

Riesgos y beneficios de los tratamientos de segunda y tercera línea en diabetes mellitus tipo 2

Benefits and risks of the second and third treatment lines in type 2 diabetes mellitus

Marcela Botargues, Karina Bakalar, Mariela Barani, Ignacio Vicente Lago, Valeria Vietto y Sergio Terrasa

Resumen

Dado que desde hace más de dos décadas se discute el impacto clínico del control estricto de la glucemia en el pronóstico de los pacientes con diabetes tipo 2, se planteó en el Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano una actividad de discusión en la que fueron presentados tres trabajos recientemente publicados con el objetivo de discutir la evidencia actual para recomendar una droga versus otra en la segunda y tercera línea de manejo de la diabetes mellitus y si el control estricto de la glucemia es capaz de reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

Los participantes concluyeron que el tratamiento intensificado de la diabetes no se asocia a beneficios significativos en la mortalidad y sí a más efectos adversos potencialmente graves como las hipoglucemias severas; teniendo en el paciente con diabetes más impacto la reducción del resto de los factores de riesgo cardiovascular que el manejo aislado de la glucemia. Deberíamos conocer las características de estas nuevas drogas, sus efectos adversos, su efectividad y sus costos; ya que las nuevas drogas son caras, no son mejores que las drogas más antiguas y no se conocen sus efectos a largo plazo. La insulínización es una herramienta efectiva para el control metabólico que deberíamos utilizar con mayor frecuencia, siendo fundamental para nuestra práctica diaria desarrollar estrategias para mejorar la adherencia.

Abstract

Since more than two decades, the clinical impact of tight glycemic control in the prognosis of patients with type 2 diabetes is being discussed. In this context, in the Department of Family and Community Medicine at the Hospital Italiano raised a discussion activity in which three recently published papers were described in order to discuss what is current evidence to recommend a drug over another as second and third line of treatment for diabetes mellitus, and whether a tight glycemic control is able to reduce morbi-mortality in these patients.

Participants concluded that intensified treatment of diabetes is not associated with significant benefits in mortality, yet to more frequent potentially serious adverse effects such as severe hypoglycemia; having more impact in the patient with diabetes the reduction of other cardiovascular risk factors than isolated management of blood glucose. We should know the characteristics of these new drugs, its adverse effects, effectiveness and costs, since new drugs are expensive, not better than older drugs and have no known long term effects. Insulinization is an effective tool for metabolic control that should be used more frequently, being fundamental to our daily practice the development of strategies to improve adherence.

Palabras clave: diabetes, metformina, sulfonilureas, antidiabéticos orales, insulina, hipoglucemia. **Key words:** diabetes, metformin, sulfonylureas, antidiabetic drugs, insulin, hypoglycemia.

Botargues M, Bakalar N, Barani M, Vicente Lago I, Vietto V y Terrasa S. Riesgos y beneficios de los tratamientos de segunda y tercera línea en diabetes mellitus tipo 2. Evid Act Pract Ambul. Oct-Dic 2011;14(4):138-141

Introducción

A lo largo de su vida es muy probable que una persona con diabetes tipo 2 requiera dos o más medicamentos para controlar adecuadamente su enfermedad. En la mayor parte de los casos, la metformina, las sulfonilureas (SU) y la insulina son suficientes para lograr este objetivo. Sin embargo, existe inercia clínica para subir cada uno de estos escalones en el tratamiento de la enfermedad (sobre todo en la indicación de insulina, que genera resistencia entre pacientes y médicos de atención primaria).

Probablemente esta situación haya contribuido a que se hayan desarrollado nuevas drogas cuya seguridad a largo plazo se desconoce y cuyo costo todavía es altísimo. Más aún, desde hace más de dos décadas se discute el impacto clínico del control estricto de la glucemia en el pronóstico de los individuos con diabetes.

En ese contexto se planteó en el Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano una actividad de discusión en la que fueron presentados tres trabajos recientemente publicados con el objetivo de discutir la evidencia actual para recomendar una droga versus otra en la segunda y tercera línea de manejo de la diabetes mellitus y si el control estricto de la glucemia es capaz de reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

Nos hicimos las siguientes preguntas: ¿Existe una droga mejor que otra cuando el paciente con diabetes tipo 2 no logra un adecuado control con metformina como monoterapia? ¿Cuál es la mejor droga cuando metformina y sulfonilureas no inducen a un adecuado control? ¿El control estricto de la glucemia con antidiabéticos orales (ADO) es capaz de provocar una disminución en la mortalidad?

En este artículo se describen primero los resúmenes de las tres publicaciones presentadas, y luego se ofrece una síntesis y un comentario de la discusión.

1) Segunda línea de tratamiento (síntesis de un metanálisis ¹)

Phung y col. JAMA. 2010; 303(14):1410-1418.

Con el objetivo de determinar la eficacia comparativa^{***} y los riesgos del agregado de un tratamiento de segunda línea con agentes no insulínicos para los pacientes con diabetes tipo 2 que no hubieran logrado un adecuado control con metformina^{§§§}, el metanálisis de Phung y col.¹ analizó 27 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) con una duración mínima de tres meses y que habían incluido un total de 11.198 pacientes.

Cuando se los comparó contra placebo, todos los tratamientos de segunda línea evaluados se asociaron con reducciones estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) -con riesgos relativos que oscilaron entre

^{***} Fueron evaluados como principales resultados los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), el número de pacientes que alcanzaron una HbA1c menor a siete, los cambios en el peso y la incidencia de hipoglucemias.

^{§§§} Una dosis de metformina mayor a 1,5 g o la máxima tolerada durante más de cuatro semanas.

[§] Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. maria.botargues@hospitalitaliano.org.ar

^{**} Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

0,67 y 0,97- y con una mayor probabilidad de alcanzar la meta de HbA1c (RR entre 2,25 y 3,20).

Las sulfonilureas (SU), las meglitinidas y las tiazolidinedionas se asociaron con ganancia de peso (rango de 1,77 a 2,08 kg); la acarbosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) no se asociaron a variaciones en el peso; mientras que los análogos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) se asociaron con descenso de peso (-1,74 kg). Comparadas con placebo, las SU y meglitinidas se asociaron con mayor riesgo de hipoglucemia, con riesgos relativos que oscilaron entre 4,57 y 7,50.

Entre las limitaciones de este estudio, los propios autores admitieron que no pudieron tomar en cuenta para el análisis las contraindicaciones de cada tratamiento -p. ej. insuficiencia cardíaca (IC) o insuficiencia renal crónica-, ni otros efectos adversos diferentes a la hipoglucemia (vómitos, fracturas, pancreatitis, IC, efectos gastrointestinales o renales); así como tampoco otros beneficios más allá de los derivados del control glucémico, ni los costos de cada estrategia evaluada.

Luego de su publicación, una carta al editor² cuestionó que, a pesar de la evidencia presentada acerca del mayor riesgo de hipoglucemias, se hiciera hincapié en las recomendaciones de la Asociación Norteamericana de Diabetes (en inglés ADA) cuya guía de práctica pondera a las sulfonilureas por su bajo precio. Destacó que los ADO representan sólo el 10% del costo del manejo del paciente con diabetes, mientras que los derivados de las complicaciones y las internaciones representan un 80% del mismo; y que por lo tanto sería contradictorio usar drogas más baratas pero menos seguras y que aumenten el gasto en salud a través de visitas a la guardia y de las internaciones. Además, 14 de los 27 ECCA evaluados habían reportado si la meta glucémica había sido alcanzada, lo que obligó a los autores del metanálisis a basar algunas de sus conclusiones en los resultados de un solo ECCA (es el caso de las sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas y análogos del GLP-1). El autor de la carta concluyó que, de acuerdo a los datos presentados en este metanálisis y aún con la adición de una segunda droga a la metformina, sólo el 50% de los pacientes llegarían a los objetivos propuestos por la ADA, y la mitad de los pacientes requerirían mayor titulación de dosis, el agregado de otra droga (incluyendo insulina) o un tratamiento insulínico intensificado.

2) Tercera línea de tratamiento (síntesis de un metanálisis⁴)

Gross y col. Ann. Intern. Med. Vol 154, 10; 672-679: 2011.

Con el objetivo evaluar la eficacia comparativa⁴ del agregado de tratamiento de tercera línea en los pacientes con diabetes tipo 2 que no hubieran logrado un adecuado control con metformina y sulfonilureas^{5,6,7}, se presentó el metanálisis de Gross y col.³ que analizó 18 ECCA con una duración mínima de 24 semanas y que habían incluido un total de 4.535 pacientes.

Se reportaron las diferencias absolutas entre las medias de hemoglobina glicosilada antes y después de la intervención, observándose una diferencia sumaria de -0,96% en el nivel de

HbA1c cuando se comparaban ADO o insulina versus placebo; sin diferencias estadísticamente significativas entre las distintas drogas, debido probablemente a la limitada cantidad de estudios disponibles.

Se asoció con un incremento estadísticamente significativo en el peso el uso de insulina (2,84kg [ICr 1,76 a 3,90]) y el de tiazolidinedionas (4,25 [ICr 2,76 a 5,66]); y a un descenso del peso el uso de análogos del GLP-1 (-1,63kg [ICr -2,71 a -0,60]). La insulina, seguida por los análogos del GLP-1, se asoció a la mayor tasa de hipoglucemias severas, provocando el doble de episodios que los agentes no insulínicos.

Como limitaciones de este estudio podemos destacar la inclusión de un número limitado de ECCA, la mayoría de ellos con un período de seguimiento breve (menor de un año), y de calidad variada.

3) Tratamiento intensivo y mortalidad (síntesis de un metanálisis⁴)

Boussageon y col. BMJ 2011; 343: d4169

El metanálisis de Boussageon y col⁴, analizó 13 ECCA que habían incluido un total de 34.533 pacientes⁸. Su objetivo consistió en comparar la mortalidad por todas las causas y la consecutiva a eventos cardiovasculares⁹ en dos grandes subgrupos de pacientes con diabetes tipo 2: 1) el de los pacientes sometidos a tratamiento intensivo⁴ (con insulina y/o ADO); 2) el de los sometidos a tratamiento estándar.

Con una media de seguimiento de cinco años (rango 1 a 10), se observó que el grupo de pacientes sometidos a tratamiento intensivo alcanzó una HbA1c final de 6,7% y el de los asignados a tratamiento estándar, una HbA1c final de 7,5%. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la mortalidad global (RR 1,04, IC99% 0,91 a 1,19) ni en la mortalidad por causa cardiovascular (CV) (RR 1,11, IC99% 0,86 a 1,43).

Ningún estudio demostró reducción significativa de los eventos macrovasculares ni se observaron diferencias en la incidencia global de IAM, observándose sí una reducción estadísticamente significativa del riesgo absoluto (RRA: 0,7 a 0,9 %) de IAM no fatal, con un NNT de 150 a 170 a lo largo de cinco años de tratamiento intensivo, que no se mantuvo luego de la eliminación en el análisis de los ECCA de menor calidad metodológica.

Cuando se analizaron los eventos microvasculares, se observó que el único resultado beneficioso del tratamiento intensivo fue una reducción significativa en la incidencia de microalbuminuria^{10,11,12} con una reducción del riesgo de 10%, resultado que tampoco se sostuvo luego de la eliminación en el análisis de los ECCA de menor calidad metodológica. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de eventos vasculares periféricos, insuficiencia renal, retinopatía y/o necesidad fotocoagulación, deterioro de la agudeza visual, ceguera o amputación.

El tratamiento intensivo se asoció con un aumento del riesgo absoluto de 1,9 a 6,6% de presentar episodios de hipoglucemia severa a lo largo de cinco años de tratamiento intensivo, resultando en un número necesario para dañar de 15 a 52.

⁴ Fueron evaluados como principales resultados los cambios en los niveles de HbA1c, los cambios en el peso y la incidencia de hipoglucemias severas.

^{5,6,7} Pacientes mayores de 18 años con HbA1c mayor a 7%, que vinieran recibiendo una dosis de metformina mayor o igual a 1000mg diarios, y de sulfonilureas mayor o igual al 50% de la dosis máxima durante los tres meses previos a la indicación de la tercera droga.

⁸ Los pacientes tenían una edad media de 62 años (rango 49 a 66), una HbA1c media basal de 7,9% (7,1 a 9,5) y un índice de masa corporal (en inglés BMI) medio de 31 (20 a 32). El 39% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular documentada y una duración media de su diabetes de 7,8 años (rango 0 a 12).

⁹ Fueron evaluados como resultados primarios la mortalidad por todas las causas y por eventos cardiovasculares, y como resultados secundarios los siguientes: infarto de miocardio (IAM) global y no fatal, accidente cerebro vascular (ACV) fatal y no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), indicación de fotocoagulación retiniana, retinopatía (nueva o empeoramiento), deterioro de la agudeza visual o ceguera, microalbuminuria (nueva o empeoramiento), insuficiencia renal (incluyendo duplicación del nivel de creatinemia), eventos vasculares periféricos (revascularización de miembros inferiores, enfermedad arterial periférica o claudicación intermitente), amputación e hipoglucemia severa. La definición de cada resultado se correspondió con la empleada por cada ECCA (algunas de las cuales no fueron reportadas).

^{10,11,12} Tratamiento intensivo definido por un valor meta de HbA1c o por la intensificación del tratamiento, empleando insulina o ADO.

¹³ Se destaca que este resultado fue a expensas de tres grandes ECCA (ACCORD, ADVANCED y UKPDS).

Comentario

Existe evidencia de que entre 55 y 70% de los pacientes con diabetes tipo 2 no logran sostener el control que inicialmente alcanzan a través de la primera línea de tratamiento que incluye un plan alimentario, la práctica de actividad física y la prescripción de metformina^{5,8}. Por otro lado existen las SU, que son generalmente usadas en el tratamiento de segunda línea por su disponibilidad, eficacia y costo, pero que tampoco se asocian a un control sostenido en el tiempo⁹.

Si bien no se han demostrado diferencias significativas entre los fármacos de segunda y tercera línea respecto de su capacidad para disminuir los niveles de HbA1c^{1,3}, existen diferencias en cuanto a sus efectos secundarios. En este sentido, quedó demostrado que en primer lugar la insulina³, y luego los análogos del GLP-1, las SU y las meglitinidas^{1,3}, se asociaron a un mayor riesgo de provocar hipoglucemias severas. Por otro lado, lo mismo ocurrió cuando se compararon los tratamientos intensificados versus los tratamientos de cuidados usuales⁴.

Los pacientes desarrollan ganancia de peso con la insulina^{****}, con las tiazolidinedionas, con las SU y con las meglitinidas^{1,3}. En cambio no se asocian a modificaciones del peso corporal ni a mayor riesgo de hipoglucemias severas los inhibidores de la alfa-glucosidasa y de la DPP-4; y se ha constatado que los análogos del GLP-1 se asocian a una reducción del peso^{1,3} ††. Estas diferencias en relación a modificaciones en el peso corporal deberían ser tenidas en cuenta en el momento de la prescripción, sobre todo en aquellos pacientes en

quienes la magnitud del cambio (estimada en aproximadamente 4kg) esté cercana al 5% de reducción de peso que clínicamente se correlaciona con una reducción de la resistencia insulínica y con una mejoría en el perfil lipídico y en la tensión arterial¹⁰.

Vale destacar que la relevancia clínica de estos hallazgos es cuestionable, debido a que existen otros aspectos que el médico de atención primaria debería tomar en consideración cuando decida incorporar nuevas drogas a su arsenal terapéutico para esta patología. Por ejemplo, se dispone de escasa evidencia sobre la seguridad a largo plazo de los agentes no insulínicos, que aún no ha sido debidamente documentada. Tampoco fueron evaluados los beneficios del tratamiento de segunda y tercera líneas sobre resultados duros (p. ej. reducción de eventos CV o de la mortalidad, disminución de complicaciones relacionadas a la diabetes o mejoría en la calidad de vida del paciente con diabetes).

Incluso los resultados intermedios o subrogantes* que hemos comentado (niveles de HbA1c) se obtuvieron a través de metanálisis cruzados^{1,3}, apelando a una comparación indirecta de hipoglucemiantes a partir de estudios que tenían al menos un fármaco en común, ya que los estudios comparativos directos incluidos fueron escasos, constituyendo este tipo de diseño una limitación metodológica. Otro aspecto a tener en cuenta debería ser su costo, razón por la cual en la tabla anexa que resume los mecanismos de acción y los efectos adversos más relevantes de cada grupo de fármacos hemos incluido además los precios actuales del mercado argentino (ver tabla 1).

Tabla 1: fármacos no-insulínicos disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Familia	Mecanismo de acción	Efectos adversos	Fármacos disponibles	Precios estimados de tratamiento ^a
Biguanidas	Aumenta efecto de la insulina en los tejidos periféricos e inhibe la gluconeogénesis	Gastrointestinales	Metformina	u\$s 4,29
Sulfonilureas	Estimulan la secreción de insulina en las células beta pancreáticas	Hipoglucemias y aumento de peso	Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida	u\$s 3,45 u\$s 6,65 u\$s 10,27 u\$s 17,30
Acarbosa	Inhibe la alfa-glucosidasa intestinal, lo que provoca un retardo en la absorción de carbohidratos.	Gastrointestinales	Acarbosa	u\$s 5,20
Análogos del GLP-1^b	Estimulan la secreción de insulina cuando llegan los nutrientes al intestino.	Nauseas, vómitos y prurito en el sitio de inyección	Exenatida, Liraglutida	u\$s 333,90 u\$s 333,78
Meglitinidas	Incrementan la secreción de la insulina.	Hipoglucemias y aumento de peso	Repaglinida, Nateglinida	u\$s 10,47 u\$s 15,50
Tiazolidinedionas	Incrementan la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos.	Mayor incidencia de IAM, de facturas, ganancia de peso. Mayor incidencia de ICC pero no de mortalidad.	Rosiglitazona Pioglitazona	u\$s 19 u\$s 43,23
Inhibidores de la DPP-4	Inhiben la dipeptidil peptidasa, enzima que desactiva péptidos intestinales, incluido el GLP-1, con lo cual aumenta su actividad, y por lo tanto la secreción de insulina	Aumentan el riesgo de infecciones respiratorias.	Sitagliptina, Saxagliptina	u\$s 65,78 u\$s 60,65

^a Fuente: Kairos Argentina, Revista de Ciencia y Tecnología para su farmacia. Disponible en www.kairosweb.com.ar (último acceso 28/10/11) y calculado de estimando la mínima dosis de cada tratamiento. ^bPéptido habitualmente disminuido en los pacientes con diabetes.

****Vale destacar que los pacientes delgados y con buena adherencia al tratamiento son candidatos a la insulinización temprana.

††Algunos participantes de la discusión sugirieron que el descenso de peso que se le atribuye a este grupo de fármacos puede correlacionarse con la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas (monoterapia 8%, terapia combinada 40 al 44%, dosis dependiente), vómitos (monoterapia 4%, terapia combinada 13%), diarrea (monoterapia menor al 2%, terapia combinada 6 al 13%).

Con respecto al tratamiento intensificado para el control estricto de la glucemia, no ha demostrado beneficios estadísticamente significativos, y aunque parecería estar asociado a una disminución de la microalbuminuria, los resultados no fueron categóricos⁴.

Dado que el control estricto de la glucemia no ha demostrado disminuir la mortalidad global ni la debida a causa cardiovascular⁴, parece más acertado enfatizar otros aspectos del cuidado como el control de la tensión arterial (TA) y de los lípidos, ya que existe evidencia suficiente de que junto con la práctica de ejercicio físico, tienen un impacto positivo en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular¹¹.

Asimismo, se resalta el valor de la psicoeducación del paciente con diabetes y el importante rol de la actividad física y la dieta para modificar su historia natural, junto al control de la hipertensión arterial y la dislipemia. En este sentido es importante resaltar el rol del equipo de salud para trabajar en forma interdisciplinaria sobre aspectos relacionados con la adherencia¹².

Conclusiones de la discusión

El tratamiento farmacológico intensivo de la diabetes no se asocia a beneficios significativos en la mortalidad y sí a más efectos adversos potencialmente graves como las hipoglucemias severas; teniendo en el paciente con diabetes más impacto la reducción del resto de los factores de riesgo CV (presión arterial, colesterol y tabaquismo), que el manejo aislado de la glucemia.

Los médicos de atención primaria deberíamos conocer las características de estas nuevas drogas, sus efectos adversos, su efectividad y sus costos.

Por otro lado, es necesario tener en cuenta que las nuevas drogas son caras y parecen no ser mejores que las más antiguas -aquellas que los médicos de atención primaria sabemos utilizar- y que no se conocen sus efectos a largo plazo. Por otro lado, la insulinización es una herramienta efectiva para el control metabólico que los profesionales de atención primaria deberíamos utilizar con mayor frecuencia.

Es fundamental para nuestra práctica diaria desarrollar estrategias para mejorar la adherencia.

*Ver glosario.

Recibido el 10/10/2011 y aceptado el 05/11/2011

Referencias

1. Phung O y col. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA. 2010 Abr 14;303(14):1410-8.
2. Giugliano D y col. Adding noninsulin antidiabetic drugs to metformin therapy for type 2 diabetes. JAMA. 2010 Jul 28;304(4):405; author reply 406-7.
3. Gross J et al. Effect of antihyperglycemic agent added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Annals of Internal Medicine. Vol 154, 10; 672-679; 2011.
4. Boussageon R, et al Effect of intensive glucosa lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes. BMJ 2011; 343: d4169
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
7. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
8. Cook M y col. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. Diabet. Med. 2007 Abr;24(4):350-8.
9. Cook M y col. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 May;28(5):995-1000.
10. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care. 2010; 33(suppl 1):S11-S61.
11. Buse J y col. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation. 2007 Ene 2;115(1):114-26.
12. Aymat A. Adherencia a medicamentos: involucrando a los pacientes en las decisiones. Evid Act Pract Ambul. 13(1). 18-20. Ene-Mar 2010. Comentario de: Nunes V y col. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.2009. Disponible en www.nice.org.uk/cg76 (último acceso 18/07/09).



ECCO