

Evidencia científica y práctica clínica

La práctica clínica consiste, en esencia, en mejorar, preservar o restablecer los aspectos de la salud de cada paciente que puedan mejorarse, preservarse o restablecerse, ofreciéndoles los procedimientos que recomienda el estado actual de los conocimientos médicos. El objetivo de esta sección, el núcleo principal de la publicación, es presentar un resumen completo, fundamentado a la vez que útil, de un tema de interés para la práctica de la Medicina Cardiovascular; en suma, simplificar el proceso de búsqueda de información, dificultado en muchos casos por la imprecisión, la discrepancia o la sobreabundancia.

Resultados de ensayos clínicos recientes en patología cardiovascular. Implicaciones para la práctica clínica (I)

Desde hace varias décadas los resultados de los ensayos clínicos son los principales determinantes de las recomendaciones de las guías de práctica clínica relacionadas con la enfermedad cardiovascular (ECV); de hecho, el nivel de evidencia y el grado de recomendación se basan en las conclusiones de dichos estudios. Por tanto, uno de los principales aspectos de la práctica clínica dirigida a reducir la morbilidad y prolongar la vida de los pacientes con las diferentes formas de presentación clínica de la ECV viene condicionado por los resultados de los diversos estudios clínicos. Sin embargo, debemos tener en cuenta que para conseguir los mismos resultados en la práctica clínica habitual será necesario reproducir sus condiciones tanto en lo referente a las características de los pacientes como en la estrategia terapéutica global (dosis de los fármacos y medicación asociada).

En el futuro de la investigación terapéutica en Medicina Cardiovascular los ensayos clínicos continuarán jugando un importante papel. Además, la denominada “investigación en resultados en salud”, basada en las observaciones derivadas de registros de pacientes con cierta homogeneidad en sus características demográficas y clínicas, tendrá un peso cada vez mayor en las recomendaciones terapéuticas. Por otro lado, debemos tener en cuenta que este tipo de observaciones se basan en los resultados medios obtenidos en grupos de pacientes. En el grupo con beneficio clínico o pronóstico derivado de una determinada intervención suelen existir pacientes con amplia variación en la magnitud de dicho beneficio, habiendo pacientes sin beneficio alguno e incluso subgrupos con peor evolución clínica; por tanto, no sería aplicable a ellos el resultado de una determinada intervención. De ahí la necesidad de reconocer estos grupos de pacientes y, a ser posible, individualizar la terapéutica; la farmacogenética podría ser un procedimiento de gran aplicación al respecto. Revisaremos a continuación los principales resultados de ensayos clínicos recientes que pensamos tienen una implicación directa en nuestra práctica clínica.

Hipertensión arterial y riesgo vascular

Bloqueantes de los canales de calcio como base del tratamiento antihipertensivo

Ensayos clínicos de publicación reciente han revitalizado el papel de los bloqueantes de los canales de calcio (BCC)

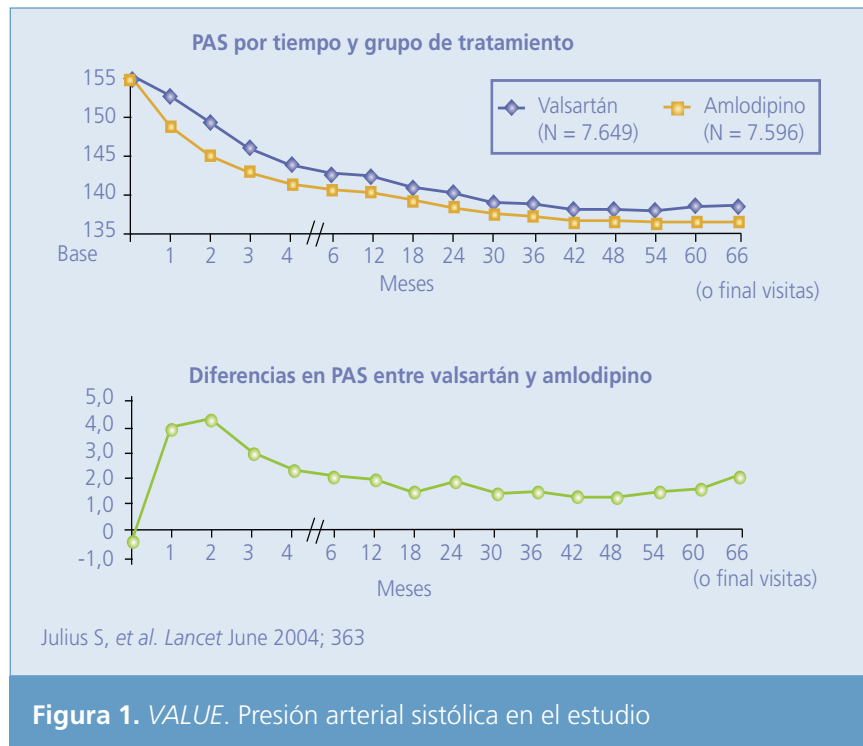


Figura 1. VALUE. Presión arterial sistólica en el estudio

en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Así, en el estudio VALUE, que incluyó hipertensos con alto riesgo de ECV, una estrategia terapéutica basada en *valsartán* no fue superior a otra con *amlodipino* como primera intervención. Al finalizar el período de seguimiento no se observaron diferencias significativas en mortalidad y morbilidad entre ambas ramas de tratamiento, salvo menor incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) en el grupo que recibió *valsartán*; sin embargo, en los tres primeros meses el grupo de pacientes tratado con *amlodipino* mostraba significativamente menos complicaciones (infarto de miocardio e ictus) que el grupo tratado con *valsartán* (Figura 1). Esta diferencia en el pronóstico se justificaba por la mayor reducción de las cifras de presión arterial (en particular la sistólica, que se redujo 4 mmHg) con *amlodipino* (Figura 2).

Estos resultados recalcan la importancia temporal del estricto control de

las cifras de presión arterial, al menos en hipertensos de alto riesgo: pequeños incrementos de las cifras se asocian con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares.

En esta misma línea se inscriben los resultados del estudio ASCOT-BPLA, que también incluyó a hipertensos de alto riesgo (aunque menor que el de los del estudio VALUE). La estrategia terapéutica basada en un BCC (*amlodipino*) y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (*perindopril*) se acompañó de protección frente a la ECV significativamente mayor que la lograda con la combinación de *atenolol* y una *tiazida*. La pequeña diferencia en el control de presión en el grupo de pacientes tratado con el BCC no era suficiente para justificar dichas diferencias. Estos resultados, junto con los obtenidos en el estudio LIFE, han puesto en cuestión la eficacia de los betabloqueantes (BB) como primera línea de tratamiento de la HTA.

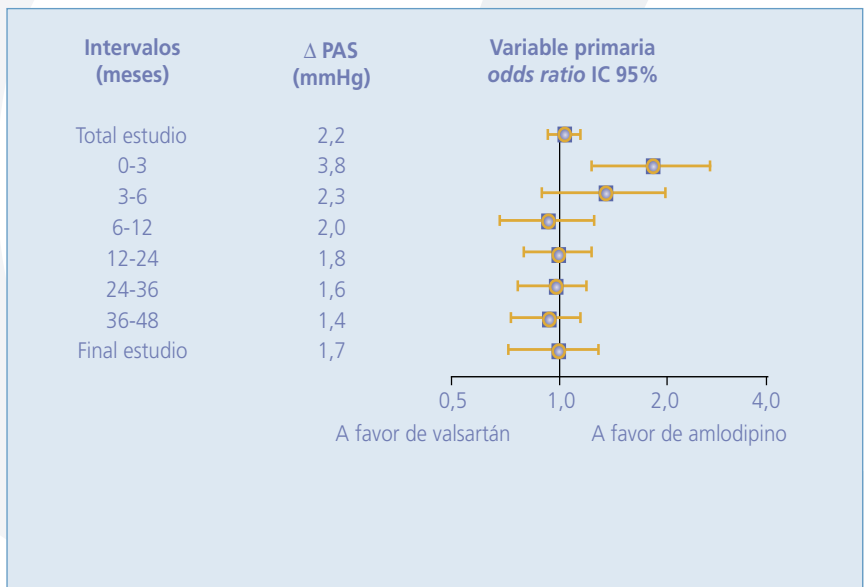


Figura 2. VALUE. Eventos y diferencias de PAS a lo largo del estudio: variable primaria

su eficacia en el tratamiento de esta patología. Sin embargo, en fechas recientes se ha planteado la duda en relación con la posible menor eficacia en términos de protección cardiovascular respecto al resto de los grupos de antihipertensivos. De hecho, las nuevas guías NICE los relegan como tercera o cuarta opción en la estrategia de terapia combinada (Figura 3). Las razones de este cambio de actitud se resumen a continuación.

Los datos de un metaanálisis reciente, que incluye los resultados de los estudios ASCOT-BPLA, LIFE, MRC, UKPDS, INVEST y ELSA, cuestionan la eficacia de los BB en relación con otros grupos de antihipertensivos, en particular en la reducción del riesgo de ictus. La razón es el incremento del 16% del riesgo de esta complicación observado al analizar el conjunto de estudios con BB, que se eleva al 26% cuando se consideran exclusivamente los estudios con atenolol. En ambos casos tal aumento alcanzaba significación estadística; en el caso del atenolol también había un incremento significativo del 8% del riesgo de mortalidad total.

En concreto, merecen comentario especial los resultados de algunos de los estudios citados. En el estudio LIFE, que incluyó hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma (ECG), se observó que una estrategia antihipertensiva basada en atenolol combinado con tiazida frente a otra que combinaba losartán y tiazida se acompañó de un 25% de incremento del riesgo de ictus, aumento no atribuible a las mínimas diferencias en el control de la presión arterial braquial. Un subanálisis del estudio LIFE indica que el riesgo de ictus tan sólo aumentaba en el subgrupo de pacientes con presión de pulso superior a 67 mmHg

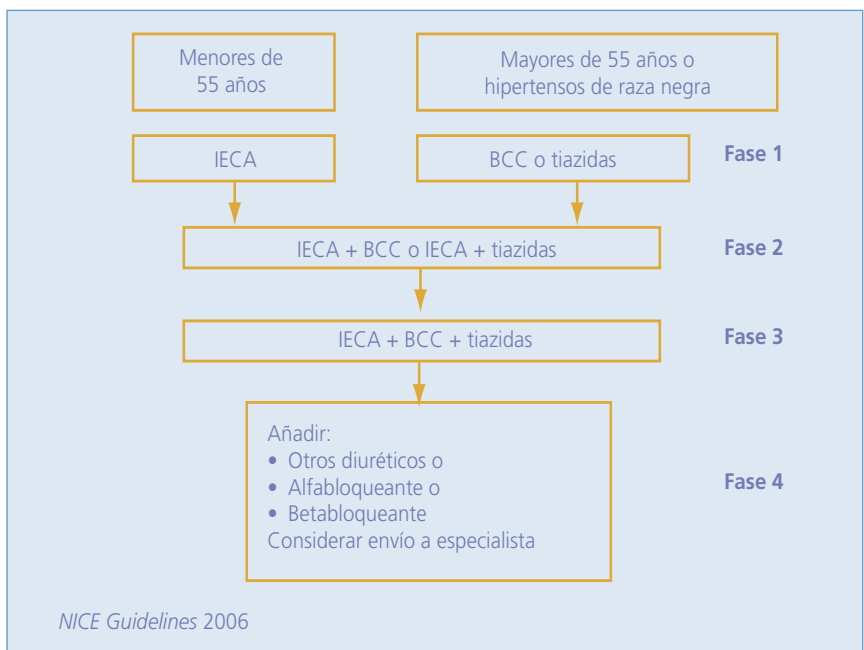


Figura 3. Elección del tratamiento en hipertensos de nuevo diagnóstico. NICE Guidelines

Betabloqueantes en hipertensión arterial: una duda razonable

Los BB se han mantenido en la primera línea de tratamiento de la HTA du-

rante las cinco últimas décadas y las últimas guías de práctica clínica los han mantenido en esta relevante posición. Además de su eficacia antihipertensiva, tal recomendación se basa en ensayos clínicos que han demostrado

incluidos en el grupo de tratamiento con el BB, mostrando el subgrupo de pacientes con losartán con elevada presión de pulso un riesgo de ictus similar al de los subgrupos con presiones de pulso inferiores a 67 mmHg.

Los resultados del estudio ASCOT-BPLA son en cierta medida similares. En este estudio se incluyeron hipertensos de alto riesgo cardiovascular tratados aleatoriamente con una estrategia terapéutica basada en atenolol más una tiazida o amlodipino más perindopril. El grupo de pacientes que recibió el BB mostraba mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares que el tratado con el calcioantagonista y, al igual que en el estudio LIFE, las diferencias en el control de presión entre ambas ramas de tratamiento no justificaban dichas diferencias en el riesgo. Los datos del subestudio ASCOT-CAFE aportan una posible explicación de las diferencias en protección cardiovascular cuando un BB constituye la base del tratamiento de la HTA. En dicho subestudio, para el mismo grado de control de la presión arterial braquial, el grupo de pacientes tratados con el BB mostraba una presión aórtica central significativamente mayor que el grupo aleatorizado al calcioantagonista (Figura 4). El mayor "índice de aumento" en el grupo BB era el responsable de esta diferencia. Este índice viene determinado por la presión desde la incursión anócrotica hasta la cima de la curva de presión aórtica central (Figura 5) y se debe a la velocidad de las ondas de reflexión aórticas. Así, no se observaban diferencias en la primera fase de la presión aórtica entre el grupo de pacientes tratado con la combinación IECA-BCC y el tratado con atenolol-tiazida, mientras que el índice de aumento era significativamente menor. La velocidad de las ondas de reflexión viene determina-

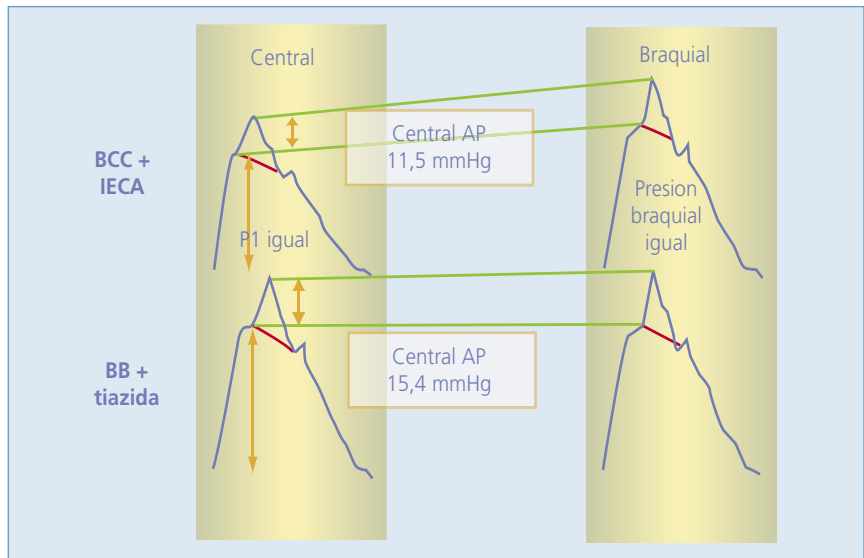
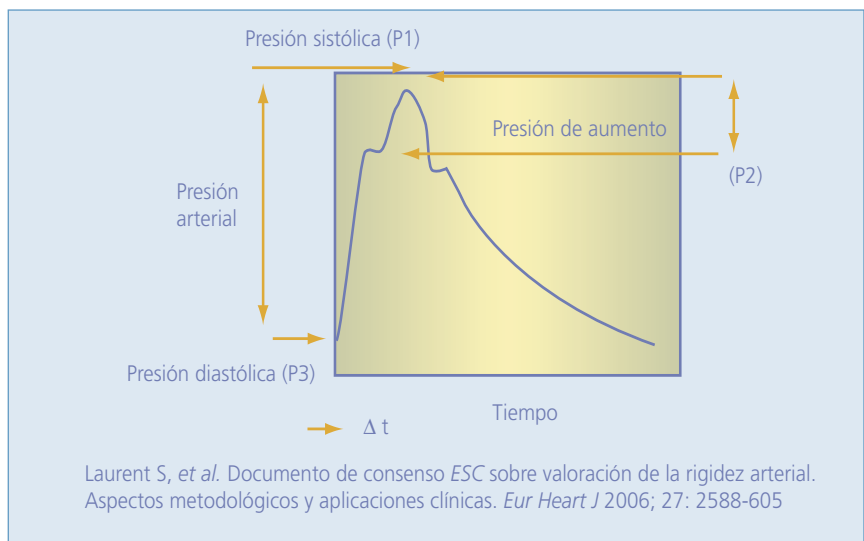


Figura 4. ¿Por qué hay diferencias en protección cardiovascular entre antihipertensivos a pesar de igual eficacia?: la presión central

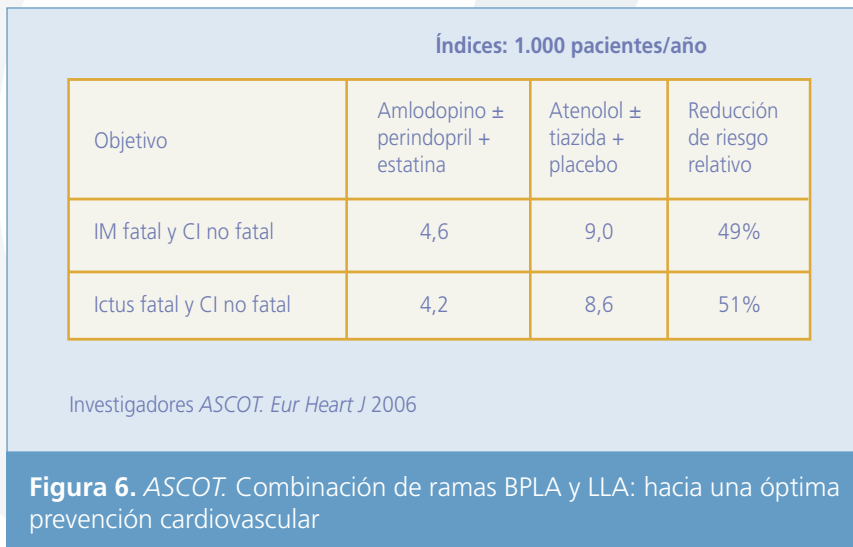
da por la elasticidad de la pared aórtica, indicando que dicha velocidad no se modifica en pacientes tratados con los BB y se reduce con otros grupos de antihipertensivos. Estas diferencias en el control de la presión aórtica central entre BB y los demás grupos de antihipertensivos podrían también ayudar a

justificar los resultados del estudio LIFE. Aunque no disponemos de datos sobre el comportamiento de la presión aórtica central, es posible que la mayor protección frente al riesgo de ictus del grupo losartán podría haberse debido al mejor control de la presión central, que constituye el principal determinante del



Laurent S, et al. Documento de consenso ESC sobre valoración de la rigidez arterial. Aspectos metodológicos y aplicaciones clínicas. Eur Heart J 2006; 27: 2588-605

Figura 5. Presión central



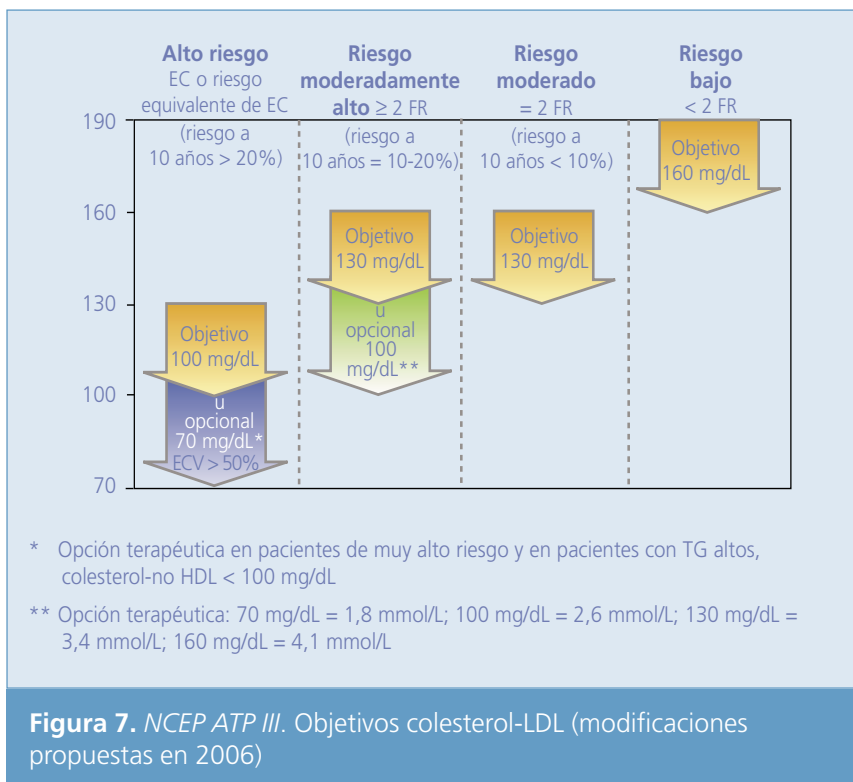
da en HTA y podrían constituir la terapia de elección cuando un BB debe incluirse en la estrategia terapéutica: pacientes con IC, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular crónica con respuesta ventricular rápida. Por tanto, hay que ser cautos en la difusión de estas recomendaciones, ya que muchos hipertensos precisan de tratamiento con BB y existen riesgos asociados a su retirada rápida, en particular en pacientes con alto riesgo de coronariopatía.

Estatinas en el tratamiento de pacientes con HTA

riesgo de complicaciones macrovasculares. Aunque los BB deben su eficacia al bloqueo beta-adrenérgico, existen fármacos de este grupo de última generación con acciones complementarias; en concreto, carvedilol, nebivolol y quizás bisoprolol –en comparación con los BB más clásicos– han demostrado efectos

favorables sobre la biodisponibilidad de óxido nítrico, metabolismo hidrocarbonado, presión aórtica central, función pulmonar, etc. En ausencia de ensayos clínicos comparativos directos, estos datos sugieren que quizás estos nuevos BB no deberían reservarse tan sólo para las últimas fases de la terapia combina-

Los resultados del estudio *ASCOT-LLA*, así como el análisis de la interacción entre el tratamiento con atorvastatina y las dos estrategias de antihipertensivos empleadas en dicho estudio (basadas en amlodipino o atenolol) constituyen sólidos argumentos para la inclusión de una estatina en la estrategia terapéutica de una amplia proporción de hipertensos. El estudio *ASCOT-LLA* fue interrumpido anticipadamente al hallarse mayor protección frente a la ECV en el grupo de hipertensos aleatorizados al tratamiento con la estatina. Además, en el análisis factorial de los resultados del *ASCOT* la combinación de la estatina con el BCC se acompañó de una reducción en el riesgo de ECV mayor del 50% con relación al placebo; la combinación de la estatina con el BB indujo un beneficio significativamente menor (**Figura 6**). Existen diversas posibles razones que podrían explicar, desde el punto de vista fisiopatológico, la potenciación de la eficacia de la combinación entre estatinas y BCC; sea como fuere, estos datos, además de revitalizar el papel de los BCC en la estrategia terapéutica de la HTA, indican que las



estatinas deberían jugar un papel preferente en este tipo de pacientes.

Dislipemias

Estudios recientes con estatinas. Colesterol-LDL: ¿cuánto más bajo mejor?

La publicación de diversos ensayos clínicos y metaanálisis con estatinas ha puesto de relieve la importancia de lograr los objetivos de colesterol-LDL recomendados por las Guías de Práctica Clínica (< 70 mg/dL en pacientes con aterotrombosis clínica, en particular cardiopatía isquémica, y diabéticos) (Figura 7), reforzando la afirmación de que el "colesterol-LDL cuanto más bajo mejor", tanto para la prevención de la ECV como para la estabilización e incluso regresión de la aterosclerosis coronaria valorada mediante ecografía intracoronaria. Sin embargo, tal afirmación debe relativizarse: aunque es clínicamente relevante en prevención secundaria (en particular, de la cardiopatía isquémica), el impacto en términos de muertes y complicaciones evitadas en individuos con bajo riesgo de ECV es más limitado. Por otro lado, los resultados de dos metaanálisis de publicación reciente indican que el beneficio del tratamiento con estatinas, en términos de prevención de ECV, se debe prácticamente en exclusiva a sus acciones sobre las cifras de LDL: los mecanismos extralipídicos de las estatinas parecen derivarse de la reducción del LDL.

En esta línea deben destacarse los resultados del estudio ASTEROID, que indican que es posible lograr la regresión de la aterosclerosis coronaria, valorada mediante ecografía intracoronaria, me-

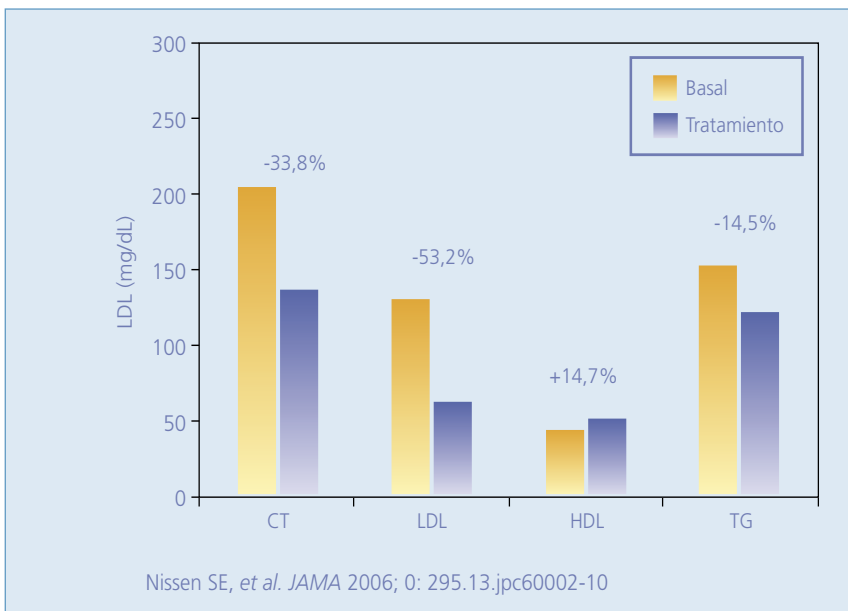


Figura 8. Estudio ASTEROID: cambios lipídicos

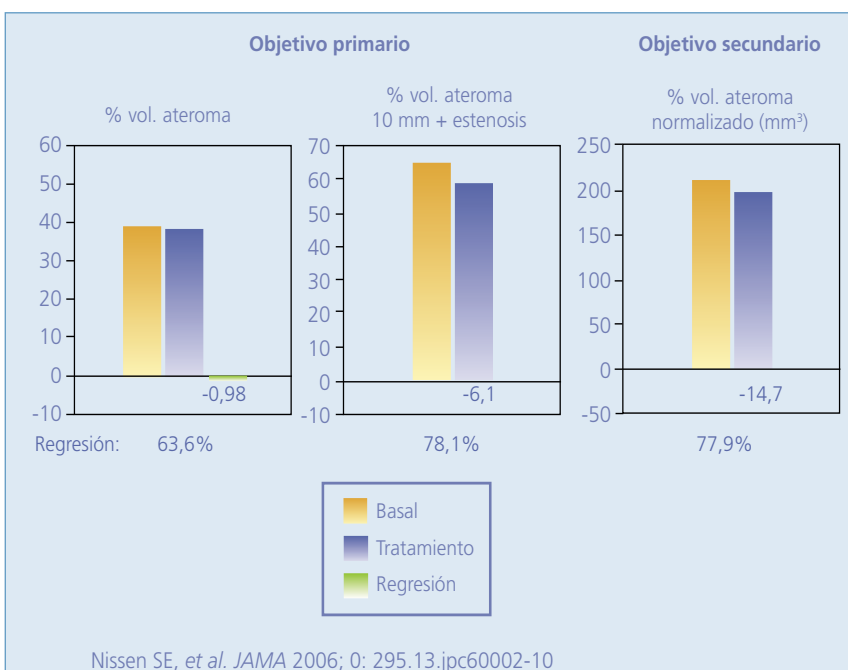


Figura 9. Estudio ASTEROID: resultados

dante reducción intensiva de las cifras de colesterol-LDL. En los pacientes tratados con rosuvastatina se logró una reducción superior al 50% de las LDL (media al final del período de segui-

miento: 60 mg/dL) y un incremento del 14% de las HDL; con estos resultados sobre el metabolismo lipídico se observó regresión significativa de la aterosclerosis coronaria (Figuras 8 y 9).

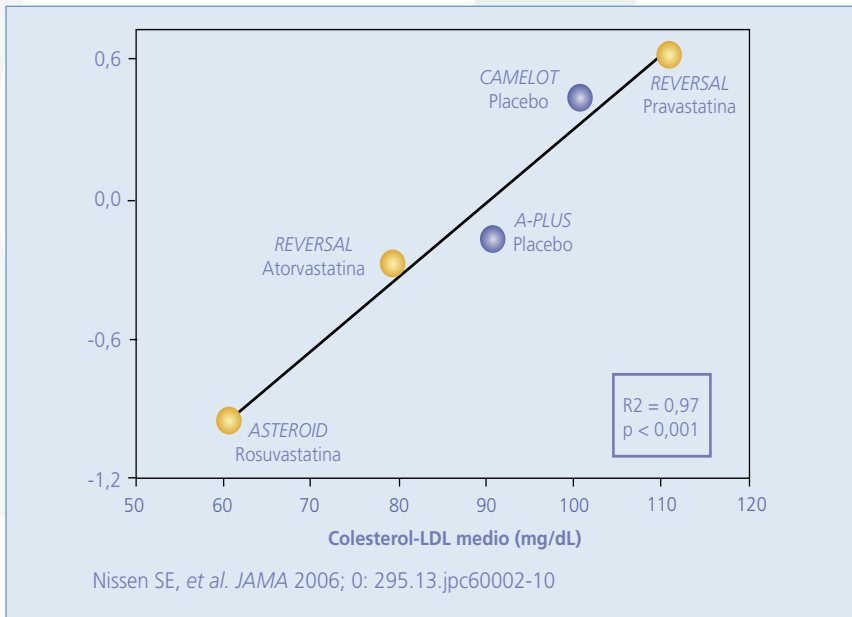


Figura 10. Cambio en colesterol-LDL y en volumen de ateromatosis coronaria

Estos resultados refuerzan la relación directa entre LDL y aterosclerosis, al menos hasta niveles de 60 mg/dL (Figura 10). De todas formas, es posible que el incremento de los niveles plasmáticos de HDL participe en la es-

tabilización-regresión de la aterosclerosis. De nuevo los resultados del estudio ASTEROID también confirman que existe una relación directa entre los niveles de LDL y la progresión/regresión de la aterosclerosis coronaria. La

publicación reciente de los resultados del estudio SPARCL confirma la utilidad de las estatinas en el tratamiento de pacientes con enfermedad cerebrovascular. En este estudio se incluyeron pacientes con ictus previo (en los 3-6 meses anteriores a la inclusión en el estudio) aleatorizados a tratamiento con atorvastatina (80 mg/día) o placebo. La media de colesterol-LDL durante el seguimiento fue de 73 mg/dL en el grupo tratado con la estatina y 129 mg/dL en el grupo de placebo. Se encontró reducción del 16% del riesgo de sufrir uno de los componentes del objetivo primario (ictus fatal y no fatal), principalmente a expensas de reducción de la incidencia de ictus letales (24 frente a 41 episodios, que corresponde a una reducción del riesgo del 43%) (Figura 11).

De forma paralela se observó marcada reducción del riesgo de sufrir una complicación coronaria grave (reducción del riesgo del 35%) y del 42% del riesgo de sufrir cualquier complicación coronaria (Figura 12). Estos resultados confirman la eficacia del tratamiento con una dosis elevada de estatina en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Del análisis de los resultados del estudio SPARCL se desprende que los pacientes con ictus muestran un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, tanto en forma de un nuevo ictus como de cualquier complicación coronaria. Para un determinado nivel de LDL en los pacientes de dicho estudio, el riesgo de sufrir un episodio coronario es similar al observado en pacientes con cardiopatía isquémica; dicho de otro modo, en este grupo de pacientes la reducción del riesgo coronario mediante la reducción de los niveles de LDL es si-

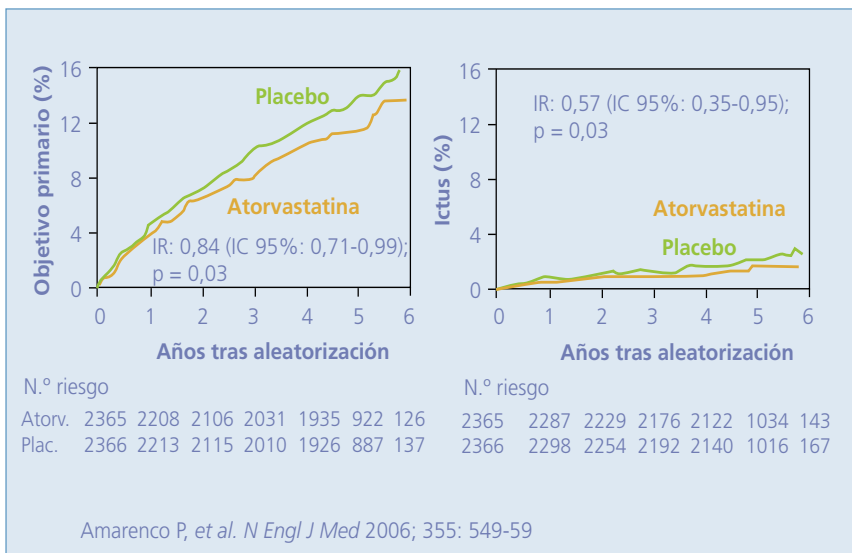


Figura 11. Estudio SPARCL. Resultados

milar a la observada en pacientes con coronariopatía previa (infarto de miocardio usualmente). Sin embargo, la reducción del riesgo de sufrir un nuevo ictus con el tratamiento con estatinas, aunque significativa, es menor que la esperada para la reducción observada en los niveles de LDL.

Estos hechos podrían tener diversas explicaciones. Una sería que la prevención de la coronariopatía con estatinas fuera más eficaz que la prevención de otras formas de presentación clínica de la aterosclerosis (enfermedad cerebrovascular); es posible, sin embargo, que en el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica incluidos en el estudio SPARCL se mezclasen pacientes con aterosclerosis cerebrovascular con pacientes con ictus cardioembólico. Siguiendo los resultados en cardiopatía isquémica, el tratamiento con estatinas debería mostrar su máxima eficacia en el grupo aterotrombótico, aunque no es previsible un significativo beneficio en el grupo con ictus embólico, lo que diluiría el beneficio en el grupo total de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Estatinas en otras patologías

Se ha especulado que el tratamiento con estatinas, además de constituir uno de los más sólidos pilares de la prevención de la enfermedad aterotrombótica, podría tener cierta utilidad en otro tipo de patologías. Merecen destacarse los resultados de un estudio de observación en pacientes con **IC con función sistólica normal** y un ensayo clínico con el objetivo de conocer su utilidad en la prevención de la **fibrilación auricular** tras cirugía cardíaca.

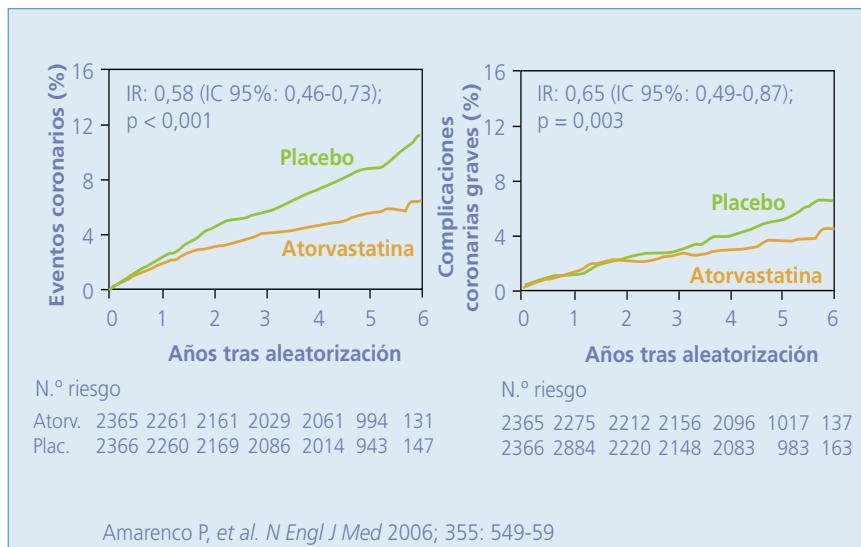


Figura 12. Estudio SPARCL. Resultados

En el primero de los estudios se analizó la influencia del tratamiento con estatinas en pacientes hospitalizados por IC con función sistólica normal; se trata de un análisis retrospectivo de los pacientes ingresados en un único centro en el que se estudió la influencia sobre la mortalidad y rehospitalizaciones del tratamiento con estatinas. Se

encontró marcada reducción tanto de la mortalidad total como de la necesidad de ingresos hospitalarios durante el seguimiento (Figura 13). Es posible que los resultados de este estudio induzcan a la puesta en marcha de un ensayo clínico con este grupo de fármacos en esta patología de elevada prevalencia pero que en la actualidad

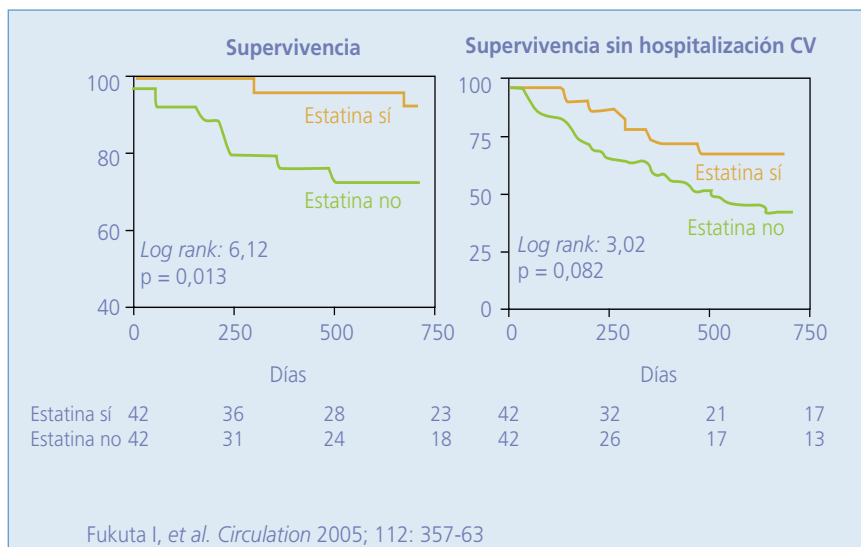


Figura 13. La terapia con estatinas puede asociarse al descenso de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica

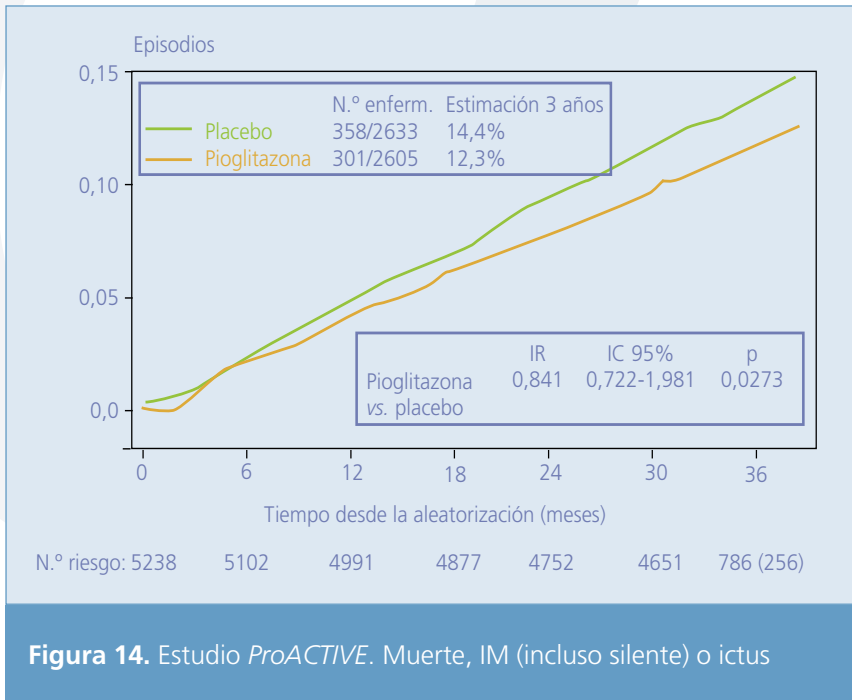


Figura 14. Estudio *ProACTIVE*. Muerte, IM (incluso silente) o ictus

tienen una limitada aplicación práctica. La naturaleza retrospectiva del análisis, el limitado número de pacientes estudiados, la inclusión de pacientes con cardiopatía isquémica y, en especial, la ausencia en la publicación de un análisis

multivariante que soporte de forma más sólida la relación entre dicho tratamiento y el pronóstico de este grupo de pacientes son aspectos que impiden la extrapolación clínica de sus resultados. En la actualidad se encuentran en

marcha ensayos clínicos con estatinas en pacientes con IC con función sistólica reducida de causa no isquémica; sus resultados contribuirán a aclarar el papel de estos compuestos en la IC, por lo que por el momento no deberían extenderse a esta patología las indicaciones de las estatinas.

El ensayo clínico *ARMYDA III* se diseñó con el objetivo de conocer la eficacia de las estatinas en la prevención de la fibrilación auricular tras cirugía cardíaca. Dosecientos pacientes se aleatorizaron a 40 mg/día de atorvastatina (comenzando 7 días antes de la cirugía) o placebo. Se encontró una reducción muy significativa (60%) del riesgo de sufrir dicha arritmia en el postoperatorio; en dependencia de ello, la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo de tratamiento activo.

No se observó relación significativa entre los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) y la eficacia del tratamiento con la estatina, pues los pacientes que desarrollaban fibrilación auricular mostraban, en ambas ramas de aleatorización, niveles de PCR más elevados. Estos resultados sugieren que debería incluirse el tratamiento con una estatina en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca con el objeto de reducir el riesgo de sufrir fibrilación auricular, arritmia que condiciona mayor morbilidad y prolongación del ingreso en este grupo de pacientes.

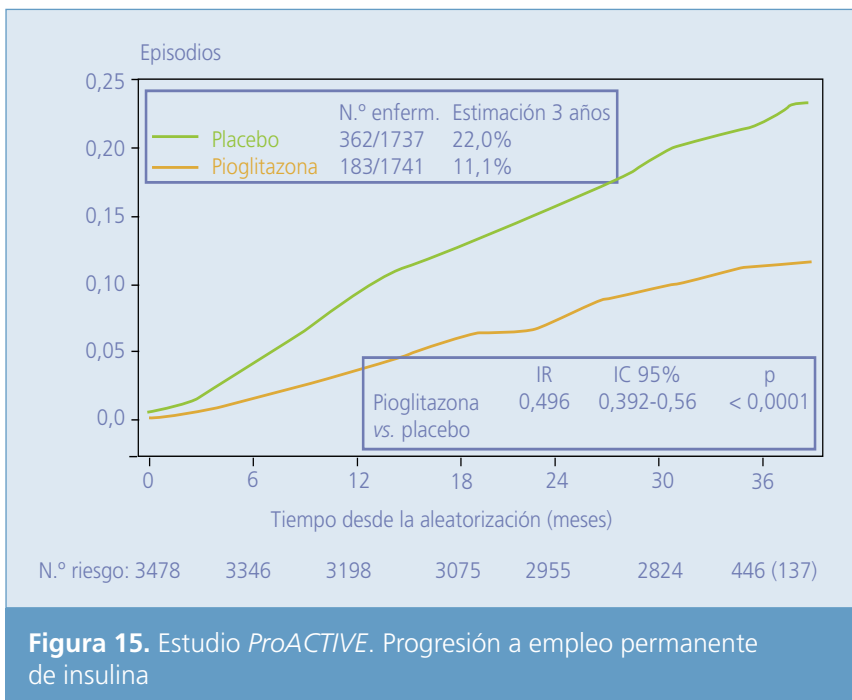


Figura 15. Estudio *ProACTIVE*. Progresión a empleo permanente de insulina

Diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

Las complicaciones micro y macrovasculares son los principales determinan-

tes de la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con diabetes; así, la cardiopatía isquémica constituye el principal determinante de la mortalidad de este importante grupo de pacientes. La prevención de este tipo de complicaciones se basa en cambios en el estilo de vida (dieta, abandono del tabaco, control de presión arterial, ejercicio regular, etc.) y fármacos, con el objetivo de lograr un buen control metabólico (hidrocarbonado y lipídico).

Diversos ensayos clínicos recientes han examinado el beneficio clínico y pronóstico de diversas modalidades terapéuticas en pacientes con diabetes y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (intolerancia a la glucosa). Por la repercusión clínica de sus conclusiones comentaremos los resultados de los ensayos clínicos *ProACTIVE* y *DREAM*.

En el estudio *ProACTIVE* se incluyeron diabéticos de tipo 2 de alto riesgo, siendo la cardiopatía isquémica la patología más prevalente. Los pacientes se trataron aleatoriamente con pioglitazona (8 mg/día) o placebo, además del tratamiento habitual. Como objetivo primario del estudio se consideró un compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal, ictus, amputación de extremidades inferiores, revascularización miocárdica (percutánea o quirúrgica), conjunto de síndromes coronarios agudos y procedimientos de revascularización de extremidades inferiores. Tras 3 años de seguimiento el 23% de los pacientes asignados a placebo y el 21,5% de los tratados con pioglitazona presentaron alguno de los componentes del objetivo primario (equivalente a un 10% de reducción del riesgo relativo, sin significación estadística). Un objetivo secundario (mortalidad, infarto no fatal e ictus) sí alcanzó significación estadística (14,4%

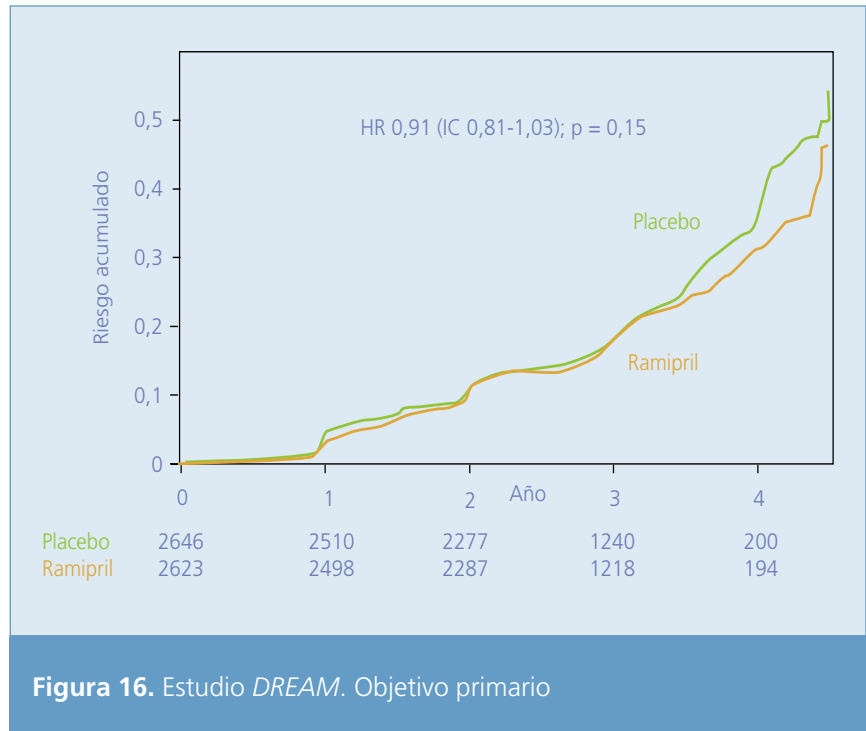


Figura 16. Estudio *DREAM*. Objetivo primario

y 12,3% en los grupos placebo y pioglitazona, respectivamente, equivalente a reducción del 16% del riesgo relativo; $p = 0,0273$) (Figuras 14 y 15). Merece destacarse la excelente tolerabilidad de la glitazona y la reducción significativa de la necesidad de tratamiento crónico con insulina.

Además de su acción sobre el metabolismo de la glucosa con reducción significativa de la HbA1c, en el grupo aleatorizado a la glitazona se observó reducción significativa de las cifras de presión arterial y triglicéridos y aumento del colesterol-HDL, conjunto de acciones que contribuyeron sin duda a los resultados observados en el estudio *ProACTIVE*. Como ya era de esperar, se observó un incremento medio del peso de 3,6 kg, aumento significativo del edema periférico y un 1,6% de aumento de los casos de IC que requirieron ingreso. Los resultados del estudio *ProACTIVE* han permitido demostrar la seguridad, eficacia metabólica y car-

diovascular en diabéticos de alto riesgo cardiovascular y, en cierta medida, han condicionado las actuales recomendaciones de empleo de antidiabéticos.

Siendo la diabetes y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado determinantes importantes del riesgo cardiovascular y renal, la prevención del desarrollo de diabetes debería constituir uno de los pilares de la actuación preventiva frente a tal riesgo. Con este objetivo, los cambios en el estilo de vida deben ocupar un lugar preeminente, junto con la selección de los fármacos que han demostrado acciones favorables sobre el metabolismo hidrocarbonado. En este sentido, debe destacarse que la dieta y el ejercicio físico regular logran reducir en más del 50% el riesgo de desarrollar diabetes. Con esta información se planteó el estudio *DREAM* en pacientes con intolerancia hidrocarbonada; en dicho estudio se comparó el efecto de ramipril (15 mg/día) y rosiglitazona (8 mg/día)

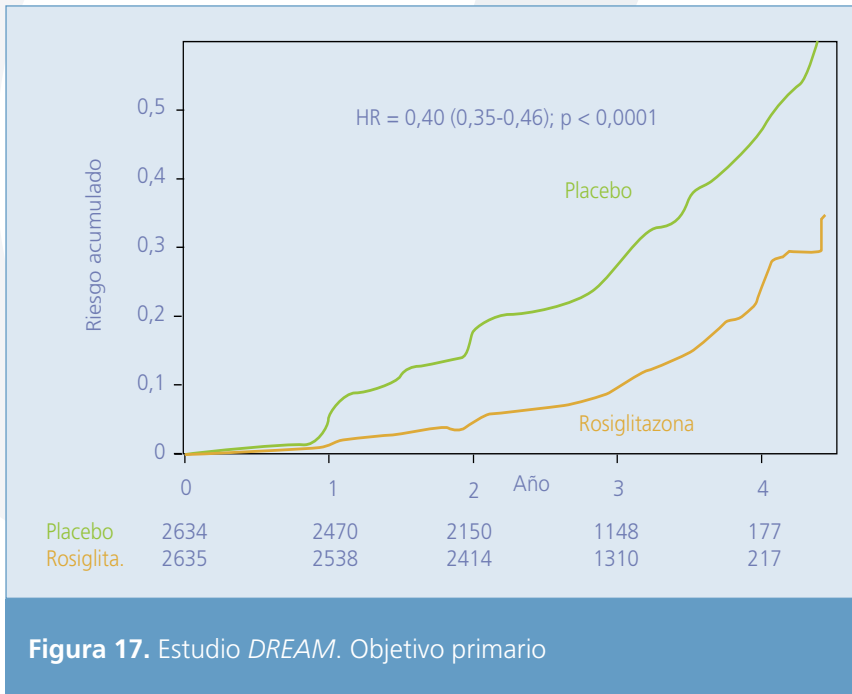


Figura 17. Estudio *DREAM*. Objetivo primario

sobre el riesgo de desarrollar nueva diabetes o muerte durante un seguimiento de 3 años. El tratamiento con ramipril redujo un 9% el riesgo de sufrir uno de los componentes del objetivo primario, sin alcanzar significación estadística (**Figura 16**); tampoco el riesgo de sufrir diabetes ni la mortalidad fueron significativamente diferen-

tes entre el grupo de pacientes aleatorizados a ramipril y el de placebo. A los 2 años se observó que en un 16% de los casos se había logrado la normalización de los niveles de glucosa y también habría un efecto favorable sobre la función hepática. El bajo riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos en el estudio podría justificar la

disparidad de resultados con los observados en el estudio *HOPE*, en el que ramipril mostró reducir significativamente el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes de alto riesgo cardiovascular (pacientes con ECV clínica).

Por otro lado, y como era previsible al tratarse de un hipoglucemiante, en la rama de pacientes (intolerantes a la glucosa o glucosa alterada en ayunas) aleatorizados a rosiglitazona se observó una gran reducción (> 60%) del riesgo de desarrollar diabetes durante el seguimiento y en > 70% se logró la regresión del estado de intolerancia hidrogenocarbonada (**Figura 17**). De forma paralela se observó un incremento del 3% del peso corporal y un ligero aumento del riesgo de desarrollar IC. Con estos datos puede estimarse que tratando a 1.000 pacientes de estas características con rosiglitazona durante un período de 3 años es posible prevenir 144 casos de diabetes acompañado de la aparición de 4 casos de IC. Estos resultados refuerzan, en cierta medida, las indicaciones de las glitazonas como tratamiento combinado de la diabetes.