

afección valvular mitral y tricuspídea concomitantes, sin diferencias con el resto de los casos en cuanto a dosis actual, dosis acumulada y duración de tratamiento. El área de *tenting* mitral fue significativamente superior en esos 5 casos frente a los 27 restantes ($1,63 \pm 0,39$ frente a $1,16 \pm 0,28$; $p = 0,003$). No encontramos diferencias para ningún tipo de valvulopatía entre grupos (tabla 2), y al comparar a los 5 pacientes hiperprolactinémicos con los 11 controles que presentaban valvulopatías de grado mayor o igual que leve, el área de *tenting* mitral tuvo una tendencia no significativa a ser mayor en los pacientes tratados ($1,63 \pm 0,39$ frente a $1,30 \pm 0,27$; $p = 0,07$). Sólo se encontró un caso de valvulopatía de grado moderado en el grupo de casos, una insuficiencia tricuspídea moderada sin repercusión clínica en una paciente de 22 años que había recibido tratamiento durante 53 meses por un microprolactinoma, con una dosis acumulada de 130 mg. La válvula no presentaba engrosamiento ni calcificación.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con la opinión actual derivada de otros trabajos^{4,5} y una reciente revisión publicada en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁶. La cabergolina a las dosis utilizadas en el tratamiento de la hiperprolactinemia no se asocia a un mayor desarrollo de valvulopatías cardíacas en nuestro medio. Cabe citar como limitaciones el escaso tamaño muestral y que los casos no estuvieran enmascarados para los ecocardiografistas. Al igual que en otros trabajos, no hemos hallado relación con la dosis o la duración del tratamiento, pero el bajo número de eventos puede haber influido. En cuanto al área de *tenting* mitral, podría ser un parámetro que ayudara a predecir el desarrollo de valvulopatía, y seguirlo podría darnos más información al respecto. Podemos concluir que actualmente sería recomendable como precaución un control ecocardiográfico previo al inicio del tratamiento y anualmente después; no parece indicada la suspensión del tratamiento en caso de valvulopatía no significativa, ya que el tiempo hasta el desarrollo de mayor grado probablemente sea largo y quizá sí debe sustituirse el fármaco en caso de valvulopatías significativas. Son necesarios estudios

prospectivos y con mayor número de pacientes para obtener conclusiones definitivas.

Juan G. Córdoba-Soriano^{a,*}, Cristina Lamas-Oliveira^b, Víctor M. Hidalgo-Olivares^a, Antonia Tercero-Martínez^a, Moisés Barambio-Ruíz^a y Jesús Salas-Nieto^a

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

^bServicio de Endocrinología, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jgcordobas@hotmail.com (J.G. Córdoba-Soriano).

On-line el 18 de enero de 2013

BIBLIOGRAFÍA

- Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997;337:581-8.
- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation.* 2000;102:2836-41.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007;356:29-38.
- Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP, Davar J. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet.* 2009;374:577-85.
- Sherlock M, Toogood A, Steeds R. Dopamine Agonist therapy for Hyperprolactinemia and cardiac valve dysfunction; a lot done but much more to do. *Heart.* 2009;95:522-3.
- Rhee S, Pearce E. Sistema endocrino y corazón: una revisión. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:220-31.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.10.020>

Diabetes mellitus y riesgos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Diabetes Mellitus and Risks of Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System

Sra. Editora:

En los últimos años se han intensificado los esfuerzos de la investigación clínica para determinar los efectos de las diversas estrategias antihipertensivas, más allá de meramente reducir y controlar la presión arterial. De hecho, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) interfiriendo simultáneamente con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores directos de la renina (aliskiren) ha centrado tales estrategias en pacientes con elevado riesgo cardiometabólico¹.

La posibilidad de que el bloqueo dual del SRAA pueda mejorar los resultados obtenidos con cada uno de los fármacos por separado es una hipótesis atractiva. Sin embargo, ya en el estudio ONTARGET (*The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) se observó que el bloqueo dual con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (telmisartán) y enzima de conversión de la angiotensina (ramipril) no ofrecía ningún beneficio adicional (respecto a la monoterapia) en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado, y si más efectos adversos².

Más recientemente, el estudio ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*)

se interrumpió prematuramente debido a que la terapia dual tampoco mostró beneficio clínico en los pacientes diabéticos que recibían aliskiren además del tratamiento con enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, mientras que sí se produjeron mayores complicaciones renales, hiperpotasemia, hipotensión e ictus, entre otros³.

En este trabajo se evalúan los riesgos del bloqueo dual del SRAA en pacientes con diabetes mellitus a través de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Para ello, se realizó una revisión en PubMed hasta noviembre de 2012. También se consultaron las webs de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es), la European Medicines Agency (www.ema.europa.eu) y la Food and Drug Administration de Estados Unidos (www.fda.gov). Los términos de búsqueda (en inglés) fueron: *renin inhibitor, aliskiren, angiotensin receptor block*, losartan, irbesartan, valsartan, olmesartan, candesartan, eprosartan, telmisartan, angiotensin-converting enzyme inhibitor*, captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, fosinopril, trandolapril, temocapril, imidapril combinados con diabetes, diabetic** y *randomized controlled trial [publication type]*. Se incluyeron estudios en pacientes diabéticos que emplearan la combinación (doble) de bloqueadores del SRAA en el grupo intervención y la compararan con algún bloqueador del SRAA en monoterapia, y que presentaran datos sobre hiperpotasemia, hipotensión, daño renal y/o mortalidad por cualquier causa. Se utilizaron las definiciones propuestas en cada uno de los estudios identificados.

Se calcularon los riesgos relativos combinados junto con el intervalo de confianza del 95%. Para ello se emplearon modelos

Tabla

Estudios seleccionados y características basales de los pacientes diabéticos

Estudio y año ^a	Población Intervenciones (dosis en mg/día)	Duración (meses)	Tamaño muestral	Edad (años)	Varones (%)	IMC	PAS/PAD (mmHg)	Enfermedad cardiaca (%)	TFG (ml/min)	Fumador (%)	Variable de seguridad analizada
Mogensen et al. (CALM), 2000 ¹	Diabetes, hipertensión (no controlada) y microalbuminuria Lisinopril (16) + candesartán (20); lisinopril (16); candesartán (20)	6	197 (67; 64; 66) ^b	60	37-48	30-31	162-163/95-97	—	97-103	—	Hipotensión
Andersen et al. (CALM-II), 2005 ²	Diabetes e hipertensión (no controlada) Lisinopril (20) + candesartán (16); lisinopril (40)	12	75 (37; 38)	54-56	89-92	29-30	139-143/83-84	—	—	—	Hiperpotasemia
Uresin et al., 2007 ³	Diabetes e hipertensión (no controlada) Ramipril (10) + aliskiren (300); ramipril (10); aliskiren (300)	2	837 (277; 278; 282) ^b	60	56-61	30-31	156-157/98	—	—	—	Hiperpotasemia, daño renal
Parving et al. (AVOID), 2008 ⁴	Nefropatía diabética e hipertensión (controlada) Losartán (100) + aliskiren (300); losartán (100) + placebo	6	599 (301; 298)	60-62	68-74	33-34	134-135/78-79	5-6 (IM); 3-4 (ictus); 7-8 (angina)	67-68	18-20	Hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, mortalidad
FDA ^c (ONTARGET) 2009 ⁵	Nefropatía diabética (subgrupo) Telmisartán (80) + ramipril (10); telmisartán (80); ramipril (10)	54	774 (248; 288; 238) ^b	66	67	29	144/82	38 (IM); 16 (ictus); 38 (angina)	—	11	Daño renal, mortalidad
Mehdi et al., 2009 ⁶	Nefropatía diabética e hipertensión Lisinopril (80) + losartán (100); lisinopril (80) + placebo	12	81 (26; 27)	49-52	44-50	32-34	138-143/75	—	—	—	Hiperpotasemia, daño renal
Drummond et al., 2011 ⁷	Diabetes e hipertensión (no controlada) Valsartán (160) + aliskiren (300); valsartán (160) + placebo	3	363 (184; 179)	57	54	33	143-145/91-92	—	—	—	Hiperpotasemia, daño renal
Titan et al., 2011 ⁸	Nefropatía diabética e hipertensión (no controlada) Enalapril (40) + losartán (100); enalapril (40) + placebo	4	56 (28; 28)	58	54-71	29	148-149/79-82	21-39 (IM, angina); 29-32 (IC); 11-14 (ictus)	45	46-53	Hiperpotasemia, daño renal
ALTTITUDE ^c , 2012 ^{9,10}	Diabetes mellitus tipo 2 con alteración renal y/o enfermedad cardiovascular e hipertensión (controlada) ARA-II/IECA + aliskiren (300); placebo + aliskiren (300)	32	8.561 (4.274; 4.287)	65	67	30	137/74	17 (IM); 11 (IC); 10 (ictus); 7 (angina)	57	13	Hiperpotasemia, hipotensión, daño renal, mortalidad

ALTTITUDE: Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AVOID: Air Verses Oxygen In myocarDial infarction study; CALM: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria study; DBP: diastolic blood pressure; FDA: Food and Drug Administration; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtración glomerular estimada (media).

^a Referencias bibliográficas del material adicional.

^b En los metaanálisis, los grupos con monoterapia antihipertensiva se combinaron en único grupo.

^c Resultados disponibles en la página web de la FDA.

de efectos fijos y de efectos aleatorios. Se evaluó el grado de heterogeneidad en cada estudio y entre estudios mediante los estadísticos Q de Cochran y el índice I². Todos los análisis se realizaron con STATA 12® (StataCorp LP; Collage Station, Texas, Estados Unidos).

En total, se seleccionaron 9 estudios con 11.543 pacientes diabéticos (tabla) (referencias bibliográficas en el material adicional). Los resultados del metaanálisis permitieron observar que los pacientes diabéticos tratados mediante bloqueo dual del SRAA presentaban mayor riesgo (respecto a la monoterapia) de hiperpotasemia, hipotensión y daño renal, sin producirse una reducción en la mortalidad total. No se observó heterogeneidad significativa. En el caso de la hipotensión y el daño renal, el incremento de riesgo resultó de significación estadística (o próximo a ella) tan sólo en uno de los modelos (fig.). En general, y salvo el caso del daño renal, la eliminación del estudio más

influyente (ALTITUDE) no alteró el sentido de los resultados de los análisis (material adicional).

Las enfermedades cardiovasculares y renales son las principales causas de morbimortalidad en los pacientes diabéticos. Algunas guías clínicas⁴ incluyen entre sus recomendaciones el uso de los tratamientos antihipertensivos más agresivos (como el bloqueo dual del SRAA) para alcanzar objetivos terapéuticos de presión arterial por debajo de 130/80 mmHg, aun habiendo controversia sobre su beneficio clínico adicional. Pese a que existen diferencias de carácter metodológico y entre las poblaciones estudiadas, los resultados del estudio ALTITUDE han confirmado las previsiones del estudio ONTARGET, en el que ya se había demostrado que la combinación de bloqueadores del SRAA tiene un balance beneficio-riesgo negativo principalmente por la mayor ocurrencia de efectos adversos graves. De hecho, en la información técnica de los productos ya se desaconseja el uso concomitante de enzima de

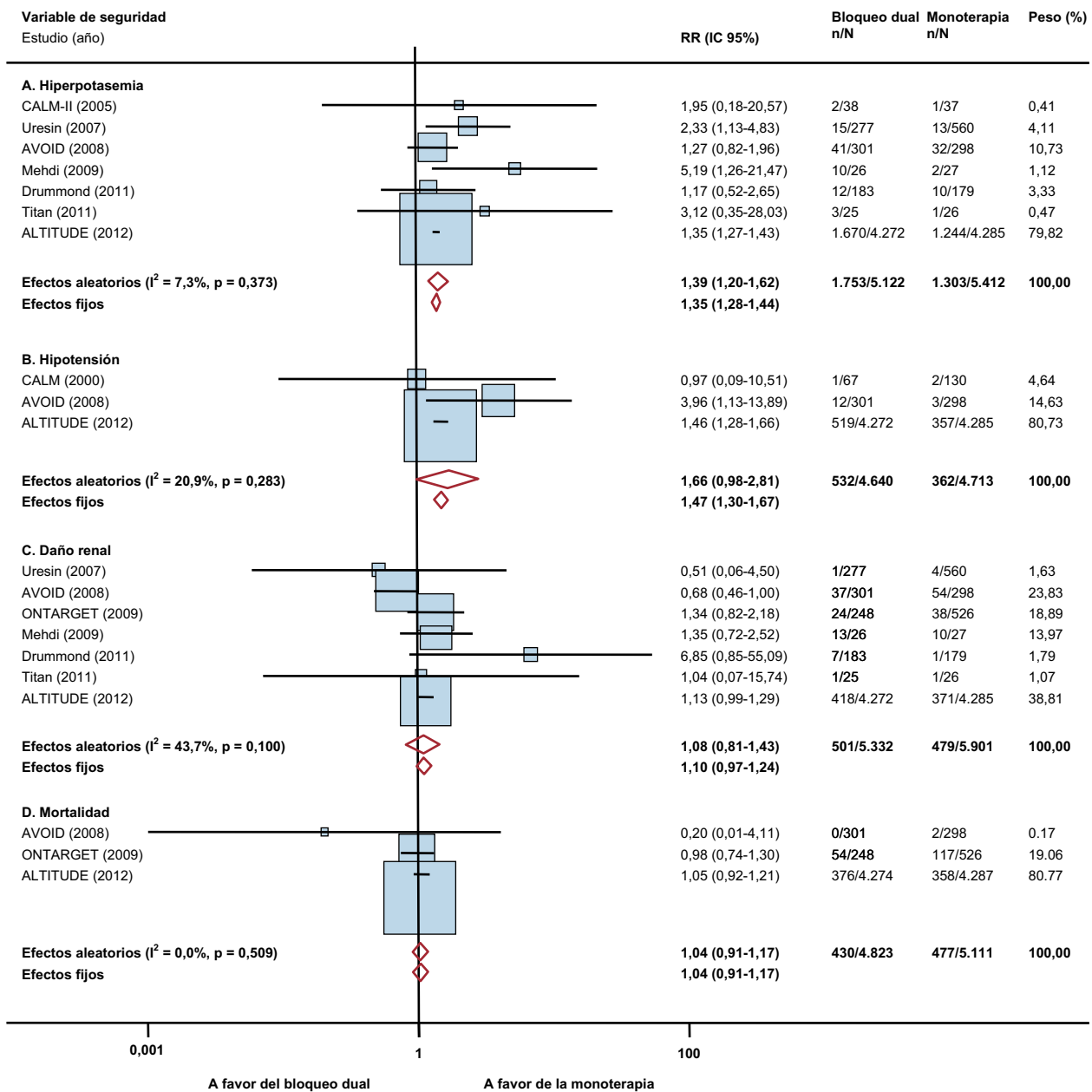


Figura. Riesgos del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes diabéticos. ALTITUDE: Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints; AVOID: Air Verses Oxygen In Myocardial Infarction Study; CALM: Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria study; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ONTARGET: ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; RR: riesgo relativo.

conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes hipertensos controlados, y en los casos individualmente definidos se debe seguir estrechamente la función renal y las concentraciones sanguíneas de potasio⁵. Recientemente, y como consecuencia de los resultados del estudio ALTITUDE, se ha contraindicado el bloqueo intenso o dual del SRAA conjuntamente con aliskiren e enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada-grave³.

Los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con los de estudios previos realizados en poblaciones más heterogéneas⁶. Sin embargo, nuestros análisis presentan limitaciones por la variable calidad de la información empleada, el reducido número de estudios identificados en población diabética —en algunos casos, con un tamaño muestral escaso—, lo cual impidió diferenciar entre tratamientos más allá de la combinación en dos amplios grupos (bloqueo dual de SRAA frente a monoterapia).

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.010>.

Ferrán Catalá-López^{a,b,*} y Diego Macías Saint-Gerons^a

^aDivisión de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

^bCentro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: ferran_catala@hotmail.com (F. Catalá-López).

On-line el 19 de febrero de 2013

BIBLIOGRAFÍA

1. Giner Galbañ V, Redón i Mas J, Coca A. Inhibición directa de la renina y enfermedad cardiovascular. Más allá de la hipertensión. Rev Esp Cardiol. 2011;11 Supl D:25–36.
2. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547–59.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): Nota informativa MUH (FV), 03/2012. Aliskireno (Rasilez[®], Riprazo[®], Rasilez HTC[®]): conclusiones de la re-evaluación del balance beneficio riesgo. Madrid, febrero de 2012 [citado 12 Jul 2012]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_03-2012.htm
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. Diabetes Care. 2012;35 Suppl. 1:S11–63.
5. Agencia Europea de Medicamentos: Ficha técnica de Micardis[®] (telmisartán)[citado 12 Jul 2012]: Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000209/WC500027641.pdf
6. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:42.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.010>