Vol. 12 – Núm. 4– Abril 2002
MEDIFAM 2002; 12: 299-304



J. A. TORRES PACHO, A. I. PÉREZ OLMO

## Efecto de irbesartán en el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2

*Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.*

La diabetes *mellitus* (DM) es la causa más frecuente de insuficiencia renal (IR) terminal en los países occidentales. El primer dato objetivo es la aparición de microalbuminuria, de tal manera, que un 5-10% de pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria, desarrolla anualmente nefropatía diabética[1-3].

El objetivo del estudio es determinar si la administración de irbesartán frente a placebo, en pacientes con DM tipo 2, hipertensión arterial (HTA) y microalbuminuria retrasa o evita la aparición nefropatía diabética.

El estudio es un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, con asignación aleatoria de 201 pacientes a placebo, 195 a irbesartán (IRB) 150 mg/día y 194 a IRB 300 mg/día con una mediana de seguimiento de 2 años. Tras identificar a 1.469 pacientes, retiran todo tratamiento antihipertensivo, lo sustituyen por placebo y durante 2 semanas toman cifras de tensión arterial (TA) y muestras de albuminuria nocturna. El estudio incluye pacientes con DM tipo 2 con microalbuminuria persistente (20 a 200 μg/minuto en dos de tres muestras urinarias estériles consecutivas durante la noche), creatinina sérica <1,5 mg/dl en varones, y <1,1 mg/dl en mujeres y con HTA (TA sistólica media >135 mmHg o TA diastólica media >85 mmHg, o ambas). Excluye pacientes con nefropatía no diabética, cáncer, enfermedad concomitante con supervivencia <2 años o que presenten alguna indicación específica para recibir inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). La TA óptima a alcanzar durante el seguimiento es <135 mmHg y <85 mmHg, por lo que añaden cualquier otro fármaco antihipertensivo durante el mismo para conseguir esta meta, y los pacientes reciben en los tres grupos, los cuidados habituales de su diabetes.

El estudio mide la aparición de una albuminuria nocturna >200 μg/minuto y por lo menos un 30%

*Aceptación: 01/03/02*

superior a la basal como definición de aparición de nefropatía franca. Secundariamente analiza la reducción o la normalización de la albuminuria nocturna y cuantifica el aclaramiento de creatinina. El análisis es con intención de tratar, las curvas de desarrollo de nefropatía diabética están basadas en el método de Kaplan – Meier y utiliza el método de regresión Cox para analizar las variables modificadoras de efecto.

No hay diferencias significativas en las características de base analizadas de los 3 grupos de aleatorización. Apareció nefropatía diabética en el 14,9% de los pacientes asignados a placebo (30/201), en el 9,7% de los asignados a IRB 150 mg (19/195) y en el 5,1% de los asignados a IRB 300 mg (10/194). La administración de IRB 150 mg/día frente a placebo muestra un riesgo relativo de nefropatía de 0,56 (0,31-0,99) y con IRB 300 mg de 0,32 (0,15-0,65). Alcanzan la normoalbuminuria el 24% (18-30) de los pacientes asignados a IRB 150 mg, el 34% (26-40) de los asignados a IRB 300 mg y el 21% (15-26%) de los asignados a placebo. La cifra de TA alcanzada en los 3 grupos no difiere y es 143-83 mmHg.

El estudio concluye que la administración de irbesartán (IRB) frente a placebo, en pacientes con DM tipo 2, HTA y microalbuminuria, disminuye la incidencia de nefropatía diabética.

La importancia del estudio, descansa en demostrar en el subgrupo de población estudiado, que se puede evitar o retrasar la aparición de nefropatía diabética, que inexorablemente desemboca en IR terminal, proceso invalidante, que afecta a la calidad de vida y que conlleva asociada una morbimortalidad por sí misma. La población estudiada presenta un riesgo de nefropatía en el grupo control similar a la de otros estudios, lo que nos permite generalizar los resultados a pacientes de ambos sexos con DM e HTA con cifras bien controladas, que presenten microalbuminuria. Podemos evitar la aparición de 1 caso de nefropatía diabética por cada 10 pacientes que tratemos con IRB 300 mg durante 2 años. Queda pendiente responder si una vez controladas las cifras de TA y el control metabólico de la DM, la administración de este grupo farmacológico (si es que hubiera efecto de grupo) afecta a la lesión microvascular retiniana, o a la enfermedad macrovascular.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med 1993;118: 577-81.
2. Nelson RG, Bennet PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1996; 335: 1636-42.
3. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999; 353: 617-22.


## Prevención de la enfermedad coronaria con simvastatina-niacina, vitaminas antioxidantes, o la combinación de ambos tratamientos

*Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345:1583-92.*

Se sabe que: a) el incremento de lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminuye el riesgo de sufrir un evento cardiovascular[1]; b) alcanzar buenas cifras de HDL y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), tiene efectos beneficiosos independientes y de similar magnitud en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares[2-4]; y c) por otra parte hay estudios que sugieren que el tratamiento con antioxidantes puede reducir también el riesgo de enfermedad cardiovascular[5].

El objetivo del estudio es analizar la protección cardiovascular que proporciona la administración de simvastatina-niacina y vitaminas antioxidantes, solas y asociadas, en pacientes con enfermedad coronaria y bajo nivel plasmático de HDL.

Es un ensayo clínico, doble ciego, en el que asignan de modo aleatorio 33 pacientes a recibir simvastatina-niacina, 39 a vitaminas antioxidantes, 40 a simvastatina-niacina más antioxidantes y 34 a placebo. El periodo de seguimiento es de 3 años. Incluye varones <63 años y mujeres <70 años con enfermedad coronaria (definida como infarto de miocardio previo, intervención coronaria o angina confirmada), con por lo menos 3 estenosis de al menos un 30% del diámetro luminal o 1 estenosis de por lo menos el 50%, con niveles bajos de HDL (en varones ≤35 mg/dl y en mujeres 40 mg/dl), niveles de LDL ≤145 mg/dl y triglicéridos alrededor de 400 mg/dl. Se establecen los siguientes criterios de exclusión: tener un nivel de lípidos fuera de los rangos especificados, haber sido inter-

venido de bypass coronario, tener hipertensión arterial severa, gota reciente o enfermedad hepática, tiroidea, renal o diabetes incontrolada. Los pacientes se estratifican de acuerdo a sexo, nivel de triglicéridos y nivel de riesgo, de tal manera, que aquéllos que son fumadores, diabéticos y con LDL >130, son considerados de alto riesgo. La dosis de simvastatina y niacina se incrementa según los niveles de LDL, estableciendo como objetivo un nivel de LDL ≤130 mg/dl, de tal forma que las dosis media de simvastatina y niacina son 13±6 mg/día y 2,4±2,0 g/día, respectivamente.

El estudio mide de manera principal los cambios medios en el % de estenosis coronaria proximal que se evidencian entre una arteriograma inicial y final y además analiza la aparición de un evento cardiovascular (mortalidad coronaria, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular o revascularización por empeoramiento de isquemia). El análisis es con intención de tratar. Los grupos de tratamiento son comparados con el grupo placebo mediante el método de Kaplan-Meier y el método de Cox.

Con respecto a las características basales analizadas de los pacientes, la diabetes fue más prevalente en el grupo asignado a simvastatina-niacina más antioxidantes que en el grupo asignado a simvastatina-niacina. El tratamiento con placebo, vitaminas antioxidantes, y simvastatina-niacina más antioxidantes, produce un incremento medio en la estenosis coronaria proximal del 3,9, 1,8 y 0,7%, respectivamente, mientras que el tratamiento con simvastatina-niacina la disminuye en una media del 0,4%. Ocurre un evento cardiovascular en el 24% de los pacientes asignados a placebo, en el 3% de los asignados a simvastatina-niacina, en el 21% de los asignados a vitaminas antioxidantes y en el 14% de los asignados a simvastatina-niacina más antioxidantes, de tal forma que, la administración de simvastatina-niacina frente a placebo muestra un riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular de 0,10 (0,01-0,81), no encontrando diferencias significativas respecto al mismo con la administración de los otros grupos de tratamiento frente a placebo.

El estudio concluye que la administración de simvastatina-niacina frente a simvastatina-niacina más antioxidantes, vitaminas antioxidantes y placebo, en pacientes con enfermedad coronaria y niveles bajos de HDL colesterol, produce regresión de la estenosis coronaria proximal y reduce la incidencia de sufrir un evento cardiovascular.

El estudio muestra que la administración de simvastatina-niacina reduce la incidencia de eventos cardiovasculares (podemos evitar la aparición de un evento cardiovascular por cada 4 pacientes que tratemos con simvastatina-niacina durante 3 años) y produce regresión de la estenosis coronaria proximal, de tal manera, que estos beneficios son mayores que los demostrados en estudios previos con la administración solamente de estatinas, lo que supone un sustancial avance en la práctica clínica diaria. Por otra parte el estudio muestra cómo la asociación de vitaminas antioxidantes al tratamiento con simvastatina-niacina disminuye los beneficios angiográficos y clínicos que se obtienen con simvastatina-niacina solamente, lo cual hace cuestionarse el uso del tratamiento antioxidante, en la prevención de eventos cardiovasculares, y necesitando por tanto estudios adicionales, que puedan avalar su uso.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8-15.
2. Phillips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary artery disease evaluated by angiography and clinical events, Circulation 1993; 88: 2762-70.
3. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
4. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. JAMA 2001; 285-91.
5. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Eng J Med 1989; 320: 915-24.


## Reducción de la incidencia de úlcera gastroduodenal con celecoxib, un nuevo inhibidor de la ciclooxigenasa-2, en comparación con naproxeno en pacientes con artritis

*Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, et al. Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. Am J Gastroenterol 2001;96:1019-27.*

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son comúnmente usados para el manejo del dolor e inflamación asociados a osteoartritis (OA) o artritis reumatoide (AR). Celecoxib, una nueva clase de inhibidor de la COX-2, ha mostrado en los ensayos clínicos[1-3] comparado con placebo, mejorar los signos y síntomas de OA y AR, sin mostrar efectos apreciables en la función plaquetaria y sin incremento significativo de complicaciones gastrointestinales.

El objetivo del estudio, es comparar la incidencia de úlcera gastroduodenal en pacientes con OA o AR, tratados con celecoxib frente a los tratados con naproxeno.

Es un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, en el que asignan de modo aleatorio 270 pacientes a celecoxib 200 mg, 2 veces al día y 267 a naproxeno 500 mg, 2 veces al día. El tiempo de tratamiento es de 12 semanas y el daño gastroduodenal es determinado por esofagogastroduodenoscopia después de 4, 8 y 12 semanas de tratamiento. Asimismo realizan endoscopia 7 días antes de la primera dosis del estudio para determinar los datos endoscópicos basales de los pacientes. Incluye pacientes con diagnóstico de OA o AR de por lo menos 3 meses de evolución que requieren tratamiento crónico con AINE y tienen una capacidad funcional basal de I a III. Establecen los siguientes criterios de exclusión: tener una gran o total incapacidad funcional, alguna otra artritis inflamatoria, gota aguda, enfermedad gastrointestinal activa, diagnóstico de ulceración gastrointestinal aguda o haber tomado naproxeno ≥1.000 mg/día 30 días antes de la primera dosis del estudio, úlcera endoscópica ≥3 mm de profundidad y embarazadas. Prohíben la administración concomitante de determinados fármacos: AINE (excepto aspirina 325 mg/día por razones no relacionadas con la artritis), antiulcerosos (incluyendo misoprostol), antibióticos para tratar la infección por *Helicobacter pylori*, anticoagulantes, antiácidos, antineoplásicos diferentes a metotrexate ≤20 mg/semana o aziatropina para el tratamiento de AR y corticoides, si hay cambios en su dosis durante el estudio.

El estudio analiza principalmente la incidencia acumulada de úlcera gastroduodenal y secundariamente analiza la eficacia del tratamiento en los síntomas de OA y AR. El análisis es con intención de tratar y utilizan la escala Lanza para puntuar las lesiones endoscópicas de 0 a 7. La incidencia de úlcera y úlcera/erosión y la distribución de sus puntuaciones son analizadas con Cochran-Mantel-Haenszel tests, estratificado por las características basales.

Respecto a las características de base analizadas de los pacientes, no hay diferencias significativas en el porcentaje y en la duración de OA y AR, ni en la distribución de las puntuaciones endoscópicas basales de estómago o duodeno, en cada grupo de tratamiento. Un 9% de los pacientes asignados a celecoxib desarrollan úlcera gastroduodenal a las 12 semanas del estudio, frente al 41% con naproxeno, con una incidencia acumulada de úlcera gástrica de 6 y 37% y de úlcera duodenal de 4 y 12%, respectivamente, durante las 12 semanas de tratamiento. En los pacientes asignados a celecoxib, el desarrollo de úlcera gastroduodenal se asocia significativamente a *H. Pylori* (mayor incidencia en los pacientes que son positivos para *H. Pylori* frente a los que son negativos, 12,9 frente a 2,9%, respectivamente), uso concomitante de aspirina e historia de úlcera, pero no, con tipo de enfermedad (OA/AR), edad, sexo, otros datos relevantes de la historia médica, tratamiento concomitante con corticoides o con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. En los pacientes asignados a naproxeno, la incidencia de úlcera gastroduodenal se asocia significativamente a historia de úlcera y sexo femenino, sin relacionarse de manera significativa con *H. Pylori*. No observan diferencias significativas en cuanto a la eficacia del tratamiento en OA y AR, incidencia de efectos adversos y abandonos entre los grupos de tratamiento.

El estudio concluye que la administración de celecoxib 200 mg, 2 veces al día frente a naproxeno 500 mg, 2 veces al día en pacientes con OA o AR, disminuye la incidencia de úlcera gastroduodenal, con una eficacia comparable entre ambos, en el tratamiento de OA y AR.

El estudio confirma y extiende, las observaciones de diferentes estudios previos[1,3], mostrando que celecoxib, inhibidor específico de COX-2, produce menor lesión gastroduodenal que los AINEs convencionales durante largos periodos de tratamiento en pacientes con artritis. Este ensayo clínico muestra, que durante las 12 semanas de tratamiento un 9% de los pacientes tratados con celecoxib desarrollan úlcera gastroduodenal, frente a un 41% de los tratados con naproxeno, de tal forma, que evitaríamos 320 úlceras gastroduodenales por cada 1.000 pacientes tratados durante 12 semanas con celecoxib y podríamos evitar, por tanto, el desarrollo de 1 úlcera gastroduodenal por cada 3 pacientes que tratemos con celecoxib durante 12 semanas. El estudio además muestra que celecoxib y naproxeno presentan similar eficacia en el tratamiento de OA y AR. Por todo esto celecoxib ofrece una racional alternativa frente a los AINEs convencionales, en el tratamiento durante largos periodos (> a 12 semanas) de pacientes con OA o AR.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory, and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 1921-8.
2. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74: 1095-105.
3. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: Randomised double-blind comparison. Lancet 1999; 354: 2106-11.

## Reducción de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 con modificación del estilo de vida o metformina

*Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.*

Dadas las consecuencias de la diabetes mellitus (DM), y ya que algunas de ellas están presentes en el momento del diagnóstico, se han desarrollado diversos estudios[1,2] sobre la probabilidad de prevención de DM tipo2.

El objetivo del estudio es analizar, si la aplicación de un programa intensivo de cambio del estilo de vida (PICEV) o el tratamiento con metformina, en adultos de alto riesgo para desarrollar DM tipo 2, retrasa o evita la aparición de DM, si ambos, difieren en efectividad, y si su efectividad es diferente según la edad, sexo o grupo étnico o racial.

El estudio es un ensayo clínico con asignación aleatoria de 1.082 personas a placebo 2 veces al día+cambios en el estilo de vida (CEV) estándar, 1.073 a metformina 850 mg, 2 veces al día+CEV estándar y 1.079 a un programa intensivo de CEV (PICEV), definido por el objetivo de alcanzar y mantener una reducción de peso de por lo menos un 7% respecto al inicial y realizar actividad física moderada de por lo menos 150 minutos por semana. La media de seguimiento es 2,8 años. Incluye pacientes con alto riesgo para desarrollar DM que presentan estos criterios: edad de por lo menos 25 años, con índice de masa corporal (IMC) ≥24, una glucemia plasmática en ayunas de 95-125 mg/dl y una glucemia de 140-199 mg/dl, 2 horas después de sobrecarga oral con 75 g de glucosa. Excluye participantes que tomen medicinas que puedan alterar tolerancia a la glucosa o que tengan alguna enfermedad que pueda reducir su expectativa de vida o su capacidad de participar en el estudio.

El estudio mide la aparición de DM, diagnosticada por la presencia, mediante una determinación semianual de glucemia plasmática en ayunas y un test anual de tolerancia oral a la glucosa, de una glucemia plasmática en ayunas ≥126 mg/dl o una glucemia ≥200 mg/dl, 2 horas después de sobrecarga oral con 75 g de glucosa, de acuerdo a los criterios de 1997 de la *American Diabetes Association*[3]. El diagnóstico requiere confirmación por un segundo test, normalmente a las 6 semanas y conforme a los mismos criterios. El análisis es con intención de tratar, las curvas de incidencia acumulada de DM son comparadas con el *log-rank test* y utilizan el método de regresión de Cox para analizar las variables modificadoras de efecto.

No hay diferencias significativas en las características de base analizadas de los 3 grupos de aleatorización, siendo la edad media de los participantes de 51 años y el IMC medio de 34. Al año de seguimiento, aparece DM en 11 de cada 100 participantes asignados a placebo, en 7,8 de de cada 100 asignados a metformina y en 4,8 de cada 100 de los asignados a PICEV, de tal forma que la aplicación de PICEV frente a placebo muestra un riesgo relativo (RR) de DM de 0,42 (0,34-0,52) y la administración de metformina frente a placebo muestra un RR de DM de 0,69 (0,57-0,83). A su vez la aplicación de PICEV frente a metformina, disminuye significativamente la aparición de DM, mostrando un RR de 0,61 (0,49-0,76). Aunque la incidencia de DM a los 3 años de seguimiento aumenta y es de 28,9, 21,7 y 14,4%, en el grupo placebo, en el de metformina y en el PICEV, respectivamente, la reducción del riesgo de DM a los 3 años prácticamente se mantiene constante. Se necesitarían tratar a 6,9 personas con PICEV y a 13,9 con metformina durante 3 años para evitar 1 caso de DM. Los efectos del tratamiento no difieren significativamente en relación a sexo, raza o grupo étnico y PICEV es más efectivo en todos los subgrupos.

El estudio concluye que la aplicación de un programa intensivo de cambios en el estilo de vida (PICEV) y el tratamiento con metformina reducen la incidencia de DM tipo 2 en personas de alto riesgo para desarrollar la enfermedad y la aplicación de PICEV es más efectiva que la administración de metformina.

La importancia del estudio se basa en mostrar que el tratamiento con metformina y la aplicación de PICEV son altamente efectivos en retrasar o evitar la aparición de DM tipo 2 en personas con alto riesgo para desarrollar la enfermedad, siendo los efectos del tratamiento similares en hombres y mujeres y en todos los grupos étnicos y raciales, de tal forma que los resultados del estudio se podrían aplicar a la diferente diversidad étnica y cultural de algunas poblaciones, como por ejemplo la de Estados Unidos. Sin embargo el estudio no tuvo la potencia adecuada para valorar la significancia de efectos en los subgrupos y el tamaño de la muestra no fue calculado para cada uno de ellos; además la mayoría de los participantes tenían sobrepeso y prácticamente el 70% tenía historia familiar de DM, todos ellos factores a tener en cuenta y que podrían explicar que no se encontraran diferencias significativas en los subgrupos. Por otro lado, la aplicación de PICEV es más efectiva que la administra-

ción de metformina, con lo que podemos evitar la aparición de 1 caso de DM tipo 2 por cada 7 personas a las que apliquemos CEV durante 3 años. Finalmente, al reducir la incidencia de DM tipo 2, también sería posible retrasar o evitar el desarrollo de las diferentes complicaciones que dicha enfermedad lleva consigo, lo cual es importante desde el punto de vista de calidad de vida y morbimortalidad de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997; 20: 537-44.
2. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-50.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.