

¿Perindopril e indapamida en la diabetes mellitus tipo 2?

Patel A, Mac Mahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al; for the 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;370:804-5.

Objetivo. Evaluar los efectos de la administración de una combinación de perindopril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) e indapamida, un diurético tiazídico, en los episodios vasculares graves que presentan los pacientes diabéticos, con independencia de los valores iniciales de la presión arterial (PA) o del uso de otros fármacos antihipertensivos.

Emplazamiento. 215 centros de 20 países de Asia, Australia, Europa y Norteamérica.

Diseño. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego. Seguimiento medio: 4,3 años.
Población de estudio. Pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mayores de 54 años y al menos: un antecedente de enfermedad cardiovascular grave (accidente cerebrovascular [ACV], infarto de miocardio [IM], ingreso por accidente isquémico transitorio o angor inestable, revascularización coronaria, revascularización periférica o amputación por enfermedad vascular) u otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular: enfermedad microvascular grave (macroalbuminuria [cociente albúmina/creatinina en orina > 300 µg/mg], retinopatía diabética proliferativa, terapia de fotocoagulación, edema macular o ceguera por la DM), fumador, colesterol total > 6,0 mmol/l (232 mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad < 1,0 mmol/l (39 mg/dl), microalbuminuria (relación albúmina/creatinina: 30-300 µg/mg), diagnóstico de DM2 realizado como mínimo 10 años antes de su inclusión en el estudio, o edad superior a los 65 años al inicio del estudio. No se utilizaron criterios de PA para la elección de los participantes

Intervención. Tras un período de preinclusión activo de 6 semanas durante el que recibieron perindopril (2 mg) e indapamida (0,625 mg), 11.140 pacientes se distribuyeron al azar para recibir una combinación fija de perindopril (2 mg) e indapamida (0,625 mg) o un placebo, junto con su terapia actual. Transcurridos 3 meses se duplicaron las dosis de perindopril, a 4 mg, y las de indapamida, a 1,25 mg, o del placebo. El uso de tratamientos concomitantes, incluida la terapia para reducir la PA se mantuvo a discreción del médico responsable con 2 excepciones: no se permitió el uso de diuréticos tipo tiazida y el perindopril de etiquetado abierto fue el único IECA permitido (para garantizar así que la dosis máxima recomendada de 8 mg de perindopril no se rebasaría en pacientes asignados al tratamiento activo).

Medición de resultados. El objetivo primario fue una combinación de episodios macrovasculares y microvasculares graves definidos como muerte por cardiopatía, ACV no mortal o IM no mortal, y la aparición o empeoramiento de nefropatías o retinopatías diabéticas. Los episodios macrovasculares y microvasculares se analizaron de forma conjunta y por separado.

Resultados. El 73% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento activo y el 74% de los asignados al grupo de control seguían recibiendo tratamiento aleatorizado. El 68% era hipertenso en tratamiento (PA media al inicio, 145/81 mmHg en ambos grupos). Los pacientes asignados a la terapia activa experimentaron una mayor reducción de la PA (5,6 y 2,2 mmHg). El riesgo relativo (RR) de episodios macrovasculares o microvasculares graves se redujo en un 9% (861 [15,5%] en el grupo que recibió el tratamiento activo, en comparación con 938 [16,8%] en el grupo que recibió placebo; cociente de riesgos, 0,91; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,83-1,00; $p = 0,04$). Las reducciones por separado en episodios macrovasculares y microvasculares fueron similares, aunque no significativas de forma independiente. En el grupo que recibió tratamiento activo el RR de muerte por enfermedad cardiovascular se redujo en un 18% (0,82; IC del 95%, 0,68-0,98; $p = 0,03$) y el número de muertes por cualquier causa se redujo un 14% (0,86; IC del 95%, 0,75-0,98; $p = 0,03$). No hubo indicios de que los efectos del tratamiento objeto del estudio difirieran debido al valor inicial de la PA o al uso de otros tratamientos concomitantes.

Conclusiones. La administración sistemática de una combinación fija de perindopril e indapamida a pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular fue bien tolerada y redujo los riesgos de episodios vasculares graves, incluida la muerte.

Comentario

El abordaje terapéutico tradicional establece valores iniciales de la presión arterial (PA) en el paciente diabético para iniciar el tratamiento y para el ajuste de las dosis. Esta estrategia no tiene en cuenta a los diabéticos que no son hipertensos.

El estudio analiza una población de muy alto riesgo, muchos de ellos con microangiopatía y/o macroangiopatía. Las estrategias hipotensoras clásicas en estos pacientes requerían de unos valores determinados previos de la PA y de unas cifras objetivo. El presente estudio analiza un planteamiento alternativo: una combinación de dosis fijas de antihipertensivos con independencia de la PA.

Los principales resultados destacados por los autores se refieren a objetivos secundarios, remarcando que serían independientes del uso de tratamientos concomitantes (la utilización de antihipertensivos, estatinas, antiagregantes y antidiabéticos fue similar en el grupo activo y control) y de los distintos subgrupos analizados.

No obstante, el importante descenso de la PA obtenido en el grupo activo, 5,6 mmHg en la PA sistólica y 2,2 mmHg en la PA diastólica, es del todo remarcable, puede explicar las diferencias (significativas cuando las ha habido) y está en concordancia con el fenómeno conocido que en los pacientes afectados de hipertensión arterial y diabetes mellitus (DM) los principales antihipertensivos reducen el riesgo de accidentes cerebrovasculares y cardiopatía isquémica. Es más, se sabe que una mayor reducción de la PA confiere una mayor protección frente los episodios macrovasculares. Asimismo se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía incipiente o manifiesta reducen el riesgo de progresión de la nefropatía diabética.

A nivel práctico, en el paciente diabético las estrategias terapéuticas deben incluir el abordaje de todos los factores de riesgo, implantar las modificaciones del estilo de vida y posiblemente reducir la PA por debajo de 130/80 mmHg, siendo la mayoría de antihipertensivos eficaces. Si el inicio del tratamiento antihipertensivo farmacológico debiera iniciarse con valores de PA en límite alto de la normalidad (130-139/80-85 mmHg) o si en esta fase las medidas deben de ser únicamente higienicodietéticas, es una cuestión que precisa de más estudios de intervención para definirla. Cuando sea precisa la asociación de fármacos parece útil incluir un bloqueador del sistema renina-angiotensina¹. La utilización de asociaciones en un solo fármaco puede beneficiar el cumplimiento y contribuir a mejorar, en nuestro medio, el bajo porcentaje que hay de pacientes con una óptima reducción de los valores de la PA.

Una idea de los resultados de este estudio nos la proporciona el número necesario de episodios que hay que tratar: en una población con un riesgo de muerte del 8,5% en 5 años (la del estudio), el tratamiento prevendría 1 por cada 79 pacientes tratados (intervalo de confianza del 95%, 2-25).

Antoni Dalfó, Armando Nevado, José Manuel Iglesias,
Mèncià Benítez, Rafael Molina y Tomás Ureña
Grupo de trabajo en HTA semFYC.

Bibliografía

1. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Hypertension Society (EHS) and of the European Cardiology Society (ECS). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.