

Novedades bibliográficas

Las revistas profesionales son una de las fuentes de información más usuales para el médico. Es en ellas donde primera y esencialmente se publican los avances científicos, los resultados de la investigación básica, los comentarios de expertos solventes y las directrices prácticas.

Sin embargo, la propia trascendencia de estas revistas ha llevado a su proliferación incontrolada y ésta, a su vez, al aprovechamiento inadecuado de tal caudal de información. Para evitar este posible efecto perturbador de la sobredosis, el propósito de esta sección es presentar un resumen solvente de algunos artículos relevantes relacionados con el tema principal de cada número.

Reducción de la diabetes con un antagonista PPAR- γ y un inhibidor angiotensínico comparados

DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.

DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Díaz R, Avezum A, Lanan F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 5.269 pacientes con glucemia basal alterada o con intolerancia a la glucosa y ausencia de diabetes mellitus o de enfermedad cardiovascular establecida. El estudio se di-

vidió en dos partes, ramipril frente a placebo y de forma independiente rosiglitazona frente a placebo (diseño factorial 2×2). El objetivo primario del estudio fue la muerte o el desarrollo de diabetes. Los objetivos secundarios fueron la regresión a normoglucemia, la mejoría en los niveles de glucemia y la aparición de complicaciones cardiovasculares o renales a los 3 años de seguimiento.

Los resultados se han publicado por separado. En el artículo publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* se presentan los resultados de la comparación de ramipril frente a placebo. En este estudio el ramipril no redujo de forma significativa la incidencia de diabetes mellitus durante el seguimiento. Sin embargo, sí mostró beneficios en los objetivos secundarios de regresión a normoglucemia y reducción de las cifras de glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa. Los autores concluyen que el ramipril no tiene indicación específica en la prevención de la aparición de nuevos casos de diabetes en este escenario clínico. Postulan, no obstante, que los beneficios encontrados en la regresión a normoglucemia sugieren un efecto beneficioso sobre el metabolismo hidrocarbonado y aportan las siguientes hipótesis que justifican la falta de diferencias significativas encontradas:

a) El relativamente bajo tamaño muestral y el corto periodo de seguimiento.

b) La baja edad media de los pacientes incluidos en el estudio y la ausencia de enfermedad cardiovascular, que por un lado reduce el riesgo de progresión de la alteración metabólica y por otro indica poca activación del sistema renina angiotensina-aldosterona, y por lo tanto menos beneficio potencial de su bloqueo.

c) La reducción de las tasas de diabetes mellitus encontradas en los ensayos de fármacos antihipertensivos que han comparado los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) frente a otros antihipertensivos, fundamentalmente diuréticos o BB, y no frente a placebo, por lo que el aumento de la incidencia de diabetes secundario al tratamiento con estos grupos farmacológicos puede haber magnificado el efecto protector de los IECA en dichos estudios.

d) Finalmente, la relativamente baja media de glucemia basal de la población del estudio (106,3 mg/dL), cifra sensiblemente más cercana a los niveles de normoglucemia que a los de diabetes, por lo que una intervención que mejore el metabolismo hidrogenocarbonado se espera que muestre antes reducción a normoglucemia que aparición de nuevos casos de diabetes.

Cabe mencionar que, a pesar de que los resultados del estudio no apoyan la indicación de IECA en la prevención de la progresión a la diabetes a partir de los estados de intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada, estos pacientes con frecuencia presentan otras condiciones que justifican plenamente su empleo: presencia de enfermedad cardiovascular, disfunción renal o hipertensión arterial.

Los resultados publicados en *The Lancet* acerca de rosiglitazona son mucho más espectaculares que los del ramipril. Se presenta una reducción importante y significativa de la tasa de diabetes mellitus (10,6% en el brazo de rosiglitazona frente al 25,0% en el brazo de placebo) y del objetivo primario (combinado de muerte y diabetes). La reducción en la incidencia de diabetes se acompaña de la mejoría de todos los parámetros analíticos en relación con el metabolismo de glucosa: reducción a normoglucemia y de la glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa. Cabe destacar que los beneficios se observaron para todos los grupos de edad, etnias, sexo y grupos de peso, con mayor beneficio encontrado en pacientes con mayor índice de masa corporal.

Al igual que en otros estudios, la rosiglitazona se ha asociado con aumento discreto de los casos de insuficiencia cardíaca, pero los importantes beneficios encontrados en la prevención de nuevos casos de diabetes justifican que, aunque no está aprobada para ello actualmente, se plantee la posibilidad de que se aconseje la rosiglitazona en el futuro en pacientes en estados de prediabetes (glucemia basal alterada/intolerancia a sobrecarga de glucosa oral), si bien se precisa mayor evidencia científica.

Otro dato importante es que, tanto en el caso de la rosiglitazona como en el del ramipril, el comportamiento de los pacientes con glucemia basal alterada y con intolerancia a sobrecarga de glucosa oral ha sido equivalente, lo que justifica que compartan las mismas indicaciones.

Presión arterial y progresión de la aterosclerosis coronaria

Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 833-8.

El estudio *CAMELOT* analizó el efecto del tratamiento antihipertensivo durante 2 años con amlodipino o enalapril añadido al tratamiento de base en 1.991 pacientes con enfermedad coronaria documentada angiográficamente y cifras de presión arterial diastólica inferiores a 100 mmHg. Los resultados del estudio no mostraron diferencias significativas en cuanto a la variable combinada de complicaciones cardiovasculares (objetivo primario predefinido para el estudio) entre los dos grupos farmacológicos, ni comparando cada uno de ellos con placebo. Sin embargo, el grupo de amlodipino presentó menor número de ingresos por angina y menos necesidad de revascularización al compararlo con enalapril. El trabajo comentado muestra los resultados del subestudio que se realizó con los 247 pacientes del estudio *CAMELOT* en los que se realizó ecografía intracoronaria (IVUS) para la caracterización de las lesiones. Se realizó IVUS en el momento de la inclusión en el estudio y al finalizar (24 meses) y se comparó el volumen de ateroma

en ambas exploraciones. En el análisis por subgrupos, los pacientes tratados con placebo mostraron progresión de las lesiones coronarias, los tratados con enalapril tendencia no significativa a la progresión, y los tratados con amlodipino ausencia de progresión, demostrándose relación continua entre el grado de progresión y el nivel de presión arterial alcanzado. Sin embargo, al comparar las exploraciones de los pacientes agrupados por cifras de presión arterial se encontraron los resultados más llamativos.

Al inicio del estudio presentaban volúmenes de aterosclerosis similares los grupos de pacientes hipertensos ($\geq 140/90$ mmHg), prehipertensos (139-120/89-80 mmHg) o normotensos ($< 120/80$ mmHg), pero al comparar la tasa de progresión de la enfermedad coronaria se encontró que:

a) Los pacientes hipertensos experimentaron un incremento del volumen de aterosclerosis de 12 mm^3 ($p = 0,001$ comparando con el nivel basal).

b) Los prehipertensos no mostraron cambios en el volumen de aterosclerosis.

c) Los normotensos experimentaron una reducción en el volumen de la placa de $4,6 \text{ mm}^3$ ($p = 0,08$ comparando con el nivel basal).

Estos resultados no se vieron influenciados por el tipo de tratamiento recibido, por lo que se consideran directamente atribuibles al control tensional. Los resultados del estudio sugieren que los beneficios de la reducción de la presión arterial se extienden más allá de los límites actualmente establecidos para estos pacientes, encontrando beneficios incluso para cifras tensionales por debajo de $115/75$ mmHg.

Estos resultados, no obstante, deberán confirmarse en estudios aleatorizados que definan el objetivo óptimo de control de la presión arterial, así como si estos cambios en el volumen de la placa de aterosclerosis se traducen en reducción de complicaciones cardiovasculares. No obstante, contribuyen a reforzar la importancia del control exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria y reafirman la trascendencia de no limitarse a una mera reducción de los niveles de tensión a valores no patológicos, sino perseguir el control de la presión hasta cifras óptimas.

Efecto hipotensivo de las estatinas

Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, López-Jiménez F, Jhangri GS, Curhan G. Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease. J Hum Hypertens 2006; 20: 560-5.

Respecto al posible efecto antihipertensivo de las estatinas, no disponemos de evidencia clara al respecto y además existen datos contradictorios. Por un lado, datos no publicados del estudio *ASCOT* sugieren que la atorvastatina reduce las cifras de presión arterial sistólica; se han contemplado como posibles mecanismos la mejoría del perfil inflamatorio y la modulación de la función endotelial. Por otro, un reciente subanálisis del estudio *CARE* contradice esta evidencia. En dicho estudio se comparó pravastatina frente a placebo en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y cifras de colesterol total < 240 mg/dL. Este subestudio se realizó para evaluar si las estatinas modifican la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria. Los objetivos primarios del estudio fueron la reducción de las cifras de presión tras 3 meses de tratamiento y la reducción de la incidencia de hipertensión arterial durante un seguimiento de 5 años. Tras 3 meses de tratamiento, los autores no hallaron diferencias en las cifras de presión arterial entre los grupos de pravastatina y de placebo. Tampoco se redujo la incidencia de nuevos casos de hipertensión arterial.

Ante estos resultados surgen algunos comentarios. En primer lugar, se trata del peor escenario en el que puedan encontrarse beneficios de una estatina. El período de tratamiento es relativamente breve, especialmente para tratar a pacientes con enfermedad vascular establecida en quienes la disfunción endotelial puede estar instaurada de forma crónica y requerir tratamientos prolongados y dosis más elevadas para su reversión. Además, al tratarse de pacientes no hipercolesterolémicos, los efectos de las estatinas pueden ser más discretos, ya que el efecto antihipertensivo podría estar en relación con la mejoría del perfil lipídico. Por último, aunque hay evidencia suficiente acerca de los beneficios de las estatinas en la enfermedad coronaria, no cabe duda de que para el control de las cifras de tensión arterial es necesario recurrir a otros grupos farmacológicos específicos.