

## Comentarios bibliográficos

### **Hipertensión y tratamiento antihipertensivo como factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2**

*Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus*

**T.W. Gress, F.J. Nieto, E. Shahar, M.R. Wofford y F.L. Brancati, en representación del Atherosclerosis Risk in Communities Study**

*N Engl J Med 2000; 342: 905-912*

**Fundamento.** Estudios previos han sugerido que las tiacidas y los bloqueadores beta pueden potenciar el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, los resultados de estos estudios han sido inconsistentes, y los insuficientes datos sobre los resultados y potenciales factores de confusión han limitado muchos estudios.

**Métodos.** Llevamos a cabo un estudio prospectivo de 12.550 adultos, de 45-64 años de edad, sin diabetes. La exhaustiva evaluación llevada a cabo en el período basal incluyó la evaluación del uso de medicación y la determinación de la presión arterial con un esfigmomanómetro aleatorizado a cero. Despues de 3 y 6 años se evaluó la incidencia de nuevos casos de diabetes determinando las concentraciones séricas de glucosa en ayunas.

**Resultados.** Despues de un ajuste simultáneo para la edad, sexo, raza, educación, adiposidad, historia familiar con respecto a la diabetes, nivel de actividad física, otras conductas relacionadas con la salud y enfermedades coexistentes, los individuos con hipertensión tratados con diuréticos no corrieron un mayor riesgo de desarrollo ulterior de diabetes que los individuos con hipertensión no tratados con antihipertensivos (riesgo relativo, 0,91; intervalo de confianza del 95%, 0,73 a 1,13). Del mismo modo, los individuos tratados con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y antagonistas del calcio no corrieron un mayor riesgo que los no tratados con medicación. En comparación, en individuos con hipertensión tratados con bloqueadores beta se identificó un riesgo un 28% mayor de diabetes ulterior (riesgo relativo, 1,28; intervalo de confianza del 95%, 1,04-1,57).

**Conclusiones.** La preocupación por el riesgo de diabetes no debe disuadir a los médicos de prescribir tiacidas a adultos no diabéticos con hipertensión. La utilización de bloqueadores beta parece aumentar el riesgo de diabetes, pero es preciso sopesar este efecto adverso frente a los beneficios demostrados de los bloqueadores beta en la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares.

#### **COMENTARIO**

Existe una cierta contradicción entre los beneficios de los bloqueadores beta y los diuréticos, tratamientos antihipertensivos clásicos que siguen siendo recomendados en el último documento del JNC<sup>1</sup>, y la

observación de posibles efectos no deseables sobre el metabolismo lipídico y glucídico de dichos fármacos. Para conocer si realmente los diuréticos y los bloqueadores beta favorecen el desarrollo de diabetes mellitus (DM) tipo 2, los autores estudian prospectivamente y a lo largo de períodos observacionales de 3 y 6 años un grupo de 12.550 sujetos no diabéticos. Entre ellos había hipertensos (3.804) y no hipertensos (8.746). Estos pacientes pertenecen a la cohorte de 15.792 adultos de edades entre 45 y 64 años del estudio prospectivo ARIC<sup>2</sup>.

Al cabo de 6 años se detectaron 1.746 nuevos diabéticos que aparecieron mayoritariamente entre el grupo de hipertensos, cuya incidencia fue de 29,1 por 1.000 personas-año, mientras que entre los normotensos esta tasa de incidencia alcanzó solamente la cifra de 12 por 1.000 personas-año.

La medicación con diuréticos, tiacídicos inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o bloqueadores de los canales de calcio no supuso un riesgo mayor para el desarrollo de DM.

En cambio el riesgo de DM fue un 28% superior entre los que recibían bloqueadores beta que entre los que no tomaban medicación. La asociación entre el uso de bloqueadores beta y riesgo de DM no se relaciona con la ganancia de peso ni con adiposidad o con varias condiciones coexistentes que se ajustaron en el análisis multivariante.

El valor de los resultados de este estudio radica en el amplio número de pacientes, su período de seguimiento y la posibilidad de seguir a pacientes con diferentes grupos de tratamiento. Sin embargo, es posible que muchos pacientes con riesgo de DM ya no fueran tratados por sus médicos con diuréticos tiacídicos y en este grupo disminuyese por este motivo la tasa de incidencia de DM. Por otra parte, el grupo de bloqueadores beta es, hoy día, amplio y heterogéneo y el estudio no pude discriminar si determinados subgrupos de estas sustancias (por ejemplo cardioselectivos o modernos bloqueadores beta dotados de acción vasodilatadora y otros efectos favorables) pueden ser más beneficiosos que otros.

Se detecta en este estudio que la hipertensión arterial es un importante factor de riesgo de DM al margen de los tratamientos.

El estudio aporta resultados aplicables a la práctica clínica, como es el hecho de que puedan indicarse tiacidas en el tratamiento de la hipertensión, si se consideran indicadas, sin el temor de aumentar el riesgo de diabetes. Por otra parte los beta bloqueadores, considerados en conjunto, suponen un riesgo aumentado de DM. No obstante no pueden en absoluto olvidarse el beneficio cardiovascular de los bloqueadores beta, y por otra parte habrá que analizar por separado los efectos de diferentes subgrupos de estos fármacos.

P. Cia Gómez

**Bibliografía**

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446. (Fe de errores, *Arch Intern Med* 1998; 158: 573.)
2. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 687-702.

## ***La reducción de los valores de colesterol mejora las anomalías de la perfusión miocárdica en pacientes con coronariopatía y valores moderados de colesterol***

*Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels*

**J. Mostaza, M.V. Gómez, F. Gallardo, M.L. Salazar, R. Martín-Jadraque, L. Plaza-Celemín, I. González-Maqueda y L. Martín-Jadraque**

*J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 76-82

**Objetivos.** Tratamos de determinar si el tratamiento con pravastatina aumenta la perfusión miocárdica, mediante una prueba de esfuerzo con dipiridamol y examen tomográfico computarizado con emisión de fotón único con talio-201 (SPECT), en pacientes con coronariopatía (*coronary artery disease, [CAD]*) y valores moderados de colesterol.

**Fundamento.** Los estudios previos en pacientes con hipercolesterolemia han demostrado que la reducción del colesterol restaura la vasodilatación periférica y coronaria dependiente del endotelio y aumenta la perfusión miocárdica.

**Métodos.** Este estudio fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, con un diseño cruzado. Se asignaron aleatoriamente, para recibir 20 mg de pravastatina o placebo durante 16 semanas y después la medicación opuesta durante otras 16 semanas, 20 pacientes con CAD. Al término de cada período se llevaron a cabo un análisis de lípidos y lipoproteínas y una prueba de esfuerzo con dipiridamol y SPECT con talio-201. Dos observadores independientes analizaron visualmente las imágenes SPECT en 8 segmentos miocárdicos utilizando un sistema de valoración de cuatro puntos. Para cada paciente se obtuvieron la suma de la puntuación de esfuerzo y la de la puntuación en reposo. Mediante el método de Cedars-Sinai se llevó a cabo una evaluación cuantitativa. La magnitud del defecto se expresó como porcentaje de perfusión miocárdica global.

**Resultados.** Los valores de colesterol en las lipoproteínas totales y de baja densidad durante placebo fueron de  $214 \pm 29$  mg/dl y  $148 \pm 25$  mg/dl, respectivamente. Con pravastatina, estos valores fueron de  $170 \pm 23$  mg/dl

y de  $103 \pm 23$  mg/dl, respectivamente. Las sumas de la puntuación de esfuerzo y de la puntuación en reposo fueron menores con pravastatina que con placebo ( $7,2 \pm 2,3$  comparado con  $5,9 \pm 2,3$ ,  $p = 0,012$  y  $3,2 \pm 1,6$  comparado con  $2,4 \pm 2,2$ ,  $p = 0,043$ , respectivamente). El análisis cuantitativo puso de manifiesto un menor defecto de perfusión con pravastatina (29,2%) comparado con placebo (33,8%) ( $p = 0,021$ ) durante la prueba de esfuerzo con dipiridamol. En reposo no se identificaron diferencias.

**Conclusiones.** En pacientes con CAD la reducción de los valores de colesterol con pravastatina mejora la perfusión miocárdica durante la prueba de esfuerzo con dipiridamol y SPECT con talio-201.

### **COMENTARIO**

*Los beneficios del tratamiento con estatinas han sido demostrados en diferentes estudios. Se han propugnado varios mecanismos para explicar tales beneficios sin que de momento se pueda conocer la contribución real de cada uno de ellos. Uno de dichos mecanismos implicaría al endotelio vascular. Dada la importancia de la capa endotelial en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones, se ha publicado un número importante de estudios que demuestran los efectos de la hiperlipemia sobre el funcionalismo del endotelio, así como las consecuencias del tratamiento hipolipemiante. El estudio de Mostaza et al incide en esta cuestión, al demostrar claramente como el tratamiento con pravastatina mejora la perfusión de segmentos de miocardio previamente isquémicos. Se trata de una mejoría de aparición a corto plazo que los autores atribuyen a la recuperación de la función endotelial consecuencia de un balance favorable entre el incremento de la producción de óxido nítrico y reducción de la síntesis de endotelina. Utilizan un método exploratorio de amplia disponibilidad en nuestro país como el SPECT con talio-201 bajo provocación con dipiridamol. Considerar la mejoría de la función endotelial como resultado suficiente de un tratamiento no siempre es ajustado a las necesidades clínicas. Así, en el Heart and Estrogen/Progestin Interventions Trial no se reducen los episodios cardiovasculares en mujeres con cardiopatía pese al conocimiento previo de que los estrógenos potencian la vasodilatación coronaria dependiente del endotelio. No obstante, el estudio de Mostaza et al no sólo demuestra un beneficio clínico como sería la reducción de la isquemia miocárdica, sino que incluye a una población similar, aunque no idéntica, a la del estudio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) en el que quedó patente una reducción de acontecimientos en los sujetos tratados. En conclusión, Mostaza et al aportan nueva información sobre los beneficios del tratamiento con estatinas, totalmente concordantes con los datos disponibles en la actualidad y que refuerzan la necesidad de un control estricto y agresivo de las concentraciones no óptimas del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en el ámbito de la prevención secundaria.*

R. Bros