

Temas de actualidad en hipertensión arterial y diabetes

Pilar Mazón Ramos^a, Vicente Bertomeu Martínez^b, Juan Quiles Granado^b
y José R. González Juanatey^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. Alicante. España.

En este artículo revisaremos algunas de las principales novedades en el campo de la hipertensión arterial y la diabetes del año 2007, en el que lo más relevante ha sido la publicación de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, asumidas por nuestra Sociedad, en ambas enfermedades.

Por otro lado, estamos asistiendo a una reciente e importante polémica respecto al tratamiento de la diabetes con rosiglitazona y su efecto en las complicaciones cardiovasculares, que analizaremos a partir de las pruebas científicas disponibles hasta el momento.

Finalmente, revisaremos los resultados del último gran ensayo clínico publicado sobre la prevención de complicaciones vasculares en diabéticos, precisamente mediante una estrategia antihipertensiva.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Diabetes. Guías de práctica clínica. Rosiglitazona. Estudio ADVANCE.

Advances in Hypertension and Diabetes in 2007

This article contains a review of some of the main developments reported in 2007 on the topics of hypertension and diabetes. The most important was the publication of the European Society of Cardiology's clinical practice guidelines on the two conditions, both of which have been adopted by the Spanish Society of Cardiology. Elsewhere, we have recently been witnessing crucial debates on the use of rosiglitazone for the treatment of diabetes and on the drug's effect on cardiovascular outcomes. The evidence available up to the present time is assessed. Finally, we will review the results of the most recent large clinical trial on the prevention of vascular complications in diabetics, which employed an antihypertensive approach.

Key words: Hypertension. Diabetes. Clinical practice guidelines. Rosiglitazone. ADVANCE trial.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es, en todo el mundo, la primera causa de muerte debido, fundamentalmente, a su elevada prevalencia en la población como factor de riesgo cardiovascular¹. Dada su importancia, en el año 2003, las sociedades europeas de Cardiología e Hipertensión publicaron unas guías sobre el diagnóstico y el tratamiento de la HTA² en las que adaptaron la práctica al ámbito de los países europeos. La aparición de nuevas e importantes pruebas científicas desde entonces ha llevado a las sociedades a revisar y actuali-

zar sus recomendaciones³. Igualmente, la American Heart Association ha publicado este año un documento de consenso en el actualiza el tratamiento de la HTA en la prevención y en el tratamiento de la enfermedad coronaria⁴. También este año se han publicado las primeras guías conjuntas de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea para el estudio de la diabetes, sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, que eran realmente necesarias, pues asistimos a un alarmante aumento de la prevalencia de diabetes en todo el mundo y es imprescindible que todos los profesionales implicados en la asistencia a estos pacientes dispongamos de directrices uniformes, contrastadas y actualizadas.

El objetivo de la primera parte de este documento es revisar las principales novedades que ofrecen estas guías.

Correspondencia: Dra. P. Mazón Ramos.
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario.
Travesía A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: pilarmazon@yahoo.es

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
 DM: diabetes mellitus.
 Hb_{A1c}: hemoglobina glucosilada.
 HTA: hipertensión arterial.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 PA: presión arterial.

GUÍA DE 2007 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL³

Las guías europeas entienden la HTA como un continuo en el que los puntos de corte para definirla son arbitrarios, por lo que, al igual que hicieron en el año 2003, la clasificación y las recomendaciones terapéuticas no se realizan sobre la base de cifras de presión arterial (PA), sino en función del grado de riesgo cardiovascular global, determinado tanto por las cifras de presión arterial como por los factores de riesgo adicionales, la presencia de lesiones de órgano diana y la enfermedad cardiovascular. Respecto a las definiciones, se mantienen los términos de 2003 y no se contempla el término prehipertensión para definir las cifras de presión arterial sistólica (PAS) en 120-129 mmHg, las de presión arterial diastólica (PAD) en 80-89 mmHg, a diferencia de las guías americanas, que mantienen este término en su revisión de este año. La justificación se realiza sobre la base de 3 argumentos: *a*) pese a que en el estudio de Framingham se encontró una mayor aparición de HTA en los sujetos que presentaban una PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg) respecto a los que tenían PA normal (120-129/80-84 mmHg), no parece conveniente agrupar estos 2 grupos en una única categoría; *b*) el diagnóstico puede generar ansiedad por incluir en su nombre el término hipertensión, lo que provoca consultas innecesarias, y *c*) la intervención terapéutica en este grupo de pacientes se limita a medidas higiénico-dietéticas que no se diferencian de las aplicables a la población general.

Las primeras novedades de las guías aparecen en la valoración del riesgo cardiovascular global, donde por primera vez se incluye el síndrome metabólico, entidad que con mucha frecuencia se asocia con la HTA y que aumenta el riesgo cardiovascular de manera equiparable a la diabetes. Otros de los factores de riesgo que se consideran por primera vez en las guías de 2007 son la presión de pulso, la glucemia basal alterada (100-125 mg/dl) y/o un test de sobrecarga oral de glucosa alterado. Además, se especifican unos valores superiores de colesterol total de 190 mg/dl, de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 115 mg/dl o de colesterol unido a lipoproteínas de alta

densidad (cHDL) en varones < 40 mg/dl o en mujeres < 46 mg/dl, o de triglicéridos > 150 mg/dl.

Además, se hace especial hincapié en la detección de lesión de órgano diana, especialmente subclínica, como método para detectar a los pacientes de alto riesgo. Se recomienda buscar de forma sistemática cualquier afectación orgánica mediante la realización de electrocardiograma (ECG) o ecocardiograma (búsqueda de hipertrofia ventricular izquierda), aclaramiento de creatinina y microalbuminuria (detección de daño renal), y el estudio de la afectación de otros territorios vasculares mediante ecografía carotídea; como novedad se incluye el índice tobillo-brazo < 0,9 y la velocidad de onda de pulso > 12 m/s (carótida-femoral) como criterios de lesión de órgano diana. La definición de enfermedad clínica asociada no se ha modificado respecto a las guías de 2003.

Con todos estos datos se debe establecer el grado de riesgo del paciente. El esquema de riesgo se mantiene, y únicamente se añade una línea curva que enfatiza que la definición de HTA no depende sólo de las cifras de PA, de tal forma que, en pacientes de alto riesgo, los puntos de corte y los objetivos del tratamiento antihipertensivo son inferiores a los de sujetos de menor riesgo (fig. 1).

Respecto a la evaluación diagnóstica, hay pocas novedades, excepto en el apartado de pruebas complementarias, que se incrementan con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la afectación subclínica de órgano diana. Como novedad se incluye la estimación del aclaramiento de creatinina por medio de las fórmulas de Crockroft-Gault o MDRD abreviada, así como la determinación de microalbuminuria en orina, que pasan a ser medidas que deben obtenerse de forma sistemática. Además, como pruebas recomendadas se incluye el ultrasonido de carótidas, el índice tobillo-brazo, la medición de la velocidad de presión de pulso si está disponible, la realización de un test de sobrecarga oral de glucosa en los pacientes con glucosa en ayunas > 100 mg/dl, así como medición ambulatoria y domiciliaria de la PA.

Novedades terapéuticas

El objetivo primario del tratamiento consiste en alcanzar la mayor reducción en el riesgo cardiovascular a largo plazo. Para conseguir esto, y según las pruebas científicas obtenidas de los estudios realizados, la PA se debería reducir hasta < 140/90 mmHg, y en diabéticos o pacientes de alto o muy alto riesgo (enfermedad cardiovascular o renal establecida), hasta valores < 130/80 mmHg. Este último punto es novedoso, ya que hasta ahora el objetivo de 130/80 mmHg se establecía sólo para el paciente diabético, y el paciente con enfermedad cardiovascular o renal establecida no estaba claramente definido y, a pesar de ser sujetos de alto riesgo, el objetivo tensional era superior. Por otra par-

Presión arterial (mmHg)					
Otros factores de riesgo, LO o enfermedad	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HT grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HT grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HT grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto
1-2 factores de riesgos	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional bajo	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional muy alto
3 o más factores de riesgo, SM, LO o diabetes	Riesgo adicional moderado	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional alto	Riesgo adicional muy alto
Enfermedad cardiovascular o renal establecida	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto	Riesgo adicional muy alto

Fig. 1. Estratificación del riesgo cardiovascular en cuatro categorías. El riesgo bajo, moderado, alto y muy alto hace referencia al riesgo a 10 años de un episodio cardiovascular mortal o no mortal. El término «adicional» indica que en todas las categorías el riesgo es superior al medio. La línea curva a trazos indica la manera en la que puede variar la definición de la hipertensión en función del grado de riesgo cardiovascular total. CV: cardiovascular; HT: hipertensión; LO: lesión subclínica de órganos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

Tomada de Mancia et al³.

te, incluso con tratamiento combinado, conseguir los objetivos de presión es muy difícil, especialmente en ancianos, diabéticos y, en general, en pacientes con daño cardiovascular. Por ello, se recomienda que, para conseguir los objetivos terapéuticos, debe iniciarse el tratamiento antes de que se desarrolle daño orgánico.

Elección del fármaco antihipertensivo

Los principales efectos beneficiosos producidos por el tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la PA en sí. De hecho, en los estudios disponibles se reconoce que, para reducciones similares de la PA con distintas clases de fármacos, las diferencias en la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular son pequeñas, si bien algunos fármacos antihipertensivos pueden tener ciertos efectos beneficiosos en determinadas situaciones, con independencia de los valores de PA.

Hay 5 clases principales de fármacos antihipertensivos (diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] y bloqueadores beta) que son adecuados para el inicio y el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, solos o en combinación. Para la elección de un fármaco o combinación hay que tener en cuenta una serie de factores, como el efecto del fármaco

en los factores de riesgo cardiovascular del paciente (evitar los bloqueadores beta especialmente en combinación con tiazidas en pacientes con síndrome metabólico o alto riesgo de desarrollar diabetes), la presencia de lesión de órgano diana, la presencia de otros trastornos que puedan limitar el uso de clases específicas, las posibilidades de interacción farmacológica con otros tratamientos concomitantes y, finalmente, el coste de los fármacos. Además, para favorecer el cumplimiento terapéutico se deben elegir fármacos con una duración de la acción de 24 h con una sola administración diaria.

Hay situaciones específicas, fundamentalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, en las que se ha demostrado la superioridad de un grupo terapéutico determinado. Por eso, las guías han elaborado una tabla en la que se especifica cuáles son los grupos terapéuticos que se deben administrar en determinados escenarios clínicos concretos. Por otra parte, en otro apartado se detallan las indicaciones prioritarias de los diferentes grupos terapéuticos, así como sus limitaciones o contraindicaciones. Como se puede observar en la tabla 1, en la mayoría de indicaciones están presentes los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, seguidos por los antagonistas del calcio, reduciéndose la indicación de los bloqueadores beta al contexto de la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular.

TABLA 1. Tratamiento antihipertensivo. Fármacos preferidos según diferentes situaciones clínicas

Lesiones de órgano subclínicas	
Hipertrofia ventricular izquierda	IECA, ACa, ARA-II
Aterosclerosis sintomática	ACa, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA-II
Disfunción renal	IECA, ARA-II
Episodios clínicos	
Ictus previo	Cualquier antihipertensivo
Infarto de miocardio previo	Bloqueadores beta, IECA, ARA-II
Angina de pecho	Bloqueadores beta, ACa
Insuficiencia cardiaca	Diuréticos, bloqueadores beta, IECA, ARA-II, antialdosterónicos
Fibrilación auricular	ARA-II, IECA
Recurrente	Bloqueadores beta, ACa no dihidropiridínicos
Permanente	IECA, ARA-II, diuréticos del asa
Insuficiencia renal/proteinuria	ACa
Enfermedad arterial periférica	
Características clínicas	
HTA sistólica aislada (ancianos)	Diuréticos, ACa
Síndrome metabólico	IECA, ARA-II, ACa
Diabetes mellitus	IECA, ARA-II
Embarazo	ACa, metildopa, bloqueadores beta
Raza negra	Diuréticos, ACa

ACa: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Tomada de Mancia et al³.

Sea cual sea el fármaco utilizado, la monoterapia permite alcanzar los objetivos de PA tan sólo en un número limitado de pacientes hipertensos, por lo que, generalmente, es necesario el uso de más de un fármaco en la mayoría de los pacientes. Por tanto, la discusión de la elección del fármaco inicial es, en la mayoría de las ocasiones, estéril. La monoterapia podría ser el tratamiento inicial para una elevación leve de la presión con un riesgo cardiovascular total bajo o moderado, pero si la presión inicial está en los grados 2 o 3, o el riesgo cardiovascular es alto o muy alto, se recomienda iniciar el tratamiento con combinaciones.

Tratamiento de los factores de riesgo asociados

Dado que el objetivo principal del tratamiento es la reducción del riesgo cardiovascular global, un aspecto fundamental del tratamiento del paciente hipertenso es controlar el resto de factores de riesgo cardiovascular asociados. En todos los pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular asociada, diabetes mellitus o elevado riesgo cardiovascular, debe considerarse la conveniencia de un tratamiento con estatinas con el objetivo de reducir las cifras de colesterol total y cLDL a 175 y 100 mg/dl, respectivamente, y si es posible, lograr que sean inferiores. El tratamiento antiagregante en dosis bajas se recomienda para pacientes hipertensos con enfermedad cardiovascular o en los >

50 años con aumento moderado de la creatinina sérica o riesgo cardiovascular elevado. Para reducir al mínimo el riesgo de ictus hemorrágico, el tratamiento antiagregante debe iniciarse tras alcanzar un adecuado control de la PA. En los pacientes diabéticos es importante un buen control de la glucemia, con el objetivo de reducir la glucosa plasmática en ayunas a valores ≤ 108 mg/dl y la hemoglobina glucosilada a $< 6,5\%$.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA⁴

Se trata de un informe científico de la American Heart Association (grupos de investigación en hipertensión, de cardiología clínica y de epidemiología y prevención) que se enfocó en 3 áreas fundamentales:

- Epidemiología de la HTA y la enfermedad coronaria y los mecanismos que las unen.
- Prevención primaria de la enfermedad coronaria mediante el tratamiento de la hipertensión.
- Tratamiento de la hipertensión en adultos con enfermedad coronaria establecida y angina estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, con o sin elevación del segmento ST, o insuficiencia cardiaca de origen isquémico.

TABLA 2. Principales recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión arterial en la prevención y el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Situación clínica	Objetivo mmHg	Cambios estilo de vida	Indicación farmacológica específica	Comentarios
Prevención primaria (general)	< 140/90	Sí	Cualquier fármaco efectivo o combinación	Si PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 100 mmHg, iniciar con 2 fármacos
Prevención en alto riesgo	< 130/80	Sí	IECA-ARA-II	Si PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 100 mmHg, iniciar con 2 fármacos
Angina estable	< 130/80	Sí	Bloqueadores beta + IECA/ARA-II	Añadir ACa hidropiridínicos o tiazidas para objetivo. Si bloqueadores beta contraindicados, verapamilo o diltiazem
SCASEST	< 130/80	Sí	Bloqueadores beta + IECA/ARA-II	Añadir ACa hidropiridínicos o tiazidas para objetivo. Si bloqueadores beta contraindicados, verapamilo o diltiazem
IAMEST	< 130/80	Sí	Bloqueadores beta + IECA/ARA-II	Añadir ACa hidropiridínicos o tiazidas para objetivo. Si bloqueadores beta contraindicados, verapamilo o diltiazem
Disfunción VI	< 120/80	Sí	IECA/ARA-II + bloqueadores beta + antialdosterona o diuréticos asa + hidralz/nitratos	Contraindicados verapamilo, diltiazem, clonidina, monoxidina, bloqueadores alfa

ACa: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo. Modificada de Rosendorff et al⁴.

De la revisión exhaustiva de la guía destacamos algunos de sus aspectos relevantes, como el objetivo tensional, la curva en «J» y las recomendaciones terapéuticas en los diversos escenarios clínicos relacionados con la cardiopatía isquémica: prevención primaria y secundaria, síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardiaca.

Objetivo tensional

Se llegó a un consenso basándose en 3 líneas de evidencia: principios hemodinámicos básicos, ensayos clínicos y evidencia epidemiológica. Los datos procedentes de estudios cooperativos prospectivos, que demostraron una relación entre la PA y la mortalidad por cardiopatía isquémica, si bien no se pueden considerar predictivos de la evolución con el tratamiento, sí constituyen una importante evidencia para sentar los objetivos tensionales. Para la prevención primaria de enfermedad coronaria en pacientes hipertensos se recomienda realizar un tratamiento agresivo para alcanzar PA < 140/90 mmHg, o < 130/80 mmHg si hay otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, insuficiencia renal o *score* de riesgo de Framingham > 10%); el mismo objetivo (< 130/80 mmHg) se persigue si hay una enfermedad coronaria establecida.

En los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico, la recomendación de esta guía es bajar aún más la PA, considerando la posibilidad de conseguir < 120/80 mmHg.

Se debe ser muy cuidadoso en los pacientes con PAD elevada y evidencia de isquemia miocárdica, en los que la reducción de las cifras tensionales debe ser progresiva, con un seguimiento estrecho para evitar un

empeoramiento de la isquemia; es importante considerar que, en mayores de 80 años, la reducción de la PA se acompaña de una disminución del riesgo de ictus, pero no de los eventos coronarios en la misma magnitud. Un grupo de pacientes en el que no debe demorarse el control es el formado por sujetos con hipertensión severa que reciben tratamiento antiagregante o anticoagulante.

Curva en «J»

En esta guía se presta especial atención al análisis de la existencia de la llamada curva en «J», es decir, a la posibilidad de que haya un límite inferior de PAD por debajo del cual el daño sea mayor que el beneficio. Aunque desde el punto de vista fisiopatológico es posible que un descenso excesivo de la PAD se acompañe de una reducción del flujo coronario que constituya un riesgo de isquemia miocárdica responsable de un exceso de eventos clínicos, los datos obtenidos de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos son contradictorios; la recomendación de los autores es ser muy cautos en la reducción de la PAD en los pacientes con enfermedad coronaria y evidencia de isquemia, y evitar valores < 60 mmHg en diabéticos y en los individuos > 60 años.

Tratamiento

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones terapéuticas en diferentes situaciones clínicas. En todos los casos deben indicarse cambios en el estilo de vida que incluyen abandono del tabaco en los fumadores, pérdida de peso, disminución de la ingesta de sal y

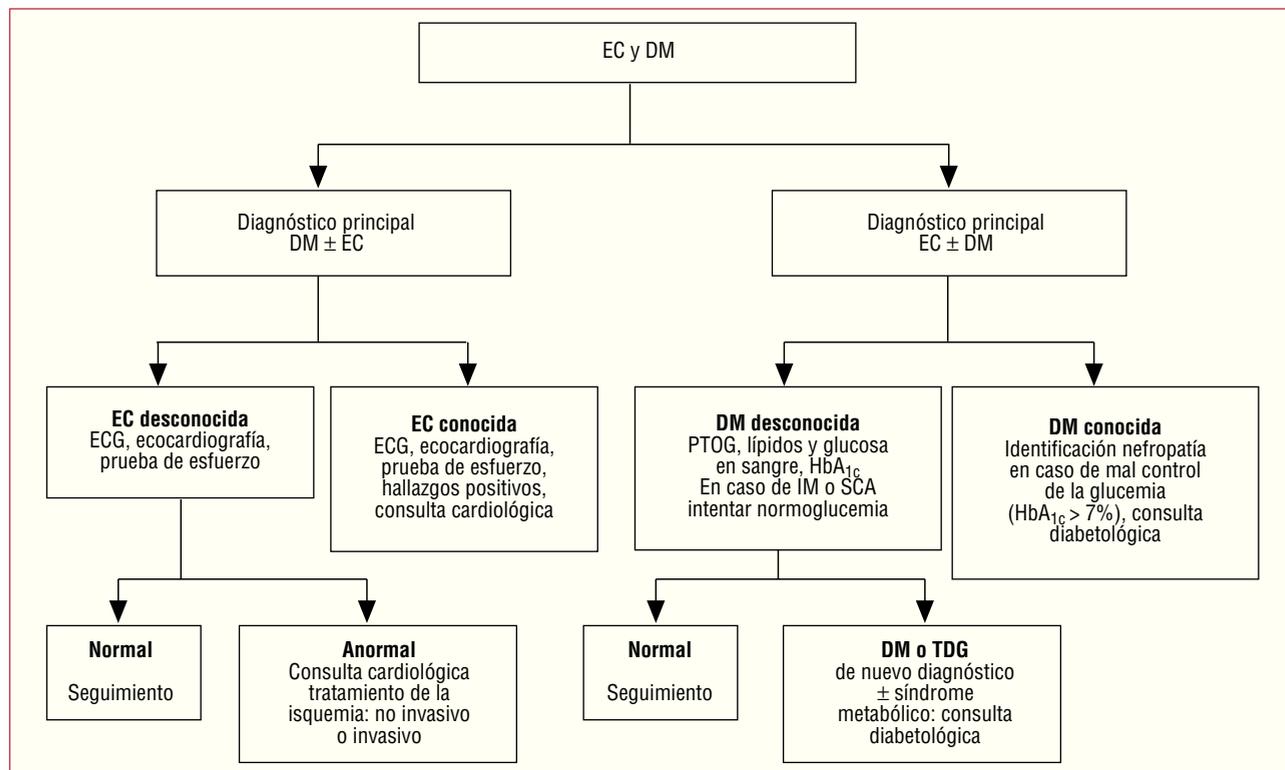


Fig. 2. Algoritmo de estrategia diagnóstica y terapéutica en pacientes con enfermedad coronaria (EC) y/o diabetes mellitus (DM).

ECG: electrocardiograma; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TDG: tolerancia disminuida a la glucosa (o intolerancia a la glucosa); PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Tomada de Ryden et al⁵.

moderación en el consumo de alcohol (los bebedores), ejercicio físico regular y hábitos dietéticos saludables.

Hay indicaciones farmacológicas específicas, y así como en prevención primaria para la población general, cualquiera de los principales 5 grupos de antihipertensivos se pueden utilizar, solos o en combinación, para alcanzar los objetivos deseados, en pacientes de alto riesgo, con diabetes, insuficiencia renal crónica, arteriopatía no coronaria o *score* de Framingham > 10%, no se recomienda la administración de bloqueadores beta. En los pacientes con manifestaciones clínicas derivadas de la enfermedad coronaria, agudas o crónicas, deben prescribirse, salvo contraindicación, los fármacos de demostrado beneficio.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE DIABETES, PREDIABETES Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES⁵

Es la primera vez que, de forma conjunta, cardiólogos y diabetólogos elaboran una guía que contempla los principales problemas relacionados con la diabetes (y la prediabetes) y las enfermedades cardiovasculares.

Es una extensa revisión en la que se abordan múltiples aspectos del diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico, de la que únicamente comentaremos algunos de especial interés por su aplicación práctica.

El planteamiento del grupo de trabajo se basó en elaborar un documento de utilidad para diferentes especialistas, por lo que se desarrolló un algoritmo para la detección de las enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos y, viceversa, de alteraciones del metabolismo de la glucosa en pacientes con enfermedad coronaria; asimismo, se establecieron las bases para un tratamiento conjunto adecuado (fig. 2). Una de las principales críticas que se ha hecho a este algoritmo es la dificultad para trasladar a la actividad asistencial sus recomendaciones, pues en la mayoría de los centros no hay la suficiente disponibilidad para hacer los tests diagnósticos y las consultas especializadas en todos los pacientes.

Definición, clasificación y diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa

La diabetes mellitus es una alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica con alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, originada por defectos en la secreción y/o la acción de la insulina. Hasta hace unos años, la diabetes se diagnosticaba cuando aparecían los síntomas típicos de la hiperglucemia, pero cada vez cobra más importancia el diagnóstico en fases preclínicas, pues sabemos que la diabetes se asocia con daño

TABLA 3. Criterios diagnósticos de las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006 y American Diabetes Association (ADA) 2003

Categoría	Sociedad	Glucosa plasmática (mg/dl)
Glucosa normal	OMS	Glucosa basal < 110 + glucosa 2 h tras sobrecarga < 140
	ADA	Glucosa basal < 100
Glucosa basal alterada	OMS	Glucosa basal > 110 y < 126, + glucosa 2 h tras sobrecarga < 140
	ADA	Glucosa basal > 100 y < 126
Intolerancia a glucosa Diabetes mellitus	OMS	Glucosa basal < 126, + glucosa 2 h tras sobrecarga > 140 y < 200
	OMS	Glucosa basal > 126, o glucosa 2 h tras sobrecarga > 200
	ADA	Glucosa basal > 126

Tomada de Ryden et al⁵.

microvascular y macrovascular, que en muchas ocasiones lleva mucho tiempo de evolución cuando la diabetes es descubierta. Estos pacientes presentan un elevadísimo riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y periférica, y la enfermedad cardiovascular es su principal causa de muerte.

Al igual que en otros procesos patológicos, los criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes han variado en los últimos años y se mantienen ligeras diferencias entre las sociedades científicas que determinan estos criterios. En la tabla 3 figuran los más recientes, que son los de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2006 y los de la American Diabetes Association (ADA) de 2003. Se recomienda la realización de test de tolerancia a la glucosa para identificar a los individuos con diabetes asintomática. La hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}) es válida para medir el control metabólico y la eficacia de los fármacos antidiabéticos, pero no para el diagnóstico.

Se hace especial hincapié en el cribado de poblaciones de alto riesgo de presentar diabetes, y se asume la definición de síndrome metabólico de la IDF (Internacional Diabetes Federation), pues aún reconociendo que la patogenia de este «síndrome» no está bien aclarada, sí es importante considerarlo, pues es un buen predictor del desarrollo de diabetes.

Recomendaciones terapéuticas

Excede por completo los objetivos del presente resumen el repaso de las múltiples facetas del tratamiento de estos pacientes que se especifican en las guías, pero se aconseja su lectura, pues resumen de forma concisa las medidas generales y farmacológicas encaminadas a reducir el riesgo cardiovascular mediante el correcto control de la glucosa (con las indicaciones específicas de los fármacos antidiabéticos) y de los demás factores de riesgo, así como el tratamiento de las situaciones clínicas a las que nos enfrentamos en estos pacientes: manifestaciones agudas y crónicas de la cardiopatía isquémica, revascularización coronaria, in-

suficiencia cardíaca, arritmias, fibrilación auricular y muerte súbita, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica, y cuidados intensivos en el diabético.

Se completan las guías con un apartado sobre economía sanitaria y diabetes, que revela datos muy preocupantes sobre los gastos originados por esta enfermedad, derivados fundamentalmente de sus complicaciones, por lo que de nuevo debe insistirse en la necesidad del diagnóstico y el tratamiento precoces para minimizar el riesgo asociado y evitar la aparición de la afectación vascular, causante tanto del gasto como del mal pronóstico de los diabéticos.

PREMIO DE LA SECCIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL MEJOR ARTÍCULO PUBLICADO EN REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁶

En un año en el que se han publicado tantas guías de práctica clínica, el premio de la Sección de HTA al mejor artículo original publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ha recaído precisamente en un trabajo en el que se analiza el conocimiento y la aplicación de estas recomendaciones por parte de los profesionales implicados en el control de las enfermedades cardiovasculares.

Los resultados se obtuvieron a partir del registro ACORISC, en el que participaron 384 médicos (de atención primaria, cardiología y endocrinología). Se registraron en una base única informatizada los datos demográficos, clínicos y analíticos de los pacientes consultados que estuvieran diagnosticados previamente o se diagnosticaran en ese momento de diabetes mellitus (DM) tipo 2 (criterios de la American Diabetes Association [ADA]), HTA esencial (según comité conjunto de la European Society of Cardiology y European Society of Hypertension) o cardiopatía isquémica crónica (angina con isquemia o coronariopatía significativa documentadas, infarto demostrado o revascularización previa). También se solicitó a los investigadores que cumplimentaran una encuesta en la que indicaban qué guía de práctica clínica de las que se les presentaban

TABLA 4. Conocimiento y empleo de las guías de práctica clínica relacionadas con las enfermedades incluidas

Guías	Atención especializada		Atención primaria	
	Conocimiento*	Empleo (%)	Conocimiento*	Empleo (%)
Hipertensión arterial				
JNC-VII	4,08 ± 1,11	37,2	3,47 ± 1,24	24,7
ESC/ESH	3,78 ± 1,09	29,7	3,08 ± 1,24	9,8
SEHLELHA	3,60 ± 1,22	19,6	3,22 ± 1,23	16,2
SEC-HTA	3,65 ± 1,22	27	3,22 ± 1,17	13,6
SEMFyC	2,61 ± 1,29	10,8	3,70 ± 1,06	26,8
Cardiopatía isquémica				
ACC/AHA	3,87 ± 1,15	35,1	2,53 ± 1,14	18,3
ATP-III	3,00 ± 1,33	12,2	2,23 ± 1,10	6
PICI	2,74 ± 1,42	13,5	2,94 ± 1,17	25,1
Diabetes				
GEDAPS	2,97 ± 1,33	18,9	3,74 ± 1,09	42,6
ADA	3,70 ± 1,22	42,3	3,06 ± 1,22	20,9
CEIPC	2,98 ± 1,25	25,7	3,68 ± 1,21	43

*Valores medios ± desviación estándar de baremo catalogado de 1 (poco) a 5 (máximo). ACC-AHA: American College of Cardiology/American Heart Association 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina; ADA: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2005; ATP-III: National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III guidelines. Updated 2004; CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular, 2004; ESC/ESH: European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003; GEDAPS: Grup d'Estudis de la Diabetes a l'Atenció Primària de Salut; JNC-VII: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 2003; SEHLELHA: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Guías sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, 2005; SEC-HTA: Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial; SEMFyC: Grupo de Trabajo en HTA de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, 2003; PICI: Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Integral de la Cardiopatía Isquémica en España. Tomada de González-Juanatey et al⁶.

conocían y en qué grado (de 1 a 5), y cuáles utilizaban en sus pacientes con riesgo vascular.

Se incluyó a 5.849 pacientes, de los cuales el 92% tenía HTA, el 54% DM y el 46% cardiopatía isquémica, aisladas o en combinación (el 40,3% tenía 2 diagnósticos y el 26,2%, los 3 diagnósticos). La edad media fue 65 ± 11 años, el 52,8% eran varones y el índice de masa corporal (IMC) medio fue 28,5 ± 4,6; la media de PA era 142 ± 17/82 ± 11 mmHg. Otros factores de riesgo presentes fueron: tabaquismo (26,3%), hiperlipemia (47,6%), obesidad (32%), historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (27,7%), hipertrofia ventricular izquierda (34,8%), disfunción renal (8,3%), arteriopatía periférica (11,5%), proteinuria (12,9%) y fibrilación auricular (11%).

En la tabla 4 se muestran los datos de la encuesta a los médicos sobre su conocimiento y empleo de las guías de práctica clínica en estos pacientes, dependiendo del diagnóstico principal. Sin entrar en detalles sobre los tratamientos prescritos, destaca el inadecuado control global de los principales factores de riesgo, como se representa en la figura 3, en cada uno de los 3 grupos de pacientes.

Aún teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, principalmente por la selección no aleatoria de los investigadores y por tratarse de una encuesta sobre conocimientos que se respondía de forma voluntaria, los autores concluyen que el conocimiento de las guías de

práctica clínica parece suficiente, aunque con importantes diferencias en su empleo, sobre todo por el ámbito de ejercicio profesional (atención primaria o especializada). Estas diferencias obvias e inevitables no parecen ser la causa de las deficiencias en el control de los factores de riesgo.

En este momento, en el que disponemos de nuevas guías actualizadas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en múltiples aspectos, sería muy interesante poner en marcha proyectos, no sólo de divulgación, sino también de estrategias de puesta en práctica, con la finalidad de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

GLITAZONAS Y RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO EN DIABÉTICOS

Las tiazolidindionas, más conocidas como glitazonas, son el último grupo de antidiabéticos orales introducidos en la práctica clínica para reducir las concentraciones de glucosa en pacientes con DM tipo 2. Tres fármacos de este grupo se han empleado hasta la actualidad: troglitazona, que ha sido retirada del mercado por hepatotoxicidad, por lo que en este momento disponemos de rosiglitazona y pioglitazona. Las glitazonas son agonistas gamma de los receptores que activan la proliferación de los peroxisomas (PPAR-γ). Estos compuestos actúan como ligandos que activan

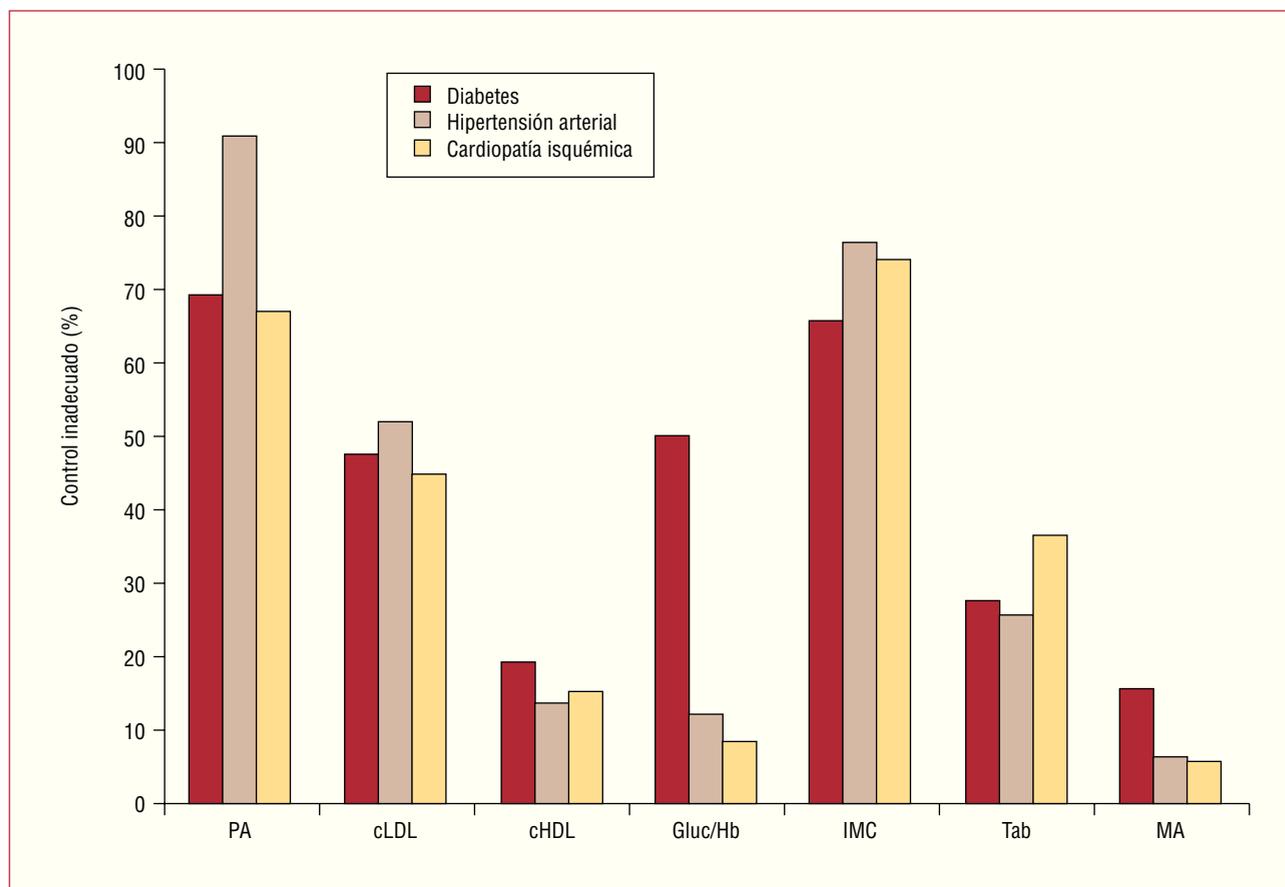


Fig. 3. Porcentajes de control inadecuado de los marcadores de riesgo. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Gluc/Hb: glucemia o hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; MA: microalbuminuria; PA: presión arterial; Tab: tabaquismo. Tomada de González-Juanatey et al⁶.

factores nucleares de transcripción que, a su vez, modulan la expresión génica, reduciendo las concentraciones plasmáticas de glucosa al incrementar la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos mediante el incremento de la disponibilidad de los canales GLUT-4 que median la incorporación celular de glucosa. La rosiglitazona se introdujo en el mercado en el año 1999, empleándose de forma habitual tanto en monoterapia como en terapia combinada con metformina y sulfonilureas.

La aprobación original de estos compuestos se basó en su capacidad para reducir los valores plasmáticos de glucosa y Hb_{A1c}. Los estudios iniciales se han dirigido a conocer su eficacia para mantener el control metabólico, así como los cambios en otros mediadores del daño cardiovascular y renal en el diabético; sin embargo, es muy escasa la información disponible sobre su capacidad para prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la diabetes. Este hecho es de especial relevancia si tenemos en cuenta que más del 65% de la mortalidad de los diabéticos es de origen cardiovascular.

Ensayos clínicos previos

Hasta la actualidad, los resultados del Estudio PROACTIVE son los únicos que nos permiten conocer el efecto de una glitazona (pioglitazona) en el riesgo cardiovascular de diabéticos tipo 2 de alto riesgo⁷. En este ensayo clínico se incluyó a más de 5.000 diabéticos de alto riesgo (cerca del 50% con historia previa de infarto de miocardio) que se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo asociados con cambios en el estilo de vida y otros antidiabéticos (metformina, sulfonilureas e insulina) con 3 años de seguimiento. En el grupo de pacientes tratados con la glitazona se observó una reducción no significativa de los componentes del objetivo primario formado por mortalidad total, infarto de miocardio no fatal, ictus, otro síndrome coronario agudo, amputación mayor de las piernas, revascularización coronaria y revascularización de las piernas (*hazard ratio* [HR] = 0,904; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,802-1,018), y alcanzó significación estadística la reducción del riesgo de presentar uno de los componentes del objetivo secundario principal,

TABLA 5. Tasas de infarto de miocardio y de mortalidad cardiovascular en ensayos con rosiglitazona

	Ensayo	Rosiglitazona	Control	Odds ratio	p
		n.º eventos/n.º total (%)	n.º eventos/n.º total (%)		
Infarto de miocardio	Pequeños ensayos	44/10.280 (0,43)	22/6.105 (0,36)	1,45	0,15
	DREAM	15/2.635 (0,57)	9/2.634 (0,34)	1,65	0,22
	ADOPT	27/1.456 (1,85)	41/2.895 (1,44)	1,33	0,27
	Global			1,43	0,03
Mortalidad cardiovascular	Pequeños ensayos	25/6.557 (0,38)	7/3.700 (0,19)	2,40	0,02
	DREAM	12/2.365 (0,51)	10/2.634 (0,38)	1,20	0,67
	ADOPT	2/1.456 (0,14)	5/2.854 (0,18)	0,80	0,78
	Global			1,64	0,06

Tomada de Nissen et al¹¹.

compuesto por mortalidad total, infarto de miocardio no fatal e ictus (HR = 0,841; IC del 95%, 0,722-0,981; p = 0,0273). En un subanálisis de reciente publicación, en el que se incluyó a los pacientes con infarto de miocardio previo, se observa una reducción significativa (HR = 0,72; IC del 95%, 0,52-0,99; p = 0,045) del riesgo de reinfarcto durante el seguimiento⁸.

A la espera de los resultados de ensayos clínicos en marcha en la actualidad, éste es el único estudio con potencia suficiente para conocer el efecto de las glitazonas sobre el pronóstico de diabéticos tipo 2, y aunque sus resultados no son definitivamente concluyentes para confirmar su beneficio, parecen orientarse en la buena dirección.

Los demás ensayos clínicos publicados se han dirigido a conocer los efectos metabólicos de la rosiglitazona. En el estudio DREAM se confirma la eficacia de esta glitazona en la prevención del desarrollo de nueva diabetes en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono⁹, y el estudio ADOPT demuestra que los beneficios metabólicos de este compuesto superan a los de la metformina y las sulfonilureas (gliburida)¹⁰. El tratamiento con rosiglitazona se acompañó de un menor fracaso del control glucémico en monoterapia y una mayor persistencia en el tiempo de un adecuado control metabólico. Ambos ensayos clínicos no mostraban una potencia suficiente para conocer los efectos de la glitazona sobre el pronóstico cardiovascular de los pacientes, las complicaciones vasculares eran poco frecuentes y, en ningún caso, el fármaco era significativamente diferente entre las distintas modalidades terapéuticas.

Razones para la alarma (la polémica)

La publicación el 14 de junio del 2007 en el *New England Journal of Medicine* de un metaanálisis que cuestionaba la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona ha abierto un gran debate sobre el empleo clínico de este fármaco, así como de las glitazonas en general¹¹. En este metaanálisis se incluyeron 42 ensayos

clínicos de un total de 116 potenciales que cumplían los requisitos metodológicos propuestos por los autores. En el grupo de pacientes tratados con rosiglitazona, en comparación con el grupo control, se observó un índice de riesgo de infarto de miocardio del 1,43 (IC del 95%, 1,03-1,98; p = 0,03) y de muerte cardiovascular de 1,64 (IC del 95%, 0,98-2,74; p = 0,06) (tabla 5).

Sobre la base de estos resultados, los autores concluyen que el tratamiento de diabéticos con rosiglitazona podría asociarse con un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares, en particular, de infarto de miocardio. Los resultados de este metaanálisis estaban muy influidos por el conjunto de complicaciones cardiovasculares, en particular, infarto de miocardio, observadas en 40 estudios (todos menos el DREAM y ADOPT) de muy escasa magnitud y en los que no se producían episodios en una importante proporción de ellos.

De forma más reciente, en un metaanálisis publicado en la misma revista¹² y otro aparecido en el *Journal of the American Medical Association (JAMA)*¹³ se vuelve a cuestionar la seguridad cardiovascular de rosiglitazona. En el primero de ellos se analizan las complicaciones isquémicas observadas en el grupo de pacientes tratados con rosiglitazona, y se describe un incremento significativo del conjunto de ellas, sin diferencias significativas en las incluidas como graves o el conjunto de infarto de miocardio, muerte cardiovascular e ictus. En el metaanálisis de JAMA, en el que tan sólo se incluyeron los resultados de 4 ensayos de un total de 463 publicaciones analizadas, se observa un incremento del riesgo de experimentar un infarto de miocardio asociado con tratamiento con rosiglitazona, con un índice de riesgo de 1,42 (IC del 95%, 1,06-1,91).

Razones para la calma (la contrapolemica)

Por el contrario, en el mismo número de *JAMA* se incluye otro metaanálisis sobre la seguridad de pioglitazona en el que se incluyeron 19 estudios, y se obser-

TABLA 6. Análisis intermedio del estudio RECORD

	Rosiglitazona (n = 2.220)	Control (n = 2.227)	HR (IC del 95%)	p
Número de pacientes				
Objetivo primario	217	202	1,08 (0,89-1,31)	0,43
Mortalidad				
Causa cardiovascular	29	35	0,83 (0,51-1,36)	0,46
Cualquier causa	74	80		
Infarto agudo de miocardio	43	37	1,16 (0,75-1,81)	0,5
Insuficiencia cardíaca	38	17	2,24 (1,27-3,97)	0,006
Muerte CV, IAM e ictus	93	96	0,97 (0,73-1,29)	0,83

CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*. Tomada de Home et al¹⁷.

va una reducción que alcanza significación estadística en el riesgo de un objetivo combinado que incluye muerte, infarto de miocardio e ictus¹⁴.

En un nuevo metaanálisis publicado por McAfee et al¹⁵ no observa un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio ni revascularización coronaria asociado con el tratamiento con rosiglitazona comparado con otras modalidades terapéuticas, tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros anti-diabéticos. Los autores concluyen que, aunque las comparaciones no fueron significativas, el riesgo de complicaciones isquémicas en diabéticos tratados con rosiglitazona puede situarse entre el riesgo de pacientes tratados con sulfonilureas (mayor riesgo) y el asociado con el tratamiento con metformina (menor riesgo).

En la publicación, que recoge las conclusiones de la reunión del comité asesor de la Food and Drug Administration¹², se incluyen los resultados de un amplio estudio observacional (WellPoint Observational Study) y se observa que tanto el tratamiento con rosiglitazona como con pioglitazona no se asocian con un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio, ni de la combinación de infarto de miocardio y angina inestable.

Los resultados de un reanálisis de los resultados del metaanálisis de Nissen y Wolski aparecidos en la versión electrónica de *Annals of Internal Medicine*¹⁶ señalan que el modelo estadístico aplicado podría desempeñar un papel definitivo en los resultados. En este reanálisis, al excluir los estudios sin eventos, deja de observarse el incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio que motivó gran parte de la actual controversia.

En este ambiente de incertidumbre clínica, los responsables del estudio RECORD decidieron llevar a cabo un análisis intermedio no programado para conocer la incidencia de complicaciones cardiovasculares del grupo de diabéticos aleatorizados para recibir

rosiglitazona o la combinación de metformina y sulfonilurea, que consideramos que constituye la pieza clínica fundamental hasta la actualidad¹⁷. Se trata de un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y de no inferioridad en el que se incluye a 4.447 diabéticos tipo 2 con un inadecuado control metabólico, en tratamiento con metformina o una sulfonilurea; 2.220 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento combinado con rosiglitazona y 2.227, una combinación de metformina y sulfonilurea. El objetivo primario es la combinación de hospitalización o muerte de causa cardiovascular. Debido a que el seguimiento medio era de sólo 3,75 años, dicho análisis intermedio carece de suficiente potencia estadística para detectar diferencias entre los tratamientos. No se observaron diferencias significativas en el objetivo primario ni en alguno de sus componentes (infarto de miocardio y muerte cardiovascular o total) (tabla 6). Tan sólo se observó un incremento significativo del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca asociado con el tratamiento con rosiglitazona, hecho previamente conocido, que afecta a las 2 glitazonas disponibles y que debe limitar el empleo de estos compuestos en pacientes con dicha enfermedad y en grupos con alto riesgo de desarrollarla.

Los autores concluyen que no hay pruebas científicas de que el tratamiento con rosiglitazona incremente el riesgo cardiovascular, a excepción de la insuficiencia cardíaca; en concreto, indican que los datos son insuficientes para determinar si el tratamiento con la glitazona se asocia con un incremento del riesgo de experimentar un infarto de miocardio.

Consideraciones sobre la controversia

Una vez expuestos los hechos más relevantes sobre la actual controversia sobre la seguridad de las glitazonas, y en concreto, de la rosiglitazona, quisiéramos hacer los siguientes comentarios:

1. En ausencia de ensayos clínicos concluyentes, debemos ser muy cautos a la hora de extrapolar a la práctica clínica los resultados de metaanálisis que analizan el riesgo cardiovascular a partir de estudios con objetivos de control metabólico o con insuficiente poder para evaluar dicho objetivo. Por tanto, sus conclusiones deberían interpretarse como hipótesis para analizarse mediante estudios con un diseño apropiado. Los requisitos exigidos a un metaanálisis deben ser tan rigurosos como los de un ensayo clínico.

2. Se han descrito limitaciones metodológicas en alguno de los metaanálisis que indican que el tratamiento con rosiglitazona se asocia con un incremento significativo del riesgo de experimentar un infarto de miocardio. En este sentido, un análisis más riguroso desde el punto de vista estadístico, en concreto, la exclusión de los estudios clínicos pequeños sin eventos, no ha puesto de manifiesto dicho incremento del riesgo. Por otro lado, no se dispone de la información suficiente para conocer el procedimiento de adjudicación de los episodios isquémicos, y en muchos de los estudios incluidos no había un comité de adjudicación de éstos, hecho que limita la relevancia clínica de sus resultados.

3. En el tercero de los metaanálisis negativo publicado¹³, junto con 3 grandes ensayos clínicos, se ha incluido un estudio con poco más de 200 pacientes con el objetivo de conocer el riesgo del tratamiento con rosiglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca y en el que se produjeron 5 infartos en el grupo de tratamiento activo frente a ninguno en el grupo placebo. No entendemos las razones de su inclusión, y el hecho de excluirlo cambiaría los resultados finales del análisis.

4. Los resultados del análisis intermedio de un importante ensayo clínico (estudio RECORD)¹⁷ con el objetivo de conocer el riesgo cardiovascular de diabéticos tratados con rosiglitazona no han puesto de manifiesto un significativo incremento del riesgo de experimentar un infarto de miocardio o de morir, por lo que el comité responsable ha decidido su continuación.

5. Hay una cierta discordancia entre los resultados de los metaanálisis llevados a cabo con estudios en los que se emplearon rosiglitazona o pioglitazona. Creemos que hasta el momento no hay datos suficientes para considerar que ambas glitazonas puedan tener un diferente perfil de seguridad cardiovascular. La disparidad podría deberse a un sesgo de selección de los pacientes incluidos en los estudios llevados a cabo: mientras que el principal estudio de pioglitazona incluyó a diabéticos de muy alto riesgo cardiovascular (la mitad de ellos con infarto de miocardio previo), los ensayos clínicos de rosiglitazona se realizaron en pacientes de menor riesgo. En este sentido, es conocido que la eficacia clínica relativa de una determinada medicación puede depender del riesgo basal de la población de pacientes tratada.

6. En ninguno de los metaanálisis en los que se observa un significativo incremento del riesgo de infarto

de miocardio en el grupo de pacientes tratado con rosiglitazona se documenta un aumento paralelo de la mortalidad cardiovascular. Esta discordancia, aunque metodológicamente posible, plantea serias dudas en la práctica sobre el proceso de adjudicación de los episodios de infarto de miocardio; en concreto, en el estudio de Singh et al¹³, el 42% de incremento del riesgo relativo de infarto asociado con el tratamiento con rosiglitazona se acompañó de un 10% de reducción de la mortalidad cardiovascular.

7. Finalmente, merece un comentario especial lo «plausible» de los hechos. El conjunto de información experimental y clínica acumulada con las glitazonas, y en concreto, con rosiglitazona durante los últimos años señala de forma consistente que el tratamiento de los diabéticos con este compuesto, además del control metabólico, debería acompañarse de protección cardiovascular y renal. Sin embargo, al igual que para el riesgo de insuficiencia cardíaca, las cosas podrían no ser como parecen, aunque en este caso sería precisa una adecuada explicación fisiopatológica. El tratamiento con rosiglitazona ha demostrado asociarse con una reducción de la PA, una mejoría del perfil lipídico, los marcadores plasmáticos de inflamación y el incremento de la actividad fibrinolítica de la sangre; así como una mejoría en parámetros de función renal y daño vascular (engrosamiento de la íntima-media carotídea, reestenosis coronaria tras angioplastia, etc). Los síndromes coronarios agudos son procesos de naturaleza aterotrombótica, por lo que no disponemos de una adecuada explicación para justificar un hipotético incremento de su riesgo asociado con el tratamiento con glitazonas.

Hasta la actualidad no se ha producido un cambio concluyente en la posición de sociedad científicas, instituciones sanitarias, autoridades regulatorias, etc., sobre el empleo clínico de glitazonas, por lo que, con la salvedad de la contraindicación de su uso en pacientes con insuficiencia o disfunción cardíaca, y a la espera de los resultados de los estudios actualmente en marcha, deberíamos seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica, que indican que estos compuestos son una adecuada alternativa terapéutica para el control metabólico de diabéticos tipo 2, en particular, en la terapia combinada con metformina.

EFFECTO DE UNA COMBINACIÓN FIJA DE PERINDOPRIL E INDAPAMIDA EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE COMPLICACIONES MACROVASCULARES Y MICROVASCULARES DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (ENSAYO ADVANCE)

El estudio ADVANCE, cuyos resultados del grupo de PA fueron comunicados en el Congreso de la Socie-

dad Europea de Cardiología celebrado en septiembre de 2007 y publicados simultáneamente en *The Lancet*¹⁸, es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en el que han participado más de 11.000 pacientes diabéticos de 20 países. Diseñado en el año 2000 como un ensayo clínico, factorial, prospectivo, pretendía evaluar la presencia de efectos beneficiosos añadidos, o incluso sinérgicos, al combinar la reducción habitual de la PA con un control intensivo de la glucemia, en la reducción de los riesgos de enfermedades macrovasculares y microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Se diseñó también para responder a algunas cuestiones no resueltas: en pacientes diabéticos, el tratamiento hipotensor, ¿consigue efectos beneficiosos cuando se reduce la PAS por debajo de 145 mmHg?, ¿produce efectos beneficiosos en pacientes hipertensos y normotensos?, ¿se suma a los efectos benéficos producidos por otros tratamientos cardiovasculares, incluidos los IECA?

Para el grupo de reducción de la PA, los participantes fueron asignados, doble ciego, a una combinación fija de perindopril (2 mg)/indapamida (0,625 mg), que se aumentó al doble al cabo de 3 meses, o a placebo equivalente, además del tratamiento hipotensor estándar, según el criterio del médico, excluidos los diuréticos tiazídicos y otro IECA que no fuera perindopril.

Para el grupo de control de la glucosa, ambos grupos fueron asignados aleatoriamente a una comparación abierta de tratamiento intensivo de la glucemia con gliclacida (de liberación modificada) con el objetivo de mantener unos valores de $Hb_{A1c} \leq 6,5\%$, en comparación con un régimen de control de la glucosa basado en directrices estándar. Estos resultados se conocerán más adelante.

Tras un seguimiento medio de 4,3 años, en los pacientes que recibieron perindopril/indapamida se redujo la PA de 145/81 a 136/74 mmHg, con una mayor disminución (5,6/2,2 mmHg) frente al grupo placebo. El tratamiento activo fue muy bien tolerado, con una tasa de cumplimiento global similar en ambos grupos (el 73 y el 74%).

Durante el período de estudio, la combinación perindopril/indapamida redujo de manera significativa la mortalidad total en el 14% ($p = 0,025$), principalmente por descenso de las muertes de origen cardiovascular (reducción del 18%; $p = 0,03$). Los efectos se mantuvieron constantes en todos los subgrupos considerados (edad, sexo, PA previa, tratamientos concomitantes). No hubo diferencias en la aparición de ictus e insuficiencia cardiaca, lo que se explicaría porque en el grupo de control había más pacientes que recibieron otros fármacos hipotensores, como antagonistas del calcio, bloqueadores beta o diuréticos del asa, de probado beneficio en algunas de estas situaciones clínicas. Respecto a la afectación renal, sí se redujo de forma significativa la aparición de microalbuminuria y el deterioro de la función renal; en

cambio, no se demostró mejoría en las alteraciones oftalmológicas.

Los autores de la publicación concluyen que los resultados del ADVANCE indican que la administración sistemática de perindopril/indapamida a un amplio número de pacientes con diabetes reduce el riesgo de muerte y complicaciones mayores macrovasculares y microvasculares, con independencia del valor inicial de la PA y de los demás tratamientos preventivos que reciben en la actualidad los diabéticos. El tratamiento fue bien tolerado, con mínima necesidad de seguimiento y titulación, por lo que sería adecuado en un amplio espectro de circunstancias clínicas. Si estos beneficios se aplicaran a la mitad de la población diabética mundial, se evitaría más de un millón de muertes en 5 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander HS, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-60.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
3. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:968.e1-94.
4. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo J, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761-88.
5. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ, et al. Guías de práctica clínica sobre diabetes, diabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:525.e1-e64.
6. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, et al. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:801-6.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
8. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM; PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1772-80.
9. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Investigators. 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.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.

11. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
12. Rosen CJ. The rosiglitazone story: lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med.* 2007;357:844-6.
13. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. *JAMA.* 2007; 298: 1189-95.
14. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomised trials. *JAMA.* 2007;298: 1180-8.
15. McAfee AT, Koro C, Landon J, Ziyadeh N, Walker AM. Evolución de la enfermedad coronaria en pacientes tratados con fármacos antidiabéticos. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:711-25.
16. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk fro myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med.* 2007 (Epub ahead of print).
17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al, for the RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes; an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007;357:8-38.
18. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.