de los estudios previos (BIP, (21) FIELD (22) y HHS) (23) (Tabla 2).

Esta observación debe tomarse sólo como hipótesis, dado que se trata de un análisis de un subgrupo que abarca sólo el 20% de los pacientes. La conclusión real del estudio, como bien establecen los autores, es que el agregado de fenofibrato a las estatinas en pacientes con diabetes no modifica el pronóstico, a pesar de reducir los niveles de triglicéridos, y deja abierto el interrogante sobre el eventual beneficio de concentrar, restringir o limitar el tratamiento en los pacientes con niveles más elevados de triglicéridos.

A MODO DE CONCLUSIÓN DE LA LECTURA DE LOS ENSAYOS

Respecto del manejo metabólico de la diabetes, los estudios de los últimos dos años aportan algunos elementos de gran valor:

1. No existe evidencia de que el control estricto de la glucemia, con objetivos de alcanzar menos del 6%

de Hb A(1c), aporte beneficio en términos de prevención de eventos cardiovasculares respecto de un manejo menos estricto, tolerando Hb glicosiladas del 7-7,5%. Como hemos comentado, la Sociedad Americana de Diabetes establece como objetivo actual una Hb A(1c) menor del 7%.

2. La definición de nueva diabetes en los ensayos clínicos farmacológicos no implica un evento clínico como el que registra el imaginario médico al respecto. La prevención con cambio de estilo de vida, ejercicio y dieta reduce el 58% el desarrollo de nueva diabetes y este beneficio persiste por una década. La nueva diabetes definida por glucemia evaluando drogas que la modifican metabólicamente no es un evento en el sentido de la implicación de riesgo, sino sólo un efecto fisiopatológico. Como se vio en el estudio con nateglinide, baja el 13% o sube el 24% la incidencia de nueva diabetes con dependencia de cómo se define y la hora en que se administra el fármaco. Concebir la diabetes como problema dicotómico (por encima o por debajo de 126 mg/dl) tiene incluso un valor epidemiológico limitado y carece de relevancia en estudios farmacológicos con hipoglucemiantes. Adquiere mucha mayor relevancia en la evaluación de intervenciones no farmacológicas poblacionales.
3. Los fibratos no son drogas de uso obligado en pacientes con diabetes y riesgo cardiovascular alto. Su uso sistemático o en pacientes con HDL bajo pero sin triglicéridos elevados no aporta beneficios cuando los pacientes son tratados con estatinas. Los estudios dejan abierta la posibilidad de un beneficio sobre los pacientes con niveles elevados de triglicéridos (por encima de 200 mg/dl) y reducidos de HDL, pero la evidencia al respecto es débil. La falta de complicaciones musculares al asociar una dosis alta de simvastatina con fibratos es un dato tranquilizador. En la Tabla 3 se resumen las recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes. En el texto de ese consenso se otorga muy escaso valor a los fibratos, salvo en pacientes con clara hipertrigliceridemia, por lo que su ausencia

| Estudio (fármaco) | Subgrupo de hipertrigliceridemia | | |
|----------------------|---|--------------------------------------|---|
| | Efecto sobre el evento combinado cardiovascular | Definición del subgrupo | Efecto sobre el evento combinado cardiovascular |
| HHS (gemfibrozil) TG | -34% (p < 0,02) | TGC > 200 mg/dl C-LDL/C-HDL > 5,0 | -71% (p = 0,005) |
| BIP (bezafibrato) | -7,3% (ns) | TG > 200 mg/dl | -39,5% (p = 0,02) |
| FIELD (fenofibrato) | -11% (ns) | TG > 200 mg/dl C-HDL < 42 mg/dl | -27% (p = 0,005) |
| ACCORD (fenofibrato) | -8% (ns) | TG > 204 mg/dl C-HDL < 34 mg/dl | -31% (p = 0,05) |

Tabla 2. Efectos de los fibratos en los cuatro ensayos controlados contra placebo de grandes dimensiones publicados

Se observa ausencia de reducción significativa en los eventos cardiovasculares en la población general, salvo en el estudio HHS, y un efecto de reducción significativa en todos los estudios considerando los pacientes con triglicéridos por encima de 200 mg/dl y en tres ensayos asociados con HDL reducido. Éstos son análisis de subgrupos *post hoc*, de manera que deben considerarse hipótesis para investigar. Tomada del Apéndice 1 del estudio ACCORD. (24)

Tabla 3. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes en su consenso 2010
Control de la glucemia, la presión arterial y los lípidos en adultos con diabetes

| Objetivos | |
|------------------------|------------------------|
| Hb glicosilada | 7% |
| Presión arterial | 130/80 mm Hg |
| Colesterol LDL | |
| Prevencción primaria | 100 mg/dl (2,6 mmol/L) |
| Prevencción secundaria | 70 mg/dl (1,8 mmol/L) |

en la tabla resulta lógica, aun sin conocer los resultados del estudio ACCORD que confirman esa postura. No existe consenso sobre el nivel de triglicéridos por encima del cual se deban indicar fibratos en pacientes con diabetes, pero probablemente se coincida en más de 200 a 250 mg/dl, que no se controlen con dieta y ejercicio.

Respecto del manejo de la presión arterial y el tipo de fármaco para recomendar:

1. Los estudios presentados no consolidan la doctrina de que cuanto menor presión mejor resultado clínico, aun en grupos de riesgo cardiovascular alto como es el caso de los pacientes diabéticos. El objetivo de 140 mm Hg de sistólica parece lógico a partir de los hallazgos del estudio ACCORD. **La Sociedad Americana de Diabetes propone en su nueva sistemática 130/80, lo que es similar al objetivo en pacientes no diabéticos.**
2. Preferencia de los inhibidores de la enzima convertidora y ARA sobre otros agentes en pacientes diabéticos. El resultado del estudio NAVIGATOR está en franca contradicción con esta consideración. A pesar de haber sido comparada contra placebo, lograr una reducción mayor de la presión y su efecto de reducción de la glucemia no tuvo ningún impacto clínico relevante. **La Sociedad Americana de Diabetes en su nueva sistemática sigue considerando como fármacos de primera línea a los IECA y los ARA en el tratamiento de la hipertensión de los pacientes con diabetes. ¿La recomendación sería indicar el antihipertensivo más efectivo y mejor tolerado?**

UNA CONCLUSIÓN GENERAL

Los estudios independientes de la industria, como el ACCORD, que se han planteado hipótesis clínicamente relevantes orientadas a pacientes diabéticos (hasta qué valor bajar la glucemia y la presión arterial, o si es beneficioso bajar los niveles de triglicéridos) han brindado resultados que los ensayos orientados a los eventuales beneficios de fármacos específicos no pueden

aportar. El rompecabezas del manejo farmacológico de los pacientes con glucemia o Hb A(1c) elevada sigue acomodando piezas y sobre la base de esta nueva información podemos aproximarnos al control de la presión, los niveles de colesterol y de glucemia con objetivos algo más fáciles de lograr y una interferencia menor en la calidad de vida del paciente.

En los próximos meses asistiremos a renovados debates sobre los resultados de estos ensayos que modificarán nuestra práctica clínica.

Carlos D. Tajer

BIBLIOGRAFÍA

1. University Group Diabetes Program. UGDP- Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl):789-830.
2. 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.
3. ACCORD The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
5. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-S61.
9. Selvin E, Steffes M, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
10. Wang A, McCoy C, Murad M, Montori V. Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ* 2010;340:c1344.
11. Guidance for industry: diabetes mellitus— evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Washington, DC: Department of Health and Human Services, December 2008.
12. Gandhi G, Hassan Murad M, Fujiyoshi A, Mullan R, Flynn D, et al. Patient-Important Outcomes in Registered Diabetes Trials. *JAMA* 2008;299(21):2543-9.
13. The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001122.
14. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
15. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007;334:882-4.
16. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure

control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.

17. The NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001121.

18. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

19. Tajer C. Lo verdadero y lo falso en las publicaciones médicas. En: *Evidencias en Cardiología V edición*. Buenos Aires: Ediciones GEDIC; 2008.

20. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1001282.

21. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.

22. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.

23. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.

24. Supplement to: The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001282.

FE DE ERRATAS

En el artículo **"Revistas cardiovasculares de las sociedades nacionales europeas. Antecedentes, fundamento y declaración de objetivos del "Club de Editores"**, publicado en *Rev Argent Cardiol* 2010;78(2):159-65, Apéndice, donde dice "Venezuelan Federation of Cardiology Revista de la Federación Argentina de Cardiología Luis Guzmán" debe decir "Federación Argentina de Cardiología Revista de la Federación Argentina de Cardiología Luis Guzmán".