



## AVANCES EN MEDICINA

# Impacto a largo plazo del control de la presión arterial y de la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2



## Long-term impact of blood pressure and serum glucose control in patients with type-2 diabetes mellitus

C. Escobar<sup>a,\*</sup>, J.A. División<sup>b</sup> y M. Seguí Díaz<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

<sup>c</sup> UBS Es Castell, Menorca, España

Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371:1392-1406.

### Resumen

**Introducción:** El estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) fue un ensayo clínico con un diseño factorial, en el que se demostró que, en pacientes con diabetes tipo 2, la combinación de perindopril e indapamida fue capaz de reducir la mortalidad. En cambio, si bien el control intensivo de la glucemia (objetivo HbA1c  $\leq$  6,5%) demostró una reducción en la incidencia de nefropatía, el efecto sobre los eventos macrovasculares mayores, la muerte por causa cardiovascular y la muerte por cualquier causa, fue

neutro. En el presente trabajo se presentan los resultados de seguimiento a largo plazo tras el ensayo clínico.

**Métodos:** En el estudio ADVANCE se incluyeron a 11.140 pacientes,  $\geq$  55 años con diabetes tipo 2 y al menos otro factor de riesgo cardiovascular. Los pacientes fueron incluidos entre 2001 y 2003 en 20 países. El estudio tuvo un diseño factorial  $2 \times 2$ . Los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con la combinación fija perindopril-indapamida o placebo, y al control intensivo de la glucemia basado en gliclazida (objetivo HbA1c  $\leq$  6,5%) o al control estándar de la glucemia. Para el presente trabajo se invitó a los pacientes que concluyeron el estudio ADVANCE a participar. Las variables primarias del estudio fueron muerte por cualquier causa y los eventos macrovasculares mayores.

**Resultados:** Para el presente estudio se incluyeron un total de 8.494 pacientes, cuyas características clínicas eran similares a los inicialmente incluidos en el estudio ADVANCE. El seguimiento medio tras el ensayo clínico fue de 5,9 años en la comparación del control de la presión arterial, y de 5,4 años en la comparación del control de la glucemia (en ambos casos el seguimiento medio total fue de 9,9 años). Ya en la primera visita tras el ensayo clínico se perdieron las diferencias en cuanto a los niveles de presión arterial y HbA1c, y se mantuvieron sin diferencias significativas entre los grupos a lo largo de todo el seguimiento.

Las reducciones en el riesgo de muerte por cualquier causa y muerte de causa cardiovascular observados en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [escobar.cervantes.carlos@hotmail.com](mailto:escobar.cervantes.carlos@hotmail.com)  
(C. Escobar).

el grupo de tratamiento activo antihipertensivo, aunque con una menor intensidad, se mantuvieron durante el seguimiento (HR: 0,91;  $p=0,03$  y 0,88;  $p=0,04$ , respectivamente). Durante la fase del ensayo clínico estos valores fueron HR: 0,86;  $p=0,03$  y 0,82;  $p=0,03$ , respectivamente.

En cambio, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de muerte por cualquier causa o de eventos macrovasculares mayores durante el seguimiento según el control de la glucemia (estándar vs. intensivo).

**Conclusiones:** Los beneficios con respecto a la mortalidad que se observaron en los pacientes asignados inicialmente al tratamiento antihipertensivo, aunque con una menor intensidad, se mantuvieron durante el seguimiento. En cambio, no hubo evidencias de que el tratamiento intensivo del control de la glucemia redujera la mortalidad a largo plazo.

## Comentario

Aunque el control glucémico ha demostrado claramente ser beneficioso a la hora de reducir las complicaciones microvasculares en el paciente diabético, esto no está tan claro con respecto a las complicaciones macrovasculares. De hecho, mientras que ensayos clínicos como el ACCORD mostraron un exceso de mortalidad asociado al tratamiento intensivo de la hiperglucemia, y en el ADVANCE el efecto sobre la mortalidad fue neutro, estudios clásicos como el UKPDS sugirieron una tendencia a la reducción de la mortalidad cardiovascular y total con el control intensivo de la glucemia, incluso en el seguimiento a 10 años<sup>1</sup>. Los datos de seguimiento a largo plazo del estudio ADVANCE parecen confirmar los resultados iniciales del ensayo clínico original<sup>2</sup>.

Probablemente estas diferencias se deban principalmente a que las poblaciones analizadas en estos estudios sean diferentes, de tal forma que el beneficio se observó en aquellos sujetos con una diabetes menos evolucionada, mientras que en aquellos diabéticos más ancianos o con una evolución mayor de la diabetes, el control intensivo de la hiperglucemia no solo no fue beneficioso, sino que incluso resultó perjudicial. Es por este motivo por el que el objetivo de control de HbA1c debe individualizarse según las características clínicas de cada paciente<sup>1</sup>. Lo que sí ha demostrado ser beneficioso a la hora de reducir las complicaciones macrovasculares en el paciente con diabetes tipo 2 es el control global de los factores de riesgo cardiovascular<sup>3</sup>.

Por otra parte, las dudas surgidas acerca de la seguridad cardiovascular de algunos fármacos antidiabéticos no

insulínicos hicieron primero que la FDA, pero luego también otras agencias reguladoras, incluyendo la europea, estableciesen como objetivo para la aprobación de los nuevos fármacos antidiabéticos, no solo demostrar que reducen eficazmente la HbA1c con un perfil adecuado de efectos adversos, sino también la necesidad de testar específicamente la seguridad cardiovascular. En este sentido, tanto los estudios EXAMINE, realizado en diabéticos tipo 2 e infarto o angina inestable recientes, con alogliptina, como el SAVOR-TIMI 53, realizado en diabéticos tipo 2 y antecedentes o con riesgo de presentar eventos cardiovasculares, con saxagliptina, han sido los primeros estudios de seguridad cardiovascular desarrollados bajo esta normativa. Ambos estudios demostraron que ambos fármacos eran seguros desde un punto de vista de seguridad cardiovascular<sup>4,5</sup>.

En definitiva, el control de la hiperglucemia en el paciente diabético es fundamental para reducir las complicaciones microvasculares y, posiblemente, las macrovasculares en caso de diabéticos con enfermedad poco evolucionada. Asimismo, también es imprescindible el control global de los factores de riesgo cardiovascular para lograr una reducción tanto de la mortalidad como de las complicaciones macrovasculares. Finalmente, deberían emplearse de manera preferencial aquellos fármacos antidiabéticos que hayan demostrado ser seguros desde un punto de vista cardiovascular.

## Bibliografía

1. Prieto MÁ, Comas Samper JM, Escobar Cervantes C, Gasull Molinera V. Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos no insulínicos. Posicionamiento científico SEMERGEN. *Semerger*. 2014;40:261-73.
2. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al., ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1392-406.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
4. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al., EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al., SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.