

Efecto del trandolapril sobre la presión arterial y la microalbuminuria en el paciente diabético: estudio GALTRAN

J. A. Santos Rodríguez, C. Gómez Pajuelo*, R. Fernández González**,
en nombre del grupo GALTRAN (lista de participantes en el Addendum)

Centro de Salud de Rianxo. La Coruña. *Clínica Ruber. Madrid. **Laboratorios Knoll. Madrid.

Objetivo. *Evaluación de la respuesta de la albuminuria al tratamiento con trandolapril en los pacientes diabéticos, hipertensos o no, durante un año.*

Pacientes y métodos. Catorce centros de Asistencia Primaria incluyeron 131 pacientes diabéticos con microalbuminuria positiva, independientemente de sus cifras de presión arterial. Se cuantificaba la albuminuria en orina de 24 horas y se les administraba, en dosis crecientes de 2 a 4 mg, trandolapril, hasta lograr control de la presión arterial. Se evaluaba la respuesta de la proteinuria durante un período de seguimiento de doce meses. Aquellos pacientes con hipertensión arterial (HTA) no controlada recibían la asociación fija de trandolapril y verapamilo a dosis de 2/180 mg.

Resultados. La presencia de albuminuria fue del 70 % de los pacientes escrutados mediante tiras reactivas. Existía HTA en el 93 % de los pacientes diabéticos. La albuminuria descendió significativamente desde $55,7 \pm 32 \mu\text{g}/\text{min}$ hasta $17,3 \pm 36 \mu\text{g}/\text{min}$ al cabo de un año de tratamiento ($p < 0,001$). Cuando se consideró la negativización de la proteinuria como un valor inferior a $20 \mu\text{g}/\text{min}$, el porcentaje de pacientes pasó de un 23,3 % inicial a un 83,7 % al final del estudio. La presión arterial descendió significativamente, de $158,8 \pm 19/89,3 \pm 10$ a $134,1 \pm 9/75,5 \pm 8 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$). Considerando el objetivo de presión arterial por debajo de $130/85 \text{ mmHg}$, al cabo de un año se controló al 45,3 % de los pacientes tratados. El control metabólico de la diabetes mejoró, pasando la glucemia de $177 \pm 51 \text{ mg/dl}$ a $130 \pm 32 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,001$), y la hemoglobina glucosilada de $7,98 \% \pm 2,3 \%$ a $6,7 \% \pm 2,1 \%$ ($p < 0,001$).

Conclusiones. La presencia de HTA es muy frecuente entre la población diabética con microalbuminuria. Las tiras reactivas pueden arrojar hasta un 30 % de falsos positivos cuando se determina posteriormente la albuminuria en orina de 24 horas. El tratamiento con trandolapril controla la presión arterial en el diabético hipertenso, disminuye sustancialmente la microalbuminuria y ayuda a mejorar el control metabólico de la diabetes en estos pacientes al cabo de un año de tratamiento.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad con una elevada prevalencia entre la población española, y plantea un problema sociosanitario de primer orden por la elevada incidencia de complicaciones tardías que presentan estos pacientes, que incluyen la nefropatía diabética, microangiopatía, polineuropatía y retinopatía, entre otras complicaciones vasculares. Durante los últimos años se ha prestado atención, por parte de la comunidad científica, a la presencia de microalbuminuria, alteración que ha resultado ser un marcador precoz de la evolución hacia la nefropatía diabética, así como de enfermedad coronaria y cerebrovascular en los pacientes diabéticos¹.

Por otro lado, se han ido acumulando recientes experiencias que demuestran que el empleo de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) es capaz de reducir la mi-

croalbuminuria y retrasar la progresión de la aparición de insuficiencia renal crónica, independientemente de su efecto sobre la presión arterial, incluso en sujetos normotensos². Por todo ello hemos considerado de extraordinario interés estudiar en la población diabética la presencia de albuminuria (micro y macroalbuminuria) y establecer si el tratamiento con un IECA, trandolapril, es capaz de reducir la albuminuria. Esto tendría una gran relevancia, dado que el control de la albuminuria se relaciona con una mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes diabéticos, así como con la disminución del gasto sanitario por las complicaciones tardías de los pacientes con diabetes mellitus.

Para ello se ha realizado un estudio abierto en el ámbito de la Atención Primaria con el objetivo de establecer si el tratamiento con trandolapril durante un año en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y albuminuria es capaz de redu-

cir el grado de micro y macroalbuminuria que presentan, así como mejorar el control de la presión arterial y el perfil metabólico de su enfermedad de base.

Pacientes y métodos

Se seleccionaron sujetos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (con dos determinaciones de glucemia basal en ayunas superiores a 140 mg/dl), de cualquier sexo, mayores de 40 años, con el diagnóstico firme de la enfermedad desde al menos dos años, en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales y/o insulina, tuvieran o no hipertensión arterial (HTA), y con determinación de microalbuminuria positiva mediante tiras reactivas, al menos en dos evaluaciones seriadas, separadas por un intervalo de 72 horas.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica de etiología no diabética (cifras de creatinina sérica superior a 2 mg/dl) que padecieran cualquier enfermedad sistémica grave, con embarazo o en período de lactancia, que presentaran cifras de potasio sérico elevadas (mayores de 5,5 mEq/l), con neuropatía autonómica avanzada, o que tuvieran antecedentes de sensibilidad a los fármacos que se iban a emplear en el estudio.

En la fase inicial se realizaba una historia clínica completa, exploración física, analítica con bioquímica sérica y determinación de hemoglobina glucosilada, así como cuantificación de la albuminuria en caso de que ésta fuera positiva. Los pacientes comenzaban el tratamiento con trandolapril una vez determinada la presencia de microalbuminuria por las tiras reactivas. Para la determinación de la microalbuminuria se empleaban las tiras reactivas Micral-Test, de laboratorios Boehringer Ingelheim. Opcionalmente se realizaba un electrocardiograma de doce derivaciones. En los pacientes hipertensos se establecía una fase de lavado de medicación antihipertensiva de dos semanas.

Los pacientes que reunían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión eran incluidos en la siguiente fase de tratamiento con trandolapril. Se les trataba inicialmente, además de con su medicación habitual para la diabetes, con 2 mg de trandolapril en una toma diaria durante un mes. Se estableció como objetivo a lograr en los pacientes que fueran hipertensos la cifra de presión arterial (PA) menor de 130/85 mmHg. En los pacientes con microalbuminuria positiva ésta se cuantificaba posteriormente en orina de 24 horas. Si la cuantificación de albuminuria era negativa, se excluía entonces al paciente del estudio.

En aquellos pacientes que eran hipertensos, si la PA al cabo de un mes no había descendido

al menos 5 mmHg en la presión diastólica (PAD), se excluían del estudio. Al cabo de otro mes eran evaluados de nuevo, y si la PAD era igual o inferior a 85 mmHg continuaban con la misma dosis de trandolapril, mientras que si no se alcanzaban estas cifras se subía la dosis de trandolapril a 4 mg al día. Al cabo de un mes con este tratamiento, si la PAD era igual o superior a 85 mmHg, se les cambiaba el tratamiento a la combinación trandolapril 2 mg más verapamilo 180 mg, mientras que aquellos pacientes con cifras de PA controladas mantenían el tratamiento recibido. A los seis meses del inicio del estudio eran evaluados de nuevo, para determinar las cifras de PA y analítica sérica, y la visita final se realizaba a los doce meses del comienzo del tratamiento. En cada visita se realizaba interrogatorio dirigido a la presencia de efectos adversos de la medicación.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar. Para la comparación de las medias entre diferentes subgrupos de la muestra se utilizó la prueba de la «t» de Student para muestras independientes. Para la comparación de medias a lo largo del estudio se utilizó la prueba de la «t» de Student para muestras emparejadas y, en caso de existir más de dos niveles en el factor intrasujetos, el análisis de la varianza de medidas repetidas. Para comparar la distribución de pacientes que cumplían criterios de control de la PA antes y después del estudio, contrastando los cambios en las respuestas debidos a la intervención experimental, se utilizó la prueba de McNemar. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Fueron escrutados 131 pacientes, de edad media $61,9 \pm 10,3$ años, de los cuales eran varones el 47,3 %; sin diferencias significativas en la edad para los varones y las mujeres ($60,9 \pm 11,1$ en los varones, $62,9 \pm 9,5$ en las mujeres). Había un 20,6 % de fumadores y un 42,7 % referían ingesta de alcohol. Existían antecedentes familiares de diabetes por parte del padre en el 13,7 % y por parte de la madre en el 16,0 %. En cuanto a los antecedentes de cardiopatía isquémica, estaban presentes en un 19,1 % en el caso de los padres y en un 11,4 % en el caso de la madre. La HTA era la patología más frecuente entre los progenitores, con un 22,9 % de los padres y un 18,3 % para las madres. Los pacientes conocían la existencia de su diabetes desde un promedio de $8,3 \pm 8,2$ años, recibiendo para su tratamiento: dieta el 39,3 %, antidiabéticos orales el 76,6 % e insulina el 8,4 %.

TABLA 1
Datos demográficos básales en los pacientes escrutados

Número: 131
Sexo (varones): 47,3 %
Edad (años): $61,9 \pm 10,3$
IMC (kg/cm^2): $28,5 \pm 9,3$
HTA: 93 %
Microalbuminuria: 69,8 %
Fumadores: 20,6 %
Alcohol: 42,7 %
PAS (mmHg): $158,04 \pm 19,04$
PAD (mmHg): $89,56 \pm 9,95$

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Existía HTA en el 93 % de los pacientes, de los cuales sólo el 9,3 % no recibía tratamiento farmacológico antihipertensivo y el 26,0 % había presentado alguna complicación cardiovascular, según la anamnesis (accidente cerebrovascular, claudicación intermitente o cardiopatía isquémica).

De los datos derivados de la exploración física inicial se observó que el índice de masa corporal (definido por la relación entre el peso y el cuadrado de la talla o índice de Quetelet) era de $28,5 \pm 9,3 \text{ kg}/\text{m}^2$, con una presión arterial sistólica (PAS) media de $158,04 \pm 19,04 \text{ mmHg}$ y una PAD media de $89,56 \pm 9,95 \text{ mmHg}$, sin diferencias entre ambos sexos (tabla 1).

Se encontraron alteraciones en el electrocardiograma en un 18,3 %, sobre un 75,6 % de pacientes a los que se les realizó esta prueba.

De los 131 pacientes escrutados inicialmente, entraron en la fase de tratamiento con trandolapril 119 pacientes (a 12 pacientes se les retiró por ausencia de albuminuria cuantitativa). Al cabo de doce meses de tratamiento restaban 86 pacientes, de los cuales 73 continuaban con la dosis inicial de 2 mg de trandolapril, 10 pacientes recibieron 4 mg de trandolapril y 3 la asociación verapamilo 180 mg más trandolapril 2 mg. Existía albuminuria, determinada por la cuantificación en orina de 24 horas, en el 69,8 % de los pacientes escrutados.

TABLA 2
Datos analíticos básales y al cabo de un año en los pacientes que completaron el estudio

PARÁMETRO	INICIAL (n = 83)	FINAL (n = 83)	p
Albuminuria ($\mu\text{g}/\text{min}$)	$55,7 \pm 32$	$17,3 \pm 36$	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	177 ± 51	130 ± 32	< 0,001
Hb glucosilada (%)	$7,98 \pm 2,3$	$6,74 \pm 2,1$	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	0,99	0,94	NS

Hb: hemoglobina; NS: no significativa.

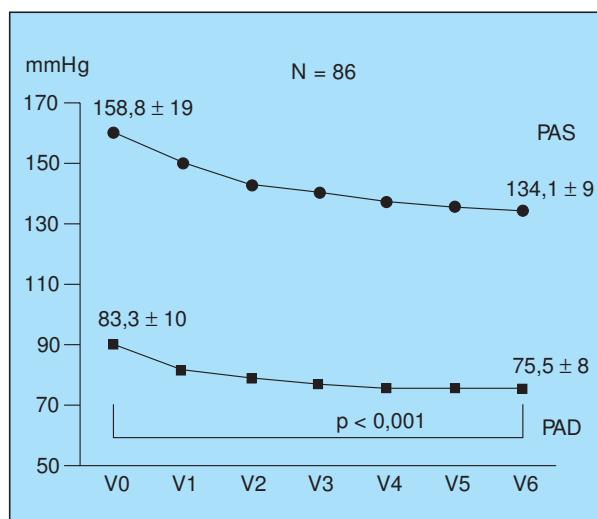


Fig. 1. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) durante el estudio.

Los datos analíticos se muestran en la tabla 2, observándose un descenso significativo de las cifras de albuminuria y glucemia, así como de hemoglobina glucosilada, manteniendo los niveles de creatinina dentro de la normalidad.

El análisis de las muestras pareadas para la PA en los 86 pacientes que iniciaron y finalizaron el estudio muestra que la PAS descendía de $158,8 \pm 19 \text{ mmHg}$ a $134,1 \pm 9 \text{ mmHg}$, y la PAD descendía de $89,3 \pm 10 \text{ mmHg}$ a $75,5 \pm 8 \text{ mmHg}$ al cabo de los doce meses del estudio ($p < 0,001$ para ambas presiones, sistólica y diastólica) como se muestra en la figura 1. Si consideramos los criterios de control de PA $< 140/90 \text{ mmHg}$, 69 pacientes de los 86 (80,3 %) estaban controlados al final del estudio y 17 presentaban cifras superiores a estas cifras. Si nos atenemos al objetivo estricto de control de PA $< 130/85 \text{ mmHg}$, el 45,3 % de los 86 pacientes estaban controlados (39 pacientes), mientras que 47 (54,7 %) mostraban cifras superiores (tabla 3).

En cuanto a la microalbuminuria, ésta descendió de manera significativa ($p < 0,001$) desde

TABLA 3
Grado de control de la hipertensión arterial en los estadios inicial y final del estudio (PA < 130/85 mmHg)

N = 86	INICIAL	FINAL
PA $\geq 130/85 \text{ mmHg}$	80 (93,0%)	47 (54,7%)
PA $< 130/85 \text{ mmHg}$	6 (7,0%)	39 (45,3%)
p		< 0,0005

PA: presión arterial. El valor de la p se ha calculado mediante la prueba de McNemar.

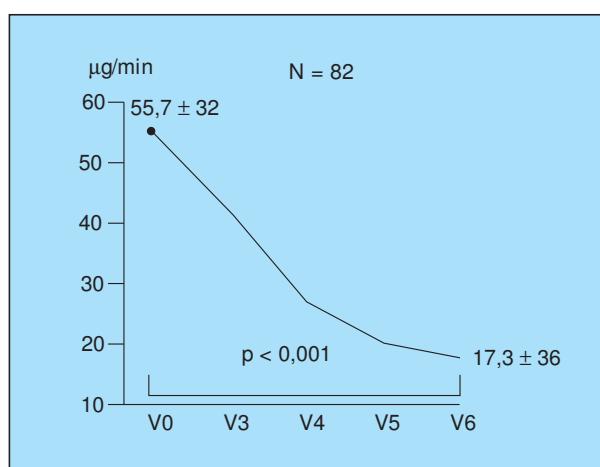


Fig. 2. Evolución de la microalbuminuria durante el estudio.

$55,7 \pm 32$ µg/min al inicio hasta $17,3 \pm 36$ µg/min (fig. 2). Si consideramos que la albuminuria se negativizaba cuando los niveles de la misma eran inferiores a 20 µg/min, el porcentaje de pacientes con estas cifras pasó del 23,3% en la valoración inicial hasta el 83,7% al final del estudio (tabla 4).

Discusión

En este estudio, realizado en el ámbito de la Atención Primaria, hay que destacar algunos aspectos: en primer lugar, la elevada presencia de HTA en la población seleccionada, del 93%. Esto no quiere decir que ésta es la prevalencia real de la enfermedad entre la población diabética, puesto que el estudio no era de diseño epidemiológico, pero sí puede reflejar lo que acontece en la población diabética con microalbuminuria. Sabemos, por otro lado, que los pacientes con diabetes mellitus tienen una incidencia mayor de hipertensión que los pacientes con tolerancia a la glucosa normal³ y que la asociación de diabetes mellitus e hipertensión ensombrece claramente el pronóstico del paciente diabético, pues acelera la aparición de aterosclerosis, siendo ésta la responsa-

ble del 80% de las muertes en los diabéticos y del 75% de las hospitalizaciones que estos pacientes sufren⁴.

En segundo lugar, la presencia de microalbuminuria, del 70% en nuestro estudio, supone un 30% de falsos positivos en la determinación de la prueba mediante tiras reactivas. Como ya se ha comentado, la microalbuminuria es un predictor de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de desarrollo de nefroangioplerosis⁵. Incluso se ha encontrado que su prevalencia aumenta con la intensidad de la HTA: es del 15% en los pacientes con HTA leve, mientras que excede del 50% en los pacientes con HTA grave⁶. Su presencia en nuestros pacientes probablemente tenga que ver con el cúmulo de factores de riesgo: elevada prevalencia de HTA, elevados valores de índice de masa corporal y diabetes, factores todos ellos que se suman y multiplican al riesgo cardiovascular y, consecuentemente, es una expresión del peligroso perfil de riesgo de los pacientes incluidos en este estudio, sin que ello quiera decir *a priori* que es expresión de una nefropatía diabética incipiente.

En tercer lugar, el tratamiento con un IECA, trandolapril, confirma en este estudio dos hechos: el primero es que es capaz de controlar la PA de manera importante en este grupo de población de alto riesgo cardiovascular: la PA desciende significativamente en un alto porcentaje de pacientes con la dosis terapéutica convencional y tan sólo fue necesario duplicar la dosis o recurrir a la asociación de trandolapril y verapamilo en un escaso 12% de los pacientes seleccionados. El segundo es que desciende de forma significativa la microalbuminuria de estos pacientes. Los IECA han demostrado ser capaces de reducir la excreción urinaria de albúmina independientemente de su efecto antihipertensivo⁵, y el Joint National Committee (JNC) VI propugna que se empleen de forma preferencial en los diabéticos y en los pacientes con nefropatía diabética⁷. Es más, este comité de expertos recomienda cifras de PA más bajas como objetivo terapéutico en este tipo de pacientes, que fueron las cifras objetivo en este estudio. Cuando se considera necesario, por criterios de control de la PA, o porque los IECA no se toleran satisfactoriamente o estén contraindicados, también se recomienda la utilización de calcioantagonistas, que han demostrado tener un efecto protector renal⁸. En el caso de nuestro estudio se empleó verapamilo asociado al trandolapril, aunque en un escaso porcentaje de pacientes dado el buen grado de control de la PA obtenido en monoterapia. Una limitación de este estudio es la ausencia de un grupo control, pero resulta difícil realizar un estudio con este objetivo en el ámbito de Atención Prima-

TABLA 4
Distribución de los pacientes con control de la microalbuminuria

MICROALBUMINURIA	INICIAL (n = 86)	FINAL (n = 83)
> 20 µg/min	66 (76,7%)	11 (12,8%)
≤ 20 µg/min	20 (23,3%)	72 (83,7%)
p		< 0,0005

El valor de la p se ha calculado mediante la prueba de McNemar.

ria, y aunque no se pueda excluir que el efecto beneficioso del descenso de la microalbuminuria sea sólo debido al descenso de la PA, existen evidencias en la literatura científica, como se ha comentado más arriba, del efecto beneficioso *per se* de los IECA sobre la proteinuria. De forma paralela se obtuvo un mejor control metabólico de la diabetes, como se demostró por el hecho de conseguir un descenso de las cifras de glucemia basales y de los niveles de hemoglobina glucosilada. Todo ello permite afirmar que el perfil metabólico de estos pacientes, de alto riesgo, mejoró notablemente. En conclusión, podemos afirmar que en pacientes diabéticos con afectación renal, el tratamiento con el IECA trandolapril mejora de forma evidente su perfil de riesgo cardiovascular, pues controla las cifras de PA de acuerdo a las últimas recomendaciones del JNC VI, reduce significativamente la proteinuria y ayuda a obtener un control metabólico integral de la diabetes.

Addendum

Médicos participantes en el estudio: M. A. Abad Vila, W. Aranda Esquivel, E Cobas Varela, S. Fernández Juiz, F. Fuentes Fernández, M. E González Fernández, G. López Méndez, J. M. López Pérez, M. Pérez Llamas, S. Rey Suárez, J. A. San-

tos Rodríguez, S. Torreira Mouro, J. Torres Colomer y J. M. Lamas Pedreira.

Agradecimientos

A Yacine Belkaid por su inestimable cooperación.

Bibliografía

1. Luft FC, Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (suppl 1):S11-S15.
2. Luft FC. Microalbuminuria and essential hypertension: renal and cardiovascular implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6:553-557.
3. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects: the San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993; 42:154-161.
4. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. En: Fuster V, ed. *Atherosclerosis and coronary heart disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 29:328-330.
5. Rodicio JL, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1998; 68:S51-S54.
6. Hornych A, Asmar R. Microalbuminuria and arterial hypertension. *Presse Med* 1999; 28:597-604.
7. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2.413-2.446.
8. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50:1.641-1.650.