

El tratamiento con ramipril presenta un efecto vasculo y renoprotector en pacientes diabéticos

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) and MICRO (Microalbuminuria Cardiovascular and Renal Outcomes)-HOPE substudy. Lancet 2000; 355:253-259.

Objetivo

Evaluar si el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ramipril, disminuye los riesgos cardio y cerebrovasculares y también los renales en pacientes con diabetes mellitus.

Diseño

Ensayo clínico factorial (2X2)*, aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo.

Lugar

Estudio multicéntrico realizado en 19 países de Norteamérica, Sudamérica y Europa.

Pacientes

Participaron 2255 hombres y 1322 mujeres >55 años con diabetes incluidos en el estudio HOPE que presentan eventos cardiovasculares previos o diabetes + otro factor de riesgo cardiovascular, sin proteinuria clínica, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, baja fracción de eyección (<40%), ingestión previa de IECA o vitamina E ni accidente cerebrovascular o infarto de miocardio reciente (<4 semanas).

Intervención

Aleatorización a recibir ramipril (10 mg/día, a alcanzar en 4 semanas) o placebo y vitamina E (400UI/día) o placebo, con un seguimiento de 4,5 años.

Medición de los resultados principales

En el estudio HOPE el punto final primario combinado fue infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular; y los puntos secundarios fueron: aparición de falla cardíaca, empeoramiento de la angina de pecho y desarrollo de diabetes en aquellos sin enfermedad previa. A su vez, el resultado principal del subestudio MICROHOPE fue la aparición de nefropatía diabética (albúmina urinaria de 24 Hs \geq 300mg./día o relación albumina/ creatinina >36 mg/ mmol).

Resultados Principales

El ramipril redujo el riesgo del punto final primario combinado un 25% (IC95% 12-38%; $p=0,0004$); infarto de miocardio 22% (IC 95% 6-36%); accidente cerebrovascular 33% (IC 95% 10-50%), muerte cardiovascular 37% (IC 95% 21-51%), nefropatía 24% (IC 95% 3-40%; $p=0,027$). El ramipril disminuyó el riesgo del evento primario en 16% (IC 95% 14-39%; $p=0,26$) en el primer año, y la reducción fue mayor después de 2 años en 26% (IC 95% 6-41%; $p=0,011$). Los beneficios observados del ramipril fueron independientes a los cambios en la tensión arterial sistólica y diastólica.

Conclusión

El ramipril redujo los eventos cardio y cerebrovasculares, y la aparición de nefropatía en pacientes con diabetes. El beneficio cardiovascular fue mayor que el atribuible al descenso de la tensión arterial. Este tratamiento produjo un efecto vasculo y renoprotector en pacientes diabéticos.

Fuente de financiamiento: Medical Research Council of Canada; Hoesch Marion Russel; Astra Zeneca; King Pharmaceuticals; Natural Source of Vitamin E Association; NEGMA

COMENTARIO

Es conocido que los diabéticos presentan un alto riesgo cardiovascular (dos a tres veces mayor en hombres y tres a cinco veces mayor en mujeres en relación con los que no la padecen), incrementándose con la asociación a otros factores de riesgo.¹⁻² Se ha postulado que los IECA pueden retardar o prevenir estos eventos.³⁻⁴ En este trabajo se seleccionó pacientes diabéticos con alguno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, hipercolestolemia, baja HDL, tabaquismo o microalbuminuria que presentaban enfermedad cardíaca previa. Los hallazgos del estudio HOPE⁵ y MICROHOPE demuestran que los pacientes diabéticos con historia cardiovascular previa se benefician con IECA. Este beneficio fue independiente del tipo de diabetes, historia de eventos cardiovasculares, hipertensión o microalbuminuria, uso de insulina o hipoglucemiantes orales. La reducción del punto final primario combinado fue de 25% y del riesgo de nefropatía un 16%. Las guías actuales indican a los IECA como una de las drogas de primera línea de tratamiento en la hipertensión arterial, en pacientes diabéticos con hipercolestolemia o fumadores sin evidencia de enfermedad cardiovascular. Si bien este estudio no demostró reducción del punto final primario al año debido al inadecuado poder para detectar diferencias significativas (como lo apuntan los autores) si lo hizo en el segundo

cuando aumentó el número de eventos a evaluar. El hallazgo de la reducción del riesgo de nefropatía en pacientes diabéticos refuerza los resultados del estudio UKPDS⁴ (Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido). Otra consideración de este trabajo es el efecto del ramipril en la reducción de la tensión arterial sistólica (media de 2,2 mmHg) y diastólica (1,4 mmHg) asociado a la reducción del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En este punto hay que considerar que el estudio no fue diseñado para evaluar el efecto sobre la presión arterial y, por lo tanto, sólo pueden hacerse comparaciones generales con otros trabajos.³⁻⁶ Lo que no responde este trabajo es si los IECA son superiores a otros agentes antihipertensivos en pacientes con diabetes. Este interrogante va a ser respondido por el estudio ALLHAT⁷, diseñado para evaluar la eficacia de diferentes drogas antihipertensivas en diabéticos. Si bien los múltiples mecanismos de los IECA resultan atractivos para el tratamiento de este grupo de pacientes, no todos los interrogantes fueron respondidos en este estudio. Se necesitarán futuras investigaciones para determinar el verdadero beneficio en pacientes diabéticos sin evidencia de enfermedad cardiovascular o en aquellos con enfermedad cardíaca, no hipertensos con otros factores de riesgo asociado.

Dr. Rodolfo Pizarro

Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

- 1-Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035-2038.
- 2-Barret- Connor E, Cohn BA, Wingard DL, y col. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? JAMA 1991; 265: 627-631.
- 3-Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, y col. Effect of angiotensin converting - inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular mortality and morbidity in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPP) . randomised trial. Lancet 1999; 353: 611-616.
- 4-UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-713.
- 5- Effect of an angiotensin -converting-enzyme inhibitor , ramipril , on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342:145-153.
- 6- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of microvascular and macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-720.
- 7-Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, y col. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. Am J Hypertens 1996; 9: 342-360.