

Tema de actualidad

Actualización sobre el estudio ADVANCE: implicaciones para la práctica clínica

Update on the ADVANCE study: implications for clinical practice

F.J. Martínez Martín

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín». Las Palmas de Gran Canaria

Introducción

Hace ya más de 10 años, la presentación de los resultados principales del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)¹ abrió el camino a una era de optimismo terapéutico, que culminó el 7 de febrero de 2008 con la publicación de los excelentes resultados del ensayo de intervención multifactorial Steno-2². Sólo dos días más tarde, este optimismo fue truncado con la noticia de la interrupción anticipada del grupo de control glucémico intensivo en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)³, al haberse detectado un exceso significativo de mortalidad total y cardiovascular. Poco después se presentaron los datos del estudio VADT (Veterans Administration Diabetes Trial)⁴, en el que también se observó un exceso de mortalidad, aunque no resultó significativo, asociado al tratamiento hipoglucemiante intensivo.

El estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation)⁵ contrasta con el ACCORD y el VADT, ya que muestra que una estrategia de tratamiento hipoglucemiante intensivo basada en la administración en dosis máximas de gliclazida de liberación modificada puede disminuir la incidencia de las principales complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sin aumentar el riesgo de mortalidad. Además, ha demostrado que la optimización del control tensional tiene un efecto aditivo con el tratamiento hipoglucemiante intensivo sobre la reducción de las complicaciones y la mortalidad.

Diseño y metodología del estudio ADVANCE

El ADVANCE es el mayor estudio de intervención en la DM2 actualmente disponible en cuanto a número de pacientes. Para rea-

lizarlo, se reclutaron 11.140 pacientes en 215 centros de 20 países (el 43% eran mujeres), con una edad de 66 años, una DM2 de 8 años de evolución y una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,5% como promedio. Su objetivo era doble: por una parte, determinar los efectos de un tratamiento antihipertensivo (combinación fija de perindopril más indapamida) adicional al tratamiento habitual frente a placebo; por otra parte, mediante un diseño factorial cruzado 2 × 2, se pretendía estudiar el efecto de un tratamiento hipoglucemiante intensivo basado en dosis maximizadas de gliclazida de liberación modificada, con adición de otros fármacos (incluida la insulina) de forma escalonada según se precisaran para mantener una HbA_{1c} <6,5%. Se valoró un objetivo principal compuesto de episodios microvasculares y macrovasculares (progresión de la nefropatía y la retinopatía, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular), con un seguimiento previsto de 5 años.

Resumen de los principales resultados del ADVANCE

El grupo de control tensional del ADVANCE⁶ se interrumpió anticipadamente, al detectarse en el grupo de tratamiento activo un descenso significativo de la mortalidad total (14%) y cardiovascular (18%), además de los episodios renales y coronarios (21 y 14%, respectivamente), asociados a una reducción modesta pero significativa de la presión arterial (5,6 y 2,2 mmHg para la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente).

En el grupo de control glucémico⁵ se alcanzó una HbA_{1c} diana del 6,5% en el grupo que recibió tratamiento intensivo, frente al 7,3% en el grupo tratado convencionalmente. Esta reducción se obtuvo progresivamente durante los primeros 36 meses. La tasa de hipoglucemias severas fue extraordinariamente baja (0,7 y 0,4 episodios por 100 pacientes al año en los grupos intensivo y convencional, respectivamente). Esta tasa equivale a la mitad de la observada en el UKPDS¹ para el tratamiento intensivo con glibenclamida, y a una sexta parte de la observada en el grupo de tratamiento intensivo en el ACCORD³. Durante el seguimiento no se produjo ningún aumento de peso corporal en el grupo de tratamiento intensivo en el ADVANCE⁵, lo que contrasta con aumentos significativos en el ACCORD³ y el VADT⁴.

El grupo de tratamiento intensivo presentó una reducción significativa (p= 0,013) del riesgo relativo del 10% para el objetivo

Fecha de recepción: 6 de octubre de 2009
Fecha de aceptación: 6 de noviembre de 2009

Correspondencia:

F.J. Martínez Martín. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín». 35010 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: dr.j.martinez@gmail.com

Lista de acrónimos citados en el texto:

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IDF: International Diabetes Federation; UKPDS-PTM: United Kingdom Prospective Diabetes Study Post Trial Monitoring; VADT: Veterans Administration Diabetes Trial.

primario combinado de episodios microvasculares y macrovasculares. En realidad, este resultado se debió principalmente a la reducción de episodios renales (un 21% global, con un 30% de reducción en la presentación de macroalbuminuria y un 36% en la progresión a insuficiencia renal terminal), con una escasa reducción en la progresión de la retinopatía (5% [no significativa]). Se observó una tendencia a la disminución de episodios cardiovasculares (9%) y muerte cardiovascular (12%), que no resultaron significativas. Estas tendencias no se manifestaron hasta el último año de seguimiento, dando pie a la posibilidad de una diferencia significativa durante un seguimiento más prolongado, a semejanza de lo observado en las prolongaciones de los estudios UKPDS⁷ y Steno-2².

A pesar de los malos resultados de los estudios ACCORD³ y VADT⁴, un reciente metaanálisis de los grandes estudios de control glucémico intensivo en la DM2 (incluido el ADVANCE) demuestra que las estrategias intensivas reducen significativamente el riesgo de episodios cardiovasculares (9%), especialmente el infarto agudo de miocardio (15%), aunque no logran reducir la mortalidad⁸.

ADVANCE 2 × 2: control glucémico más control tensional

Muy recientemente, se han publicado los resultados combinados del control tensional y glucémico intensivos en el estudio ADVANCE⁹, aunque en lo esencial ya se habían dado a conocer a finales de 2008. Los efectos de ambos tratamientos fueron totalmente aditivos, sin interacción significativa en ningún caso, para todos los objetivos preespecificados (figura 1). En comparación con los tratamientos convencionales, el tratamiento intensivo hipoglucemiante combinado con el antihipertensivo redujo en un 33% el riesgo de progresión de la nefropatía (un 26% para la presentación de microalbuminuria y un 54% para la progresión a macroalbuminuria), en un 24% la mortalidad cardiovascular y en un 18% la mortalidad total. Todas estas reducciones fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, la progresión de la retinopatía no se redujo apenas (4% [no significativo]), aunque el tratamiento redujo el riesgo de algunas lesiones (exudados duros, microaneurismas, edema macular) de forma marginalmente significativa¹⁰. Tampoco se observó ninguna disminución en el riesgo de episodios cerebrovasculares. La reducción de riesgo para el objetivo primario combinado fue del 15% (p=0,02).

Estos resultados corroboran los previamente publicados del ensayo Steno-2² y las recomendaciones de las principales guías terapéuticas para el manejo de la DM2, lo que resalta los beneficios del tratamiento multifactorial intensivo. Además, muestran que esta estrategia es adecuada para la práctica totalidad de los pacientes con DM2, y no solamente para los que presentan hipertensión y/o microalbuminuria.

El ADVANCE en el XX Congreso de la International Diabetes Federation

En el reciente congreso de la International Diabetes Federation (IDF) (Montreal, 18-22 de octubre de 2009) se presentaron nue-

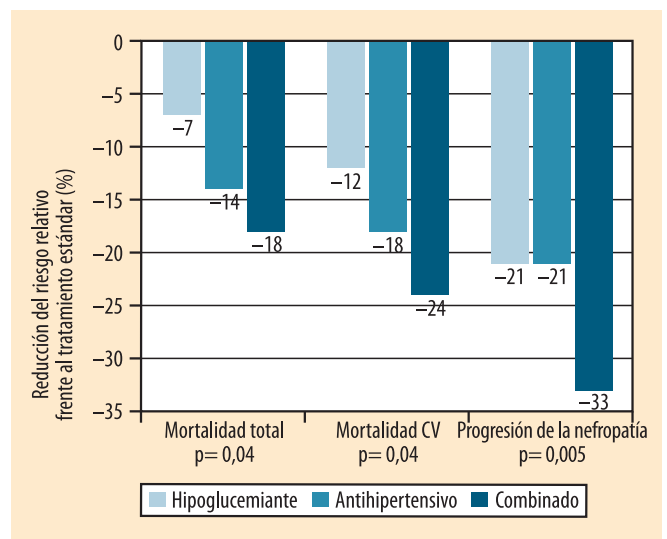


Figura 1. Reducciones del riesgo relativo para la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la progresión de la nefropatía en el estudio ADVANCE con tratamientos hipoglucemiante, antihipertensivo y combinado frente al tratamiento estándar

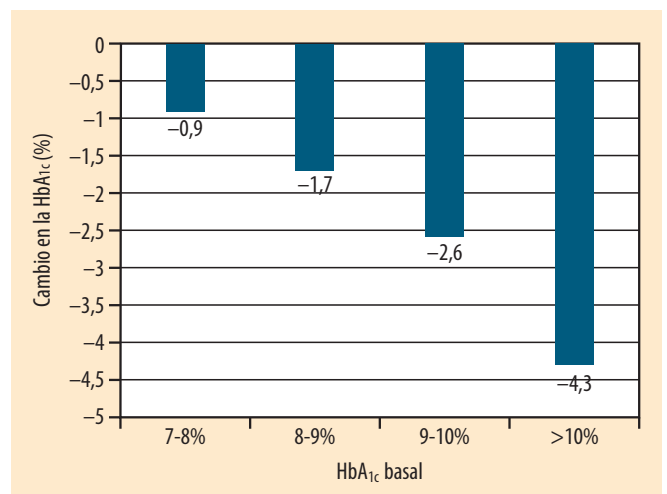


Figura 2. Cambios en la HbA_{1c} en el grupo de tratamiento hipoglucemiante intensivo en el estudio ADVANCE con respecto a la HbA_{1c} basal

vos análisis de los resultados del ADVANCE. Los resultados de control glucémico fueron notablemente similares en los diferentes grupos, definidos por los siguientes aspectos:

- Tratamiento previo (sin tratamiento previo, adición a metformina o cambio de otra sulfonilurea).
- Edad de los pacientes (<65, 65-75 y >75 años).
- Duración de la diabetes (<5, 5-15 o >15 años).
- Índice de masa corporal (<25, 25-30 o >30).

La reducción obtenida de la HbA_{1c} era directamente proporcional al nivel inicial, alcanzándose reducciones por encima del 4% en los pacientes con valores iniciales >10% (figura 2). En todos los casos la reducción de la HbA_{1c} se mantenía durante los 5 años de seguimiento. Los datos del ADVANCE sobre morbilidad y mor-

alidad cardiovascular han permitido desarrollar una fórmula para el cálculo de riesgo basada en la edad, la duración de la DM2, los niveles de HbA_{1c}, la presión arterial y lípidos, etc. Esta fórmula viene a sustituir a las derivadas de los estudios de Framingham y UKPDS, ya obsoletas debido a los recientes cambios terapéuticos.

Además, se anunció la próxima disponibilidad del subestudio genético del ADVANCE, que permitirá profundizar en el conocimiento de los marcadores genéticos de las complicaciones metabólicas, lo que facilitará su prevención mediante el diagnóstico preclínico. Pero el anuncio más importante correspondió a la puesta en marcha del ADVANCE-ON, con un seguimiento adicional de 5 años para la gran mayoría de la cohorte original, con la mortalidad total y los episodios cardiovasculares como objetivos principales de valoración. Esta extensión del estudio permitirá dilucidar la cuestión pendiente sobre el efecto a largo plazo del tratamiento hipoglucemiante intensivo basado en gliclazida de liberación modificada.

Lecciones del ADVANCE para la práctica clínica

Podemos resumir en un decálogo las principales lecciones del ADVANCE, junto con el resto de los recientes ensayos de control glucémico intensivo:

- El tratamiento antihipertensivo sistemático con una combinación fija de perindopril e indapamida en dosis bajas es seguro y beneficioso para la mayoría de los pacientes con DM2.
 - Los efectos de los tratamientos hipoglucemiante y antihipertensivo intensivos son aditivos. El tratamiento de la DM2 debe ser multifactorial.
 - Para el tratamiento hipoglucemiante de la DM2, la estrategia terapéutica elegida es al menos tan importante como la diana de HbA_{1c}.
 - El tratamiento hipoglucemiante basado en gliclazida de liberación prolongada e intensificado de forma escalonada permite alcanzar objetivos muy exigentes de HbA_{1c} a la mayoría de los pacientes con un riesgo mínimo de hipoglucemia y sin aumento de peso.
 - En contraste con las estrategias mucho más agresivas empleadas en los estudios ACCORD y VADT, la estrategia utilizada en el ADVANCE no aumenta el riesgo de mortalidad ni de episodios cardiovasculares.
 - Con esta estrategia se obtiene una reducción significativa en el riesgo de las complicaciones metabólicas, fundamentalmente a expensas de las renales.
- La gliclazida de liberación modificada puede ser más segura y efectiva que las sulfonilureas convencionales.
 - Es preciso individualizar los tratamientos hipoglucemiantes; los tratamientos agresivos pueden ser especialmente peligrosos en los pacientes con una larga evolución de la DM2, con un control glucémico previo muy deficiente y con antecedentes de episodios cardiovasculares.
 - Mantener un buen control glucémico desde el inicio es la forma más efectiva de prevenir las posibles complicaciones metabólicas.
 - Por último, hay que señalar que para evidenciar los beneficios del tratamiento hipoglucemiante intensivo se precisa realizar ensayos a muy largo plazo. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

El autor ha recibido honorarios por presentaciones y/o escritos de Abbott, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Daichii-Sankyo, GSK, Infocienia, Lilly, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Takeda y Wolters-Kluwers Health.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
2. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al.; and 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 V, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al., for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al., and the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al., and the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
8. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
9. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care*. 2009;32:2068-74.
10. Beulens JWJ, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2027-36.