

Prevención de la diabetes mellitus en los pacientes con insuficiencia cardiaca

Vivencio Barrios, Alberto Calderón, Carlos Escobar, Blanca Blanco y Enrique Asín

Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Los pacientes que tienen diabetes mellitus tienen un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia cardiaca. Por otra parte, los pacientes con insuficiencia cardiaca que son diabéticos tienen peor pronóstico, con mayor mortalidad y mayores tasas de ingresos que los no diabéticos. Por tanto, prevenir la aparición de la diabetes mellitus puede ser un aspecto de una gran relevancia clínica en los sujetos con afección cardiaca en general, y especialmente en aquellos con insuficiencia cardiaca. No todos los fármacos cardiovasculares han demostrado los mismos efectos en el desarrollo futuro de la diabetes mellitus. Principalmente los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA-II) han mostrado un efecto beneficioso respecto de los diuréticos y los bloqueadores beta en la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus en los sujetos hipertensos. En pacientes con insuficiencia cardiaca, el estudio CHARM ha demostrado que un ARA-II (candesartán) puede reducir el riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes. Este hallazgo puede ser de gran interés clínico para el manejo de estos pacientes y, hasta la fecha, supone la única evidencia disponible de la capacidad de un ARA-II de reducir la tasa de aparición de diabetes en la insuficiencia cardiaca.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Diabetes mellitus. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Candesartán.*

Prevention of New-Onset Diabetes in Patients With Heart Failure

Patients with diabetes have an increased risk of heart failure. Moreover, patients with heart failure who are also diabetic have a worse prognosis, with higher mortality and hospital admission rates, than those who are not diabetic. Consequently, the prevention of new-onset diabetes could be of great clinical importance to patients with cardiac disease in general and to those with heart failure in particular. Cardiovascular drugs do not all have the same effect on the development of diabetes. In particular, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs) appear to be better than diuretics and beta-blockers in reducing the incidence of new-onset diabetes in hypertensive patients. The CHARM study demonstrated that an ARB (candesartan) could reduce the risk of new-onset diabetes in patients with heart failure. This study's findings could be very important for the clinical management of these patients. To date, the study provides the only evidence that ARBs have the potential to reduce the incidence of new-onset diabetes in heart failure.

Key words: *Heart failure. Diabetes mellitus. Angiotensin-receptor blockers. Candesartan.*

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que no sólo está experimentando un aumento progresivo de su incidencia en las últimas décadas, sino que presenta una tendencia a seguir aumentando de forma exponencial en los próximos años, para convertirse en una epidemia del siglo XXI en el mundo occidental. La prevalencia de DM

en España se sitúa entre un 12% para varones y un 8% para mujeres, según un reciente metaanálisis que ha analizado la situación de los distintos factores de riesgo de la población española¹.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de morbimortalidad en el paciente diabético^{2,3}. En concreto, los diabéticos presentan un riesgo de mortalidad cardiovascular de 2 a 3 veces superior en varones y de 3 a 5 veces superior en mujeres que el de los sujetos sin DM^{4,5}; la cardiopatía isquémica es la afectación más frecuente^{6,7}. Por otra parte, los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), lo que empeora notablemente su pronóstico. El riesgo de ICC ajustado por la edad en los pacientes diabéticos es 5,1 veces superior en mujeres

Correspondencia: Dr. V. Barrios Alonso.
Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km. 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: vbarrios@meditex.es; vbarrios.hrc@salud.madrid.org

y 2,4 en varones⁸. Incluso se ha descrito que los sujetos con resistencia a la insulina que aún no son diabéticos tienen ya un riesgo aumentado de desarrollar ICC⁹. Además, todo ello se agrava con la frecuente asociación de DM con otros factores de riesgo cardiovascular. Entre ellos, la hipertensión arterial es el más relevante, y como la hipertensión y la cardiopatía isquémica son las causas principales de la ICC, parece evidente que la DM guarda una estrecha relación con la ICC^{10,11}. Además, conviene recordar la dificultad de lograr un control adecuado de la presión arterial en los diabéticos hipertensos¹²⁻¹⁴, lo que favorece aún más la aparición de ICC en estos pacientes.

DIABETES E INSUFICIENCIA CARDIACA: UNA COMBINACIÓN DE MUY ALTO RIESGO

La ICC es una entidad clínica con una elevada morbimortalidad, que supera incluso la de la mayoría de las neoplasias; pero esta letalidad es aún mucho mayor en los pacientes diabéticos. En un metaanálisis procedente de los estudios SAVE, AIRE, TRACE y SOLVD, donde se incluyó a casi 13.000 pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio, con o sin síntomas de ICC, la mortalidad en los diabéticos fue del 36,4 frente al 24,7% en los no diabéticos¹⁵. Este riesgo aumentado se relaciona probablemente con múltiples factores, entre los que cabe destacar la mayor gravedad de la enfermedad coronaria en los diabéticos, la mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, la obesidad, el síndrome metabólico y, en algunos casos, incluso el desarrollo de una miocardiopatía diabética^{6,16} (fig. 1).

Como ya se ha comentado, la presencia de diabetes se asocia a un peor pronóstico en los pacientes con ICC y/o disfunción ventricular izquierda postinfarto, pero no sólo los diabéticos con infarto presentan una menor supervivencia que los no diabéticos, sino que aquellos en

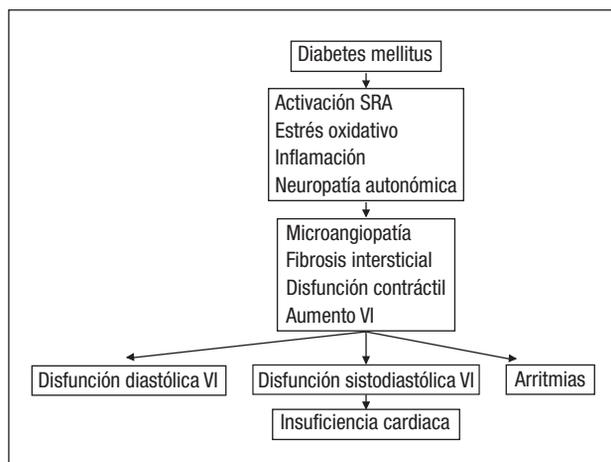


Fig. 1. Etiopatogenia de la miocardiopatía diabética. SRA. sistema renina-angiotensina.; VI: ventrículo izquierdo.

los que se establece por vez primera el diagnóstico de diabetes tras un infarto presentan una mortalidad similar a los que ya eran diabéticos previamente¹⁷ (fig. 2). Estos hallazgos concuerdan con los publicados por Verdecchia et al¹⁸ en población hipertensa, en los que se demostró que los hipertensos que desarrollaban DM durante el seguimiento presentaban una tasa de eventos cardiovasculares similar a la de aquellos que eran diabéticos desde el inicio.

En consecuencia, teniendo en cuenta las implicaciones tan desfavorables de la DM cuando se asocia a una entidad de por sí tan grave como es la ICC, la mejor estrategia parece, sin duda, la prevención primaria. Cualquier paciente con ICC que presente factores de riesgo para el desarrollo futuro de DM (tabla 1) debería ser tra-

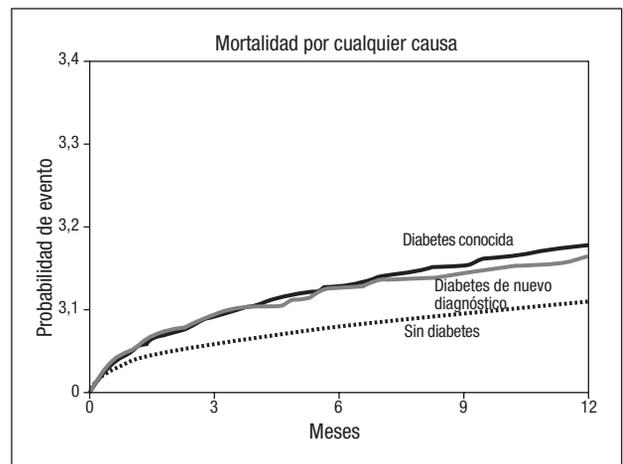


Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad total en pacientes del estudio VALIANT, que incluyó a sujetos con infarto agudo de miocardio complicado con insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda. No hubo diferencias significativas en las curvas de supervivencia a un año de seguimiento al comparar los pacientes con diabetes ya diagnosticada con los pacientes con diabetes de nuevo diagnóstico ($p = 0,43$). En cambio, sí hubo diferencias significativas al comparar estos dos grupos de pacientes con los que no desarrollaron diabetes, ya que presentaron una mayor mortalidad ($p = 0,001$). Modificado de Aguilar et al¹⁷.

TABLA 1. Factores de riesgo para la aparición de diabetes. Adaptado de Abuissa et al²⁰

- Edad > 45 años
- Sobrepeso (IMC > 25 kg/m²)
- Familiares de primer grado con diabetes mellitus
- Miembro de población étnica de alto riesgo (afroamericana, latina, nativa americana, asiático-americana, de las islas del Pacífico)
- Glucosa anormal en ayunas o intolerancia a la glucosa
- Historia de diabetes gestacional o hijo con sobrepeso al nacer
- Hipertensión (> 140/90 mmHg)
- cHDL < 35 mg/dl o triglicéridos > 250 mg/dl
- Síndrome de ovario poliquístico
- Historia de enfermedad vascular

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

tado de forma enérgica con el objetivo de intentar prevenir la aparición de DM, sobre todo los pacientes con glucemia basal elevada o con un índice de masa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$ ^(19,20). Por otra parte, una vez que el sujeto ha desarrollado DM, se deben establecer unos objetivos estrictos de control global de los diferentes factores de riesgo para mejorar en lo posible el pronóstico (tabla 2).

EFEECTO DE LOS FÁRMACOS EN LA APARICIÓN DE DIABETES EN AFECCIÓN CARDIOVASCULAR

Es importante reseñar una serie de matizaciones sobre la relación entre ICC y DM. En primer lugar, la información de que disponemos en la actualidad acerca de la prevención primaria de DM específicamente en pacientes con ICC es escasa. La mayor parte de la información disponible proviene de estudios realizados en población hipertensa, de modo que los datos relacionados con la ICC proceden de análisis *post hoc* o de subgrupos, con las limitaciones que ello implica. Asimismo, también son escasos los datos específicos sobre el tratamiento óptimo de la ICC en los pacientes con DM, por lo que las conclusiones se deben extrapolar a partir de los resultados en los subgrupos de diabéticos. Finalmente, hasta la fecha, la mayoría de los ensayos en ICC se han realizado en enfermos con disfunción sistólica, lo que hace que se dispongan de pocos datos sobre los pacientes con fracción de eyección conservada, entidad frecuente en la población diabética²¹.

Probablemente, la estrategia más rentable para prevenir la aparición de DM tipo 2 es adelgazar y hacer ejercicio físico, pero si el paciente requiere tratamiento farmacológico por cualquier situación clínica lo más deseable sería poder utilizar fármacos que tengan un buen perfil metabólico y, si es posible, que sean capaces de prevenir el desarrollo de DM. Varios estudios han analizado la importancia de los diferentes fármacos cardiovasculares en el desarrollo de diabetes. Como ya hemos comentado, si bien algunos de estos estudios incluyeron directamente a pacientes con ICC, la mayoría se ha realizado en pacientes hipertensos^{20,22}. En la tabla 3 se resumen los estudios más relevantes sobre el efecto de los

TABLA 2. Objetivos que deben cumplirse en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Adaptado de American Diabetes Association²

Glucemia plasmática preprandial: 90-130 mg/dl
Glucemia posprandial: < 180 mg/dl
HbA _{1c} < 7%
Presión arterial < 130/80 mmHg
cLDL < 100 mg/dl
cHDL > 40 mg/dl
Triglicéridos < 150 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

TABLA 3. Reducción en la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 con distintos tratamientos. Adaptado de Abuissa et al²⁰ y Messerli et al²²

Acronimo	Fármacos	RRR nuevos casos de diabetes mellitus (%)
CAPPP	IECA frente a convencional	-14
STOP-2	IECA frente a convencional	-4 (NS)
ALLHAT	IECA frente a diurético	-40 ^a /-30 ^b
HOPE	IECA frente a placebo	-34
ANBP-2	IECA frente a diurético	-34
STOP-2	BCC frente a convencional	-2 (NS)
INSIGHT	BCC frente a diurético	-23
ALLHAT	BCC frente a diurético	-25 ^a /-15 ^b
INVEST	BCC frente a bloqueador beta	-15
NORDIL	BCC frente a convencional	-13 (NS)
PEACE ^c	BCC frente a placebo	-17 ^c
LIFE	ARA-II frente a bloqueador beta	-25
SCOPE	ARA-II frente a convencional	-20 (NS)
CHARM Global ^d	ARA-II frente a placebo	-22 ^d
VALUE	ARA-II frente a BCC	-23

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; BCC: bloqueador de los canales del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

^aEfecto a 2 años. ^bEfecto a 4 años. ^cPacientes con cardiopatía isquémica. ^dPacientes con insuficiencia cardíaca.

diferentes fármacos antihipertensivos en la aparición de nuevos casos de DM tipo 2. Los bloqueadores beta son actualmente una herramienta fundamental en el tratamiento de los pacientes con ICC, pues se ha demostrado que producen un aumento en la supervivencia y una menor tasa de ingresos hospitalarios de causa cardiovascular. En algunos estudios se ha demostrado que los pacientes que más se benefician del tratamiento con bloqueadores beta en la ICC son precisamente los pacientes diabéticos. En el estudio MOCHA se observó que la mayor reducción de mortalidad con carvedilol se producía en el grupo de diabéticos, un 30% frente a un 6% a los 6 meses de seguimiento²³. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado que la utilización de bloqueadores beta aumenta el riesgo de desarrollar DM en los sujetos hipertensos hasta en un 28%²⁴. En consecuencia, a pesar del incuestionable beneficio que aportan los bloqueadores beta respecto de la morbimortalidad en la ICC, es preciso tener presente el posible aumento del riesgo de aparición de DM con estos fármacos²⁵. No obstante, no todos los bloqueadores beta son iguales y no todos tienen el mismo efecto en la resistencia a la insulina y la diabetes. En el estudio GEMINI en que se compararon 2 bloqueadores beta, carvedilol y metoprolol, en pacientes hipertensos diabéticos, el tratamiento con carvedilol (bloqueador beta con actividad bloqueadora alfa y propiedades antioxidantes) se asoció a un mejor perfil metabólico que con metoprolol, y mostró mejores valores de hemoglobina glucosilada y una mejoría significativa de la resistencia a la insulina medida por el índice HOMA²⁶. Por otra parte, en el estudio COMET,

que comparó también los efectos de carvedilol y metoprolol en pacientes con ICC, en los sujetos tratados con carvedilol se observó una reducción del 22% del riesgo de aparición de nuevos casos de DM frente a metoprolol en 4,8 años²⁷.

En diferentes estudios de hipertensión los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) han demostrado un efecto neutro o ligeramente positivo en el desarrollo de DM. Así, en el estudio INSIGHT se comparó nifedipino GITS con una combinación de diuréticos (coamilofide), y se encontró una reducción en el desarrollo de diabetes del 23% con la dihidropiridina²⁸. En otros estudios como NORDIL, INVEST, STOP-2 o ALLHAT se ha demostrado también que el tratamiento con otros BCC, como diltiazem, verapamil o amlodipino en pacientes hipertensos reduce el riesgo de aparición de DM en comparación con el tratamiento convencional basado en diuréticos y bloqueadores beta²⁹⁻³².

Efectos del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Numerosos estudios han demostrado que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los pacientes con ICC aumenta la supervivencia y disminuye la morbilidad cardiovascular. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) fueron los primeros fármacos que demostraron un efecto beneficioso en la supervivencia de los pacientes con ICC³³. Subanálisis de diversos estudios demostraron que este beneficio también se producía en enfermos diabéticos. Así, en un subestudio del SOLVD se demostró que, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, los IECA fueron capaces de aumentar la supervivencia y disminuir la tasa de ingresos hospitalarios³⁴. Datos procedentes de un metaanálisis muestran que los IECA tienen un efecto beneficioso mayor en sujetos diabéticos con ICC que en los pacientes sin DM (36 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados con IECA en no diabéticos frente a 48 por cada 1.000 tratados en diabéticos)¹⁵. En el estudio HOPE y en el subestudio MICRO-HOPE, donde se incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular, principalmente pacientes con cardiopatía isquémica, los IECA también han demostrado un efecto muy beneficioso en los sujetos diabéticos³⁵.

Varios estudios han demostrado que la incidencia de DM es más baja en los pacientes tratados con IECA que en el grupo tratado con terapia convencional. Así, en el estudio CAPPP, los pacientes de la rama de captopril presentaron menor riesgo relativo (RR) de desarrollar diabetes en comparación con diuréticos o bloqueadores beta (RR = 0,86; p = 0,039)³⁶. También en el estudio HOPE se demostró que el tratamiento con un IECA (ramipril) era capaz de reducir significativamente el riesgo de aparición de DM frente a placebo³⁷. De la misma manera, en el estudio PEACE realizado en pacientes con

cardiopatía isquémica, otro IECA (trandolapril) también redujo la incidencia de DM de nuevo diagnóstico³⁸. Resultados similares se han encontrado en otros estudios que compararon el efecto de IECA en enfermos hipertensos con la terapia convencional^{31,32,39}.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) han demostrado en diferentes estudios prospectivos mejorar la supervivencia y la morbilidad de los pacientes con patología cardiovascular^{40,41}. Su mecanismo de acción sobre el SRAA confiere ventajas fisiopatológicas respecto del bloqueo producido por los IECA. Los ARA-II, al bloquear de forma selectiva los receptores AT₁, inhiben los efectos deletéreos de la angiotensina II, independientemente de dónde se haya sintetizado ésta. Adicionalmente, este bloqueo permite que la angiotensina II se pueda unir a los receptores AT₂, lo que puede añadir un efecto potencialmente beneficioso⁴². En qué medida estos mecanismos intervienen en la prevención de DM y el potencial impacto de este efecto en la morbimortalidad cardiovascular siguen siendo un motivo de debate. La prevención de DM por medio de ARA-II se estudió también inicialmente en población hipertensa, específicamente en pacientes sin ICC. En el estudio LIFE, donde se incluyó a pacientes con hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica sin ICC, se observó que la incidencia de DM en la rama del losartán fue significativamente menor que en la rama del atenolol⁴³. Sin embargo, este resultado puede suscitar la duda de si el beneficio observado se debe al efecto protector de losartán, al efecto negativo en el metabolismo hidrocarbonado de atenolol o a ambos. Resultados similares se publicaron en el estudio ALPINE, donde el tratamiento basado en candesartán, con la asociación eventual de felodipino, obtuvo una reducción muy significativa en la aparición de nuevos casos de DM en comparación con el tratamiento basado en hidroclorotiazida con la posible asociación de atenolol⁴⁴. Aunque los resultados observados en este estudio fueron impresionantes, hay que tener presente que su duración fue sólo de 12 meses y que no fue posible atribuir el beneficio exclusivamente al ARA-II. Aunque evidencias semejantes, si bien menos llamativas, se demostraron también con candesartán en el estudio SCOPE^{45,46}, la duda sobre el beneficio real de los ARA-II seguía vigente. ¿Se trataba de un efecto protector de los ARA-II o sólo del efecto negativo de los fármacos comparadores?

Este interrogante ha sido resuelto, al menos parcialmente, por el estudio VALUE. En este estudio se incluyó a pacientes de alto riesgo cardiovascular pero, al igual que en otros estudios, no específicamente con ICC⁴⁷. VALUE fue probablemente el primer estudio que permitió conocer el efecto real de los ARA-II en la prevención de DM, ya que comparó valsartán con un fármaco de efecto neutro o ligeramente positivo en el metabolismo hidrocarbonado como es el amlodipino. Aunque desde el punto de vista de la morbimortalidad global no se encontraron diferencias entre am-

bos grupos, el valsartán mostró una reducción significativa del 23% en la aparición de nuevos casos de DM en comparación con amlodipino⁴⁸. Si bien existían datos relevantes del beneficio de los ARA-II en la prevención de la DM en hipertensos, fundamentalmente de alto riesgo, faltaba la evidencia sobre sus efectos en la población con ICC.

La respuesta a esta duda ha sido contestada recientemente en detalle con la publicación de un subanálisis del estudio CHARM donde se analizó específicamente el efecto del tratamiento con candesartán o con placebo sobre la incidencia de la DM de nuevo diagnóstico en ICC⁴⁹. Como es conocido, el programa CHARM incluyó a pacientes con ICC sintomática y está compuesto por 3 estudios paralelos: CHARM Añadido, que analizó pacientes con ICC y fracción de eyección (FE) $\leq 40\%$ ya tratados con IECA; CHARM Alternativo donde se incluyó a pacientes con FE $\leq 40\%$ e intolerantes a IECA; y finalmente CHARM Preservado, en pacientes con ICC y función sistólica conservada, FE $> 40\%$ ⁵⁰⁻⁵². Se aleatorizó a todos los pacientes incluidos en los estudios a un ARA-II (candesartán) o a placebo. Un aspecto relevante y de enorme interés es que el análisis de la aparición de DM en CHARM, a diferencia de lo ocurrido en algunos estudios previos donde se realizó de forma retrospectiva, constituía uno de los objetivos secundarios del ensayo clínico y, por tanto, estaba previsto dentro de la estrategia de análisis del estudio. Se especificaron 2 objetivos para el análisis: la incidencia de nuevos casos de DM y el objetivo combinado de nuevos casos de DM y muerte. Del total de pacientes del programa CHARM, se incluyó a 5.436 con ICC sin DM en el momento de la aleatorización, que tuvieron un seguimiento medio de 2 a 4 años. El registro de nuevos casos de DM se realizó para todos los pacientes al finalizar el estudio y se consideraron los criterios diagnósticos establecidos en las guías de la asociación americana de diabetes (ADA) del 2003. Para el conjunto de los 3 estudios, se encontró una incidencia de DM menor en el grupo de candesartán que en el de placebo, el 6 frente al 7,4%, con un RR de 0,78 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,64-0,96; $p = 0,020$). Para el objetivo combinado de muerte o diabetes, el resultado también fue favorable para el ARA-II, con un RR de 0,86 (IC del 95%, 0,78-0,95; $p = 0,004$). Analizando por separado los diferentes estudios, se encontró que el efecto fue más marcado en el CHARM Preservado, RR = 0,60 (IC del 95%, 0,41-0,86; $p = 0,005$) y menor en el CHARM Añadido, RR = 0,98 (IC del 95%, 0,70-1,35) (fig. 3). Estas diferencias probablemente se deben al efecto beneficioso del bloqueo del SRAA en la incidencia de DM. De manera que en los pacientes del CHARM Añadido, el beneficio de candesartán en la incidencia de aparición de DM podría, al menos parcialmente, verse diluido por el efecto beneficioso causado por el tratamiento concomitante con IECA. Analizando por subgrupos, el beneficio de candesartán se mantuvo independientemente de

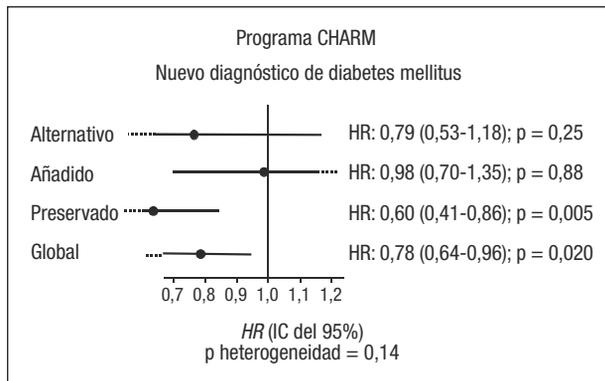


Fig. 3. Incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus en los estudios que componen el programa CHARM. Modificada de Yusuf et al⁴⁹. HR: hazard ratio.

la clase funcional de ICC según la NYHA (II y III). Un aspecto que podría inducir a la sospecha de introducir un cierto sesgo en los resultados, sería la posible influencia de la mayor tasa de hospitalización en la rama de placebo frente a candesartán que podría suponer un examen más exhaustivo y, por tanto, un diagnóstico más frecuente de DM. Sin embargo, la incidencia de DM en la rama de candesartán fue independiente de la tasa de hospitalizaciones⁴⁹. En resumen, podemos decir que el CHARM es el único estudio hasta la fecha que ha puesto de manifiesto que los ARA-II, en concreto el candesartán, pueden prevenir la aparición de DM en los pacientes con ICC, y de forma más intensa en aquéllos con función sistólica conservada.

Parece, por tanto, que la inhibición del SRAA es una de las principales alternativas para la prevención primaria de la DM tanto en la población hipertensa como para la población con ICC. En el metaanálisis realizado por Opie y Shall⁵³, que incluyó a 58.010 pacientes, demostró que los IECA y los ARA-II, así como los BCC, disminuyen la aparición de nuevos casos de DM en comparación con la terapia convencional con diuréticos y bloqueadores beta (el 20% IECA y ARA-II; el 16% BCC). El número necesario de pacientes a tratar con los nuevos fármacos en comparación con la terapia convencional durante 4 años de tratamiento antihipertensivo para evitar un caso de DM es de 60-70⁵³. Los mecanismos por los cuales el bloqueo del SRAA previene la aparición de DM distan mucho aún de estar bien definidos. Por un lado, la mejoría en la sensibilidad a la insulina motivada por aumento de las quininas endógenas (IECA) y por la vasodilatación periférica, con el consiguiente aumento del flujo al tejido músculo esquelético puede ser uno de ellos. Además, el bloqueo de la angiotensina II favorece la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros, auténticos reservorios de la materia grasa. Como consecuencia, disminuye el depósito de grasa en tejidos como el hígado, el páncreas o el músculo esquelético con el consiguiente beneficio sobre la resistencia a la insulina⁵⁴. Por otra

parte, la inhibición del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II aumenta el flujo en los islotes pancreáticos y puede incrementar la liberación de insulina por las células beta⁵⁵.

Si bien se reconoce el efecto beneficioso del bloqueo del SRAA en la prevención de la DM, no existe, hasta el momento, evidencia científica suficiente sobre si alguna de las 2 alternativas de bloqueo del SRAA (IECA o ARA-II) es superior. En otro metaanálisis recientemente publicado, donde se analiza a 66.608 pacientes, el RR para la incidencia de DM fue inferior, aunque no sin diferencias significativas entre en el grupo de ARA-II y el de IECA: 0,76 (IC del 95%, 0,70-0,82) y 0,79 (IC del 95%, 0,71-0,89), respectivamente⁵⁶. En cualquier caso, probablemente el beneficio del bloqueo del SRAA es superior al estimado en el citado metaanálisis, si tenemos en cuenta que con frecuencia se utilizaron IECA o ARA-II en los grupos control y que en los grupos de tratamiento activo el cumplimiento no alcanzó el 100%. Queda aún por resolver si una intervención doble sobre el SRAA sería más eficaz en la prevención primaria de la DM que el bloqueo por separado. Probablemente, la respuesta se obtenga dentro de 2 años cuando finalice el estudio ONTARGET, donde, entre los objetivos secundarios, se analizará si la combinación de un ARA-II (telmisartán) y un IECA (ramipril) es más eficaz que ambos fármacos por separado para reducir el riesgo de aparición de DM.

Teniendo en cuenta las graves implicaciones de la asociación de DM e ICC, otros fármacos, además de los antihipertensivos, han demostrado efectos beneficiosos para reducir la incidencia de nuevos casos de DM. Concretamente la metformina, la acarbosa y las tiazolidindionas muestran un RR de 0,69, 0,75 y 0,45, respectivamente⁵⁷⁻⁵⁹. No existe evidencia inequívoca de los beneficios de las estatinas en la prevención primaria de DM. Mientras la pravastatina demostró un efecto beneficioso en el WOSCOPS, no ocurrió lo mismo en el LIPID, tampoco la simvastatina (HPS) y la atorvastatina (ASCOT-LLA) tuvieron un efecto positivo⁶⁰. La duda puede quedar despejada próximamente cuando se conozcan los resultados del estudio CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure), donde, entre los objetivos secundarios, se analizará la incidencia de DM en el grupo de rosuvastatina frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología isquémica y FE < 40%⁶¹.

En resumen, cada vez son más las alternativas terapéuticas de que disponemos para prevenir la DM, no sólo en la hipertensión o cardiopatía isquémica, sino también en los pacientes con ICC; aunque es cierto también que queda un largo campo de investigación por desarrollar. Sin embargo, la evidencia actual muestra que el bloqueo del SRAA es una piedra angular en este terreno, y concretamente los ARA-II (candesartán) se han demostrado específicamente eficaces en los pacientes con ICC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
2. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4-36.
3. Barrios V, Campuzano R, Guzmán G. Diabetes y corazón. *Hipertensión*. 2002;19:28-39.
4. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
5. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen DA, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care*. 1993;16:996-1003.
6. Barrios V. Enfermedad cardiovascular y diabetes. En: Alpízar M, editor. *Guía para el manejo integral del paciente diabético*. México DF: Manual Moderno; 2001. p. 83-104.
7. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*. 1999;281:1291-7.
8. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29-34.
9. Ingelsson E, Sundström J, Årnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294:334-41.
10. González-Juanatey JR, Alegría E, García Acuña JM, González I, Lozano JV. Impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:686-91.
11. Barrios V, Peña G, González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, et al. Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en las consultas de atención primaria y de cardiología en España. *Rev Clin Esp*. 2003;203:334-42.
12. Duggirala MK, Cuddihy RM, Cuddihy MT, Naessens JM, Cha SS, Mandrekar JN, et al. Predictors of blood pressure control in patients with diabetes and hypertension seen in primary care clinics. *Am J Hypertens*. 2005;18:833-8.
13. Álvarez-Sala LS, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banezas JR, et al. Estudio PREVENCAT: Control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:406-10.
14. Barrios V, Tomás JP, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, et al. Efectividad antihipertensiva y tolerabilidad de lercanidipino en diabéticos, en pacientes con hipertensión sistólica aislada y en ancianos. Análisis de subgrupos del estudio ELYPSE. *Hipertensión*. 2003;20:347-53.
15. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer MA, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
16. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodelling in hypertensive patients. *AM J Hypertens*. 2005;7:221-8.
17. Aguilar D, Salomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, Mc Murray JJ, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Val-sartan in acute myocardial infarction (VALIANT) Trial. *Circulation*. 2004;110:1572-8.
18. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
19. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20:1879-86.
20. Abuissa H, Bell DSH, O'Keefe Jr JH. Strategies to prevent type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1107-14.
21. Barrios V, Ruilope LM. Hypertension with left ventricular hypertrophy/diastolic dysfunction. En: Sleight P, Bakris G, Mancia G,

- Messerli F, Opie L, editors. Clinical cases in hypertension. Specific treatment strategies (Volume two). Richmond upon Thames (Reino Unido): PAN Communications; 2000. p. 16-22.
22. Messerli FH, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens.* 2004;22:1845-7.
 23. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;94:2807-16.
 24. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *N Engl J Med.* 2000;342:905-12.
 25. Ruilope LM, Barrios V. Pharmacologic treatment. Section 3: CK Francis, GYJ Lip. Hypertensive Heart Disease. En: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Cardiology.* Londres: Mosby; 2001; p. 8.1-8.8.
 26. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292:2227-36.
 27. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al; for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 362:7-13.
 28. Mancia G, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension.* 2003;41:431-6.
 29. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet.* 2000;356:359-65.
 30. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al; for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-16.
 31. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al; for the STOP-Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354: 1751-6.
 32. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288:2981-97.
 33. Barrios V, Ortega J. ACE inhibitors in the treatment of heart failure [letter]. *Heart Failure.* 1999;7:2-5.
 34. Shindler DM, Kostis JF, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction trials and registry. *Am J Cardiol.* 1996;77:1017-20.
 35. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE and micro-HOPE study. *Lancet.* 2000;355:253-9.
 36. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklasson A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353:611-6.
 37. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfebuttel BH, et al; for the HOPE Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286:1882-5.
 38. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2004;351:2058-68.
 39. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al; for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348:583-92.
 40. Barrios V, Tomás JP, Calderón A, Escobar C. Papel de los ARA-II en el tratamiento de la hipertensión arterial. De la evidencia a la práctica clínica. *Clin Invest Arterioscl.* 2005;17:S70-82.
 41. Barrios V, Campuzano R. Utilidad de los ARA-II en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp.* 2003;203:28-32.
 42. Ruilope LM, Barrios V, Volpe M. Renal implications of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade in heart failure. *J Hypertens.* 2000;18:1545-61.
 43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
 44. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003;21:1563-74.
 45. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003;21:875-86.
 46. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens.* 2004;22:1605-12.
 47. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S, et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation. *Blood Press.* 2001;10:83-91.
 48. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
 49. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; on behalf of the Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM) Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation.* 2005;112:48-53.
 50. McMurray JJ, Ostegren J, Swedberg K, Granberg CB, Held P, Michelson EL, et al, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
 51. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003; 362: 772-76.
 52. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.
 53. Opie L, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens.* 2004;22:1453-8.

54. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension*. 2002;40:609-11.
55. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin and endocrine pancreas: effect on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia*. 1998;41:127-33.
56. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman C. The impact of ACE inhibitors or Angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2261-6.
57. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
58. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
59. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin-resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51: 2796-803.
60. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736-44.
61. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, Mc Murray JV, et al; on behalf of the CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1059-69.