

## ¿Los hallazgos del estudio STAR (*the Study of Trandolapril/Verapamil-SR and Insulin Resistance*) cambiarán el tratamiento de los pacientes hipertensos con el síndrome metabólico?

G. Bakris

Medical Center. Universidad de Chicago. Chicago. EE.UU.

Aproximadamente la mitad de las personas hipertensas, incluyendo hasta un 40% de los no-obesos<sup>1</sup>, tiene resistencia a la insulina<sup>2-6</sup> y por tanto cumple los criterios diagnósticos del síndrome metabólico<sup>2-5</sup>. Es importante tratar la hipertensión en las personas con síndrome metabólico para reducir el riesgo cardiovascular. Aunque diferentes clases de fármacos logran una reducción del riesgo de un evento cardiovascular bajando la presión arterial (PA)<sup>7</sup>, en la mayoría de los casos las recomendaciones actuales dictan el uso de diuréticos tipo diazidas (DTD)<sup>8,9</sup>. Sin embargo, numerosos ensayos han mostrado que el riesgo de desarrollar diabetes es significativamente elevado en las estrategias terapéuticas que incluyen DTD<sup>8,10,11</sup>. Es probable que la conversión del síndrome metabólico a diabetes, condición asociada a más morbilidad y mortalidad, se traduzca en una peor calidad de vida, esperanza de vida más corta y aumentos en el coste del tratamiento.

### Contexto

Es bien conocido que los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) y los bloqueadores de calcio (BC) bajan la PA y disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes. El estudio STAR examinó la hipótesis de que un inhibidor del SRA administrado con un BC tipo no dihidropiridina y metabólicamente neutro fuera superior a un inhibidor del SRA administrado con un DTD para mantener el control glucémico en pacientes hipertensos con síndrome metabólico.

STAR es un estudio multicéntrico de diseño prospectivo, aleatorizado y abierto, con evalua-

ción ciega de resultados. Después de un período de lavado, 240 sujetos que cumplían los criterios de inclusión se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos de estudio. El primer grupo recibió una combinación de dosis fija (CDF) de trandolapril más verapamil SR. El otro grupo recibió una CDF de losartán más hidroclorotiazida (HCTZ). Los fármacos se dosificaron para conseguir una PA de <130 mmHg. Se hizo un seguimiento de los sujetos un máximo de 52 semanas. Se evaluaron: a) los cambios en la resistencia a la glucosa respecto al valor basal en una prueba de tolerancia de glucosa 2 horas después de comer (el principal parámetro medido) al final del estudio; b) el nivel de insulina 2 horas después de comer; c) la resistencia a la insulina a las 12 semanas y d) la incidencia de nuevos casos de diabetes al final del estudio. En todas estas medidas se encontró un empeoramiento significativo del control glucémico en el grupo que recibió losartán más HCTZ en comparación con el grupo que recibió trandolapril más verapamil SR. Se encontraron diferencias significativas a favor del tratamiento con losartán más HCTZ en el cambio de TS medido en el consultorio entre el valor basal y el valor a las 12 semanas, pero no había diferencias significativas entre los dos grupos en los valores de TS basales ni en los valores al final del estudio, medidos tanto en el consultorio como 24 horas después a domicilio. Los hallazgos mostraron que en personas con tolerancia deficiente a la glucosa y función renal normal el uso inicial de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) con un BC tipo no dihidropiridina disminuyó el riesgo de desarrollar diabetes en un año en comparación con la combinación del inhibidor SRA más DTD. Además, el control de PA fue similar, pero mejor tolerado en el grupo IECA más BC.

### Implicaciones prácticas

STAR es el primer ensayo multicéntrico que compara los efectos metabólicos de un BC con

#### Correspondencia:

G. Bakris.

Hypertension Unit, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism.

University of Chicago Pritzker School of Medicine, 5841. South Maryland Avenue MC 1027, Chicago, Illinois 60637.

Correo electrónico: gbakris@earthlink.net

un DTD en combinación con un inhibidor del SRA administrado a máxima dosis para reducir la PA en pacientes con síndrome metabólico. Los hallazgos sugirieron que en pacientes con tolerancia deficiente a la glucosa en ayunas y síndrome metabólico, los cuales representan una proporción creciente de los pacientes con hipertensión, el uso de un DTD aumenta el riesgo de desarrollar diabetes.

Los resultados del estudio STAR también sugieren que es necesario reevaluar el manejo actual de los pacientes hipertensos con síndrome metabólico, a quienes sería más apropiado añadir una terapia metabólicamente neutra a los inhibidores de SRA en vez de una DTD para reducir aún más la PA sin empeorar su tolerancia a la glucosa. Si además se generan datos prospectivos adicionales que demuestran diferencias en los resultados que soportan este concepto, se pueden cambiar las recomendaciones terapéuticas. En concreto, aquellos pacientes con función renal normal y deficiente tolerancia a la glucosa se beneficiarían más de la adición de un agente metabólicamente neutro, como, por ejemplo, un BC tipo no dihidropiridina en vez de un DTD como se recomienda actualmente. Otro hallazgo importante de este estudio está relacionado con el uso de diuréticos de baja dosis junto con bloqueo del SRA. Antes se creía que la presencia de un inhibidor del SRA evitaba los efectos metabólicos adversos provocados por DTD (en función de la dosis). Sin embargo, un análisis *post hoc* del estudio STAR que evaluó el efecto de dosis bajas (180/2 mg verapamil SR/trandolapril o 50/12,5 mg losartán/HCTZ) en comparación con dosis altas (240/4 mg verapamil SR/trandolapril o 100/25 mg losartán/HCTZ) en los niveles de glucosa 2 horas después de comer mostró que esto no era cierto. Las personas que continuaban en el estudio con una dosis baja losartán/HCTZ (21 %) tuvieron un riesgo de desarrollar diabetes significativamente elevado al final del estudio, y aunque no fue un criterio de valoración predeterminado, esto representa un hallazgo que merece una investigación más profunda.

## Mecanismos

¿Cuál es la explicación más probable para la mayor tasa de nuevos casos de diabetes en el grupo que recibía losartán/HCTZ? Existen varios mecanismos posibles: uno de ellos es el empeoramiento de la resistencia a la insulina con los DTD<sup>10-13</sup> comparado con los conocidos efectos beneficiosos de los inhibidores del SRA y los efectos neutros de los BC<sup>10</sup>. Adicionalmente hay datos que sugieren que los DTD aumentan la respuesta inflamatoria, especialmente los niveles de la proteína C reactiva (PCR)<sup>14</sup>, mientras se

sabe que los antagonistas de los receptores At1 de la angiotensina II (ARA II) reducen los niveles de PCR cuando se emplean solos, pero que no tienen este efecto cuando se combinan con diuréticos<sup>14</sup>.

Un hallazgo aparentemente contradictorio fue que el mayor empeoramiento de la resistencia a la insulina y del control glucémico en el grupo que recibía losartán/HCTZ se observó durante las 12 primeras semanas, cuando este grupo tenía el control de la PA significativamente mejor. Sin embargo, esta diferencia en la PA fue significativa estadísticamente, pero no clínicamente y era evidente que no afectaba al control glucémico.

## Conclusión

El estudio STAR demostró que el uso de un DTD en pacientes hipertensos con tolerancia deficiente a la glucosa y síndrome metabólico aumentó el riesgo de nuevos casos de diabetes, incluso con un inhibidor del SRA administrado a máxima dosis y control de PA equivalente o mejor. En contraste, una CDF de trandolapril/verapamil SR fue eficaz en bajar la PA sin empeorar el control glucémico.

El ensayo STAR podría tener implicaciones profundas para pacientes hipertensos con síndrome metabólico. En pacientes con síndrome metabólico y tolerancia deficiente a la glucosa, los hallazgos indican claramente que el uso de una CDF de un BC tipo no dihidropiridina con un IECA reduce marcadamente el riesgo de desarrollar diabetes en comparación con la combinación DTD/BRA. Es probable que los datos de este estudio puedan extrapolarse a personas obesas que todavía no han adquirido una tolerancia deficiente a la glucosa, ya que el riesgo de desarrollar diabetes en este grupo es también alto. Sin embargo, es muy probable que los hallazgos no sean aplicables a una población aún más amplia de personas no obesas sin el síndrome metabólico.

## Bibliografía

1. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertens*. 1995;17:1457-62.
2. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):273-9.
3. Eckel RH, York DA, Rossner S, Hubbard V, Caterson I, St Jeor ST, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*. 2004;110(18):2968-75.
4. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6): 295-300.
5. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol*. 2005;96(4A):53E-9E.
6. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in meta-

- bolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individual with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:1410-19.
  8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
  9. Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
  10. Sarafidis P, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new onset diabetes [en prensa]. *Diabetes Care*. 2006.
  11. 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(5):963-9.
  12. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*. 1991;14(3):203-9.
  13. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1989;321(13):868-73.
  14. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ for the Val-MARC Investigators. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein. Primary Report of the Val-MARC Trial. *Hypertension*. 2006;48:1-7.