

Efectos cardiovasculares y renales de dosis bajas de ramipril en pacientes diabéticos tipo 2 con excreción urinaria de albúmina elevada: estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo (Estudio DIABHYCAR)

Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Ménard J, on behalf of the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328:495-501.

Bonet A, Dalfó A, Egocheaga MI, Sanchis C, Pepió JM, Paja E, Nevado A, Iglesias JM, Flores I, Dominguez M, Martín E, Ureña T

Grupo de trabajo en HTA semFYC

Objetivo. Probar la hipótesis: en pacientes diabéticos tipo 2 con excreción de albúmina elevada las dosis bajas de ramipril reducen los eventos cardiovasculares y renales.

Diseño. Estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo. Seguimiento medio: 47 meses.

Emplazamiento. Consultas de Atención Primaria de 16 países europeos y del Norte de Africa.

Población de estudio. 4912 pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 50 años, con excreción de albúmina elevada (>20 mg/l) y con creatinina <150 µmol/l, no insulinizados ni tratados con IECA o ARA II.

Intervención. Se asignaron aleatoriamente 2.443 al grupo de tratamiento con 1,25 mg/d de ramipril y 2.469 al grupo placebo. En caso de ser necesario se podían emplear otros fármacos en tratamiento abierto.

Medición del resultado. El objetivo primario fue la presencia combinada de muerte cardiovascular, (infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardiaca (ICC), ingreso hospitalario e insuficiencia renal terminal (IRT) (hemodiálisis o trasplante). Objetivos secundarios fueron IAM mortal y no mortal, ACV, ICC, IRT, muerte por cualquier causa, angioplastia, duplicación de creatinina, pérdida de visión, y amputación de miembros inferiores. La muestra se calculó según los eventos esperados y estableciendo como objetivo una reducción de eventos entre los dos grupos del 20% a favor de ramipril.

Resultados. No hubo diferencias significativas en ninguno de los resultados considerados, tanto primarios como secundarios. Se observaron diferencias en las cifras de presión arterial (PA) a favor del grupo de ramipril y una tendencia favorable ($p < 0,07$) a la disminución de la excreción de albúmina en ese mismo grupo. Se registró un 14% de pérdidas de seguimiento.

En la tabla se muestran los resultados primarios y secundarios en los grupos activo y placebo:

	Ramipril	Placebo	RR (IC 95%)	
	(n=2443)	(n=2469)		
Resultados Primarios				
Combinado	362 (14,8)	377 (15,3)	0.97 (0,85 - 1,11)	
Muerte Cardiovascular	141 (5,8)	133 (5,4)	1.07 (0,85 - 1,35)	
IAM (no mortal)		52 (2,1)	0.89 (0,61 - 1,29)	
ACV (no mortal)	89 (3,6)	84 (3,4)	1.07 (0,80 - 1,44)	
ICC (no mortal)	76 (3,1)	91 (3,7)	0.84 (0,62 - 1,14)	
IRT		4 (0,2)	0.40 (0,13 - 1,30)	
Resultados Secundarios				
Mortalidad Total	334 (13,7)	324 (13,1)	1.04 (0,90 - 1,20)	
Muerte Cardiovascular	179 (7,3)	175 (7,1)	1.03 (0,85 - 1,26)	
IAM (mortal y no mortal)		61 (2,5)	0.79 (0,57 - 1,10)	
ACV (mortal y no mortal)	118 (4,8)	116 (4,7)	1.03 (0,80 - 1,32)	
ICC (mortal y no mortal)		85 (3,5)	0.84 (0,64 - 1,12)	
IRT (mortal y no mortal)		11 (0,5)	0.93 (0,41 - 2,10)	
Revascularizacion	179 (7,3)	201 (8,1)	0.90 (0,74 - 1,09)	
AIT		22 (0,9)	1.06 (0,58 - 1,92)	
Amaurosis monocular		8 (0,3)	1.01 (0,38 - 2,69)	
Duplicacion creatinina		48 (2,0)	0.81 (0,56 - 1,12)	
Amputaciones		28 (1,1)	1.09 (0,64 - 1,85)	

IAM: infarto de miocardio; IC: insuficiencia cardiaca; ACV: accidente cerebrovascular; IRT: insuficiencia renal terminal ; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Conclusiones. Las dosis bajas de ramipril no disminuyen la aparición de eventos cardiovasculares y renales en pacientes diabéticos tipo 2 con excreción elevada de albúmina.

Comentario

En los pacientes diabéticos son muy frecuentes las complicaciones cardiovasculares y renales, especialmente en pacientes con microalbuminuria. Aunque no de forma exclusiva, es conocido que los IECA reducen la excreción de albúmina (o "reducen la microalbuminuria"). Dosis elevadas de

ramipril (10 mg) demostraron en los estudios HOPE y MICROHOPE¹ una reducción significativa de la morbimortalidad de los pacientes diabéticos de alto riesgo. Algo similar sucedió en el estudio LIFE² con losartán. La contribución del descenso de la PA en los resultados de esos estudios aún se debate. Por otra parte, dosis bajas de ramipril (1,25 mg/día) sin efecto sobre la PA han demostrado disminuir la eliminación de albúmina en pacientes diabéticos con hipertrofia ventricular izquierda.

El estudio DIABHYCAR pretendía conocer si esas mismas dosis bajas de ramipril reducían los eventos cardiovasculares y renales en pacientes diabéticos tipo 2 con excreción de albúmina elevada reforzando así la hipótesis de que la molécula poseía efectos beneficiosos más allá de los relacionados con la bajada de la PA. Esta acción beneficiosa defendida por algunos autores, es negada por otros^{3,4}. Los resultados negativos del ensayo ponen de nuevo en duda ese efecto específico y devuelven al primer lugar de importancia al descenso de la PA a la hora de disminuir las complicaciones de la HTA tal y como recogen las guías más importantes.

-
1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes: results of the hope study and micro-hope substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-59.
 2. Lindholm L, Ibsen H, Dahlof B, Devereux R, Beevers G, de Faire U et al. cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
 3. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
 4. Griffin KA, Abu-Amarah I, Picken M, Bidani AK. Renoprotection by ACE inhibition or aldosterone blockade is blood pressure-dependent. *Hypertension*. 2003; 41: 201–206.