

Efectos del ramipril sobre el pronóstico cardiovascular y microvascular en pacientes con diabetes mellitus: resultados del estudio HOPE y del subestudio MICRO-HOPE

La diabetes mellitus es un potente factor de riesgo cardiovascular y de afectación renal. El estudio HOPE analiza si la adición de un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA), el ramipril, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, como son los sujetos con diabetes mellitus, produce una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares. Asimismo, el subestudio MICRO-HOPE analiza el efecto de dicha intervención sobre la aparición de nefropatía franca.

Se incluyeron 3.577 pacientes diabéticos, con una edad media superior a los 55 años, que presentaban un evento cardiovascular previo o, al menos, un factor de riesgo cardiovascular asociado, sin datos previos de proteinuria, insuficiencia cardíaca o baja fracción de eyeción, y que no recibían tratamiento previo con IECA. Se asignó de forma aleatoria ramipril 10 mg/día o placebo. Las variables primarias analizadas fueron la aparición de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular. El subestudio MICRO-HOPE valoraba la aparición de nefropatía. El estudio preveía 5 años de seguimiento, pero se interrumpió a los 4,5 años al comprobar el beneficio obtenido con ramipril en comparación con el placebo.

La administración de ramipril redujo el riesgo cardiovascular global un 25 % (intervalo de confianza al 95 %, 12 %-36 %), el riesgo de infarto de miocardio un 22 % (6 %-36 %), el riesgo de ictus un 33 % (10 %-50 %), el riesgo de muerte cardiovascular un 37 % (21 %-51 %), la mortalidad total un 24 % (8 %-37 %), el riesgo de requerir técnicas de revascularización, un 17 % (2 %-30 %), y el riesgo de nefropatía franca un 24 % (3 %-40 %). Tras ajustar según los cambios obtenidos en la presión arterial (reducción de 2,4 mmHg en la presión arterial sistólica y 1,0 mmHg en la diastólica), la reducción del riesgo global asociada al uso de ra-

mipril seguía siendo del 25 % (12 %-36 %; $p = 0,0004$).

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

Comentario

Los sujetos con diabetes mellitus presentan un elevado riesgo cardiovascular. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de mortalidad cardiovascular es de dos a tres veces mayor en varones diabéticos y de tres a cinco veces mayor en mujeres diabéticas en comparación con los sujetos no diabéticos. La prevalencia de enfermedad coronaria ajustada a la edad en sujetos diabéticos es de un 45 %, en comparación con el 25 % que presentan los no diabéticos, y la enfermedad cardiovascular constituye el 70 % de la mortalidad total en los pacientes con diabetes mellitus.

Existen numerosas evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas sobre la capacidad de los IECA para prevenir y retrasar la aparición de complicaciones cardiovasculares. Este beneficio es evidente en los pacientes con diabetes mellitus, en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, en presencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o fracción de eyeción reducida. Además, los IECA pueden prevenir el desarrollo de nefropatía y otras complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2.

En este estudio el ramipril disminuyó un 25 %-30 % el riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores en un grupo de pacientes de elevado riesgo con diabetes mellitus. El beneficio obtenido fue independiente de los antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión o microalbuminuria de los sujetos analizados, así como del tratamiento antidiabético o del tipo de diabetes que presentaban. Dicha reducción del riesgo fue superior a la atribuible a la reducción de la presión arterial. A diferencia de otros estudios, como el UKPDS o el SHEP, las reducciones de presión arterial en el estudio HOPE fueron menores (2,2 mmHg para la presión arterial sistólica y 1,4 mmHg para la diastólica) y, sin embargo, la reducción del riesgo de infarto de miocardio y de ictus fue similar a la observada en el estudio UKPDS.

Estos resultados sugieren que los beneficios observados con el ramipril pueden deberse a un efecto protector de los IECA sobre la pared vascular. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y favorece el crecimiento del músculo liso vascular; también promueve la ruptura de la placa de ateroma mediante la estimulación de la liberación de endotelina, inhibición de la fibrinólisis y estimulación de los procesos de trombosis. Por otra parte, la bradiquinina es un vasodilatador directo que favorece la liberación de otras sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina. Por tanto, el efecto de los IECA puede ser atribuido a una disminución de los niveles de angiotensina II y un aumento de la concentración de bradiquinina.

El estudio HOPE no fue diseñado para valorar el efecto antihipertensivo de ramipril, sino que dicho fármaco se añadía a los sujetos incluidos en el estudio de forma aleatoria y sin realizar una titulación de dosis en función de los valores de la presión arterial. En ese sentido, el uso de IECA en este estudio debe considerarse como una intervención de tipo preventivo, con múltiples mecanismos beneficiosos, entre los que se incluiría la disminución de presión arterial. Dicha intervención debe entenderse dentro de un protocolo completo de reducción de riesgo cardiovascular, que incluya otras actuaciones como el control glucémico, control de la dislipidemia, abandono del consumo de tabaco y uso de tratamientos antiagregantes.

J Segura

Evidencia de una causa sistémica crónica de inestabilidad de las placas ateroscleróticas

Las principales complicaciones trombóticas y embólicas de la aterosclerosis están estrechamente relacionadas con la irregularidad y ruptura de las placas de ateroma en los territorios carotídeos y coronarios. La inestabilidad de la placa está parcialmente determinada por factores locales, pero diversos factores sistémicos, como procesos infecciosos, autoinmunes o genéticos, pueden estar desempeñando cierto papel en dicha inestabilidad. Si la estabilidad de la placa de ateroma está influenciada por factores sistémicos presentes sólo en una proporción de sujetos, ese subgrupo de individuos podría presentar una mayor predisposición a la ruptura de dicha placa.

El presente estudio analiza 5.393 angiografías de la bifurcación carotídea de 3.007 pacientes con una estenosis carotídea sintomática. Se agruparon a los pacientes según la presencia o

no de placas ateromatosas con una superficie irregular o lisa. Los pacientes con irregularidades de la superficie de la placa ($n=1.897$) en la arteria carótida sintomática presentaban una mayor incidencia de irregularidad en la arteria carótida contralateral (*odds ratio* 2,21; intervalo de confianza al 95 % 1,62-3,01; $p < 0,001$). Estos pacientes con placas ateromatosas irregulares bilaterales presentaban con mayor frecuencia una historia previa de infarto de miocardio en comparación con los pacientes que presentaban placas ateromatosas lisas (*hazard ratio* 1,82 [1,23-2,64]; $p < 0,001$), y presentaban una mayor mortalidad vascular de causa no cerebrovascular en el seguimiento (*hazard ratio* 1,82 [1,15-2,44]; $p = 0,007$). Estas asociaciones no eran atribuibles exclusivamente a la presencia de diferencias en los factores de riesgo vascular tradicionales. Estos resultados sugieren que algunos sujetos pueden presentar una predisposición a la irregularidad y ruptura de las placas ateroscleróticas, independiente de los factores de riesgo vascular tradicionales. Es posible, por tanto, hipotetizar sobre la existencia de otros factores sistémicos responsables de la inestabilidad de la placa.

Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RCJM, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet* 2000; 355:19-24.

Comentario

El desarrollo de aterosclerosis es un proceso crónico que es causado, o al menos acelerado, en parte por la hipertensión arterial, consumo de tabaco, diabetes e hiperlipidemia. Sin embargo, el riesgo de las principales complicaciones trombóticas y tromboembólicas de la aterosclerosis parece estar más relacionado con la estabilidad de las placas ateroscleróticas que con la extensión de la enfermedad. Los factores que influyen sobre la estabilidad de la placa no son bien conocidos. Existen factores locales, como la anatomía del vaso y de la placa, y las fuerzas de cizallamiento, que pueden tener su importancia, pero existen evidencias sobre la intervención de factores sistémicos. La inestabilidad de la placa se asocia con inflamación y hemorragia en el interior de la misma, y hay indicios de que estos fenómenos pueden ser inducidos por procesos autoinmunes o infecciosos. Si la estabilidad de la placa ateromatosa se ve influida por factores sistémicos (infección, autoinmunidad, etc.), los sujetos que presenten dichas alteraciones podrían estar más predispuestos a desarrollar complicaciones relacionadas con la ruptura de placas de ateroma.

Este estudio demuestra que, en pacientes con irregularidades de la placa de ateroma en una carótida, la presencia de placas irregulares en