

Objetivos del tratamiento antihipertensivo en la población diabética: situación actual y perspectivas futuras

J.L. Llisterri Caro^a y J.A. Divisón Garrote^b

^aCentro de Salud Ingeniero Joaquín Benloch. Valencia.

^bCentro de Salud Casas Ibáñez. Albacete.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) es de 1,5 a 3 veces superior en pacientes con diabetes mellitus (DM) en comparación con la de individuos no diabéticos de iguales características¹. En estos pacientes, el incremento de la presión arterial (PA) se correlaciona con la obesidad, el sedentarismo y la edad avanzada, constituyendo la resistencia a la insulina un vínculo de unión entre ambas entidades². Por otra parte, los sujetos hipertensos tienen un riesgo 2,5 veces superior de desarrollar DM tipo 2 al de los no hipertensos³ y los pacientes con DM tipo 2 (90% del total), a diferencia de los de tipo 1, suelen presentar HTA cuando se diagnostica la enfermedad.

La coexistencia en un mismo paciente de HTA y DM multiplica el riesgo tanto de enfermedad macrovascular (muerte cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular cerebral y periférica) como microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía)^{4,5}. Los principales estudios epidemiológicos^{6,7} han puesto de manifiesto la estrecha correlación entre el incremento de los valores de PA y la aparición de accidente vascular cerebral y cardiopatía isquémica, observando además que los pacientes con DM tienen un riesgo 2-4 veces mayor de padecer estas enfermedades que los no diabéticos. Así pues, el objetivo fundamental del tratamiento de la HTA será reducir al máximo la morbilidad cardiovascular asociada a la PA elevada.

Se ha observado que un control más estricto de la PA reduce significativamente la mortalidad y previene o retraza la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes diabéticos, siendo además una medida altamente coste-efectiva^{8,9}.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES

El séptimo informe del *Joint National Committee* (JNC-7)¹⁰, la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología¹¹ y la Guía de la *American Diabetes Association* (ADA)¹² recomiendan mantener las cifras de PA por debajo de 130 mmHg para la PA sistólica

(PAS) y de 80 mmHg para la PA diastólica (PAD) en los pacientes diabéticos o con enfermedad renal. Si el paciente presenta insuficiencia renal y proteinuria superior a 1g/24 horas el objetivo será alcanzar y mantener una PA por debajo de 125/75 mmHg. Para alcanzar estos objetivos la inmensa mayoría de los pacientes va a necesitar dos o más antihipertensivos. En este sentido el JNC-7¹⁰ sugiere que en los pacientes en los que la PAS y/o la PAD se encuentren 20 y/o 10 mmHg respectivamente por encima del objetivo establecido, situación habitual en la DM, se considere comenzar el tratamiento con dos fármacos, empleando prescripciones distintas o combinaciones de dosis fijas.

La dificultad para alcanzar los objetivos de PA recomendados por las guías para los pacientes diabéticos ha sido comprobada sobradamente en estudios aleatorizados que han incluido población hipertensa diabética¹³, así como en los pacientes asistidos en la práctica clínica diaria en nuestro país. En ensayos clínicos¹⁴ se ha visto que aproximadamente un 60-75% de los pacientes diabéticos requieren dos o más fármacos antihipertensivos para el control de su PA y a pesar de ello los objetivos de control sólo son alcanzados por un porcentaje muy bajo de pacientes. En Atención Primaria el estudio DIAPA¹⁵ detectó que sólo el 13,5% de los pacientes hipertensos diabéticos tenían una tasa de control por debajo de 130/85 mmHg, porcentaje similar al encontrado en el estudio CONTROLPRES¹⁶ (14,3%). En el estudio PRESCAP¹⁷, considerando valores de buen control de 130/80 mmHg, la tasa alcanzada fue del 9,2% y en unidades de HTA hospitalarias (estudio CLUE)¹⁸ del 10%.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de HTA^{10,11} en la población diabética es aconsejable la consecución de objetivos de PA más bajos. Sabemos que en esta población el control más estricto de la PA, independientemente del control glucémico, disminuye la

morbimortalidad cardiovascular¹¹. Sin embargo, las evidencias que sustentan alcanzar objetivos de PA por debajo de 130/80 mmHg son más bien escasas y poco claramente definidas al respecto. Dos ensayos clínicos han valorado específicamente en la población diabética la influencia de distintos valores de PA en la morbimortalidad cardiovascular y en la incidencia de complicaciones relacionadas con la enfermedad. Los resultados del estudio UKPDS¹⁹, que siguió durante más de ocho años a 3.642 pacientes con DM tipo 2, mostraron que una moderada reducción de la PA (144/82 frente a 154/87 mmHg) consiguió una disminución de un 32% de la mortalidad relacionada con la DM, un 44% del riesgo de ictus y un 37% de las complicaciones microvasculares de la DM. Según este estudio, el control más estricto de la PA en pacientes diabéticos hipertensos disminuye la morbimortalidad en mayor proporción incluso que el control glucémico estricto, que sólo redujo el riesgo de complicaciones microvasculares en un 25% y en un 12% cualquier otra complicación relacionada con la DM. Es de señalar que ni las cifras objetivo planteadas en el estudio (150/85 mmHg) ni las alcanzadas en la rama que recibió un tratamiento más intensivo (144/82 mmHg) se acercaron a la cifra de 130/80 mmHg, recomendada actualmente por las guías de HTA. El estudio ABCD (*Appropriate Blood pressure Control in Diabetes*)²⁰⁻²² incluyó 470 pacientes hipertensos (PA \geq 140 y/o 90 mmHg) y 480 normotensos (PA < 140/90 mmHg) con el objetivo primario de comparar una estrategia antihipertensiva intensiva (PAD < 75 mmHg) frente a una moderada (PAD de 80 a 89 mmHg) en la aparición de complicaciones de la DM. El objetivo secundario fue valorar las posibles diferencias entre un calcioantagonista (nifedipino) y un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (enalapril). En el grupo de hipertensos se alcanzaron cifras de PA de 132/78 y 138/86 mmHg (control intensivo y moderado, respectivamente), mostrando una menor incidencia de mortalidad total en el grupo de tratamiento más intenso, pero sin alcanzar diferencias significativas en el número de episodios cardiovasculares ni en la mortalidad cardiovascular²¹. En el grupo de diabéticos normotensos la reducción intensa de la PA (128/75 mmHg) redujo significativamente la incidencia de ictus y las complicaciones de la DM, frente al grupo de tratamiento moderado (137/81 mmHg). No se observaron diferencias en la variable principal (aclaramiento de creatinina)²². Tampoco en la rama de pacientes hipertensos de este estudio se alcanzaron las cifras de PA recomendadas en la actualidad.

Otros dos estudios diseñados para evaluar la protección renal del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina en sujetos con nefropatía diabética (IDNT²³ y RENAAL²⁴) sugieren una mayor protección del descenso más intenso de la PA en estos pacientes, especialmente de la PAS. En el estudio IDNT²³ la reducción de la PA hasta cifras de 120/85 mmHg se asoció con una mayor reducción de la morbimortalidad cardiovascular. No obstante, nuevamente las cifras me-

dias alcanzadas en los grupos tratados con irbesartán (141/78 mmHg) o amlodipino (142/77 mmHg) se hallaban muy por encima del objetivo fijado de 135 mmHg para la PAS²⁵.

Por otra parte, varios ensayos clínicos que incluían subgrupos de pacientes con DM han evaluado el beneficio de reducir la PA para prevenir eventos cardiovasculares y complicaciones relacionadas con la DM. En un subestudio del estudio HOT²⁶, correspondiente a los 1.501 pacientes diabéticos incluidos en el ensayo, se observó que la reducción de la PA hasta el objetivo de tratamiento más bajo (PAD < 80 mm Hg) se acompañaba de una menor tasa de episodios cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular respecto a los otros dos grupos (PA < 85 mmHg y PA < 90 mmHg), aunque la PA alcanzada en los tres grupos no llegó a los 80 mmHg (85,2, 83,2 y 81,1 mmHg, respectivamente). El estudio SHEP²⁷ incluyó un subgrupo de 583 diabéticos con HTA sistólica aislada que fueron randomizados a recibir tratamiento activo (diurético y bloqueador beta o reserpina) frente a placebo. La reducción de la PA en 9,8/2,2 mmHg con el tratamiento activo produjo un descenso significativo en el número total de eventos cardiovasculares. El estudio Syst-Eur²⁸, realizado en pacientes hipertensos mayores de 60 años, incluyó 492 diabéticos en los que se comparó un calcioantagonista frente a placebo. La reducción de PA de 8,6/3,9 mmHg con el tratamiento activo se acompañó de una disminución de la mortalidad total del 50%. De igual modo el estudio MICRO-HOPE²⁹ en pacientes de alto riesgo cardiovascular con microalbuminuria y rango de PA considerada normal (139/79 mmHg) el descenso de PA con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina redujo significativamente la mortalidad total, el infarto y el ictus respecto a placebo.

En definitiva, todas las evidencias sugieren un mejor pronóstico del paciente hipertenso diabético con objetivos más bajos de PA, aunque dichas evidencias aún son escasas y en algunos de los estudios, en los que se basan las recomendaciones de objetivos más bajos de control, existían algunas limitaciones metodológicas, motivo por el que no hay un acuerdo uniforme en las guías de práctica clínica ni en las opiniones de los expertos³⁰.

PROTECCIÓN INTEGRAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La estrategia terapéutica en prevención primaria en la DM se debe realizar sobre la base de un enfoque integral multifactorial. El impacto del tratamiento integral en el paciente diabético ya ha sido valorado en el estudio STENO-2³¹, en el cual el tratamiento conjunto de la HTA, de la DM y de la hiperlipidemia, con objetivos de control estrictos y la administración de ácido acetilsalicílico, redujo significativamente las complicaciones macrovasculares y algunas de las microvasculares, en comparación con un grupo control con objetivos e intervención menos estrictos.

La ADA en sus directrices para la asistencia médica de la diabetes del 2006¹² propone para la prevención de las complicaciones de la enfermedad que los pacientes con

HTA sean tratados para que su PA sea inferior a 130/80 mmHg, siempre que estos objetivos se puedan alcanzar de forma segura, que en los pacientes con dislipemia el objetivo sea un nivel de colesterol LDL inferior a 100 mg/dl y que se utilice ácido acetilsalicílico (75-162 mg/día) en los pacientes con DM tipo 2 mayores de 40 años con algún otro factor de riesgo cardiovascular (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, consumo de tabaco, dislipemia o albuminuria).

PERSPECTIVAS FUTURAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO DIABÉTICO

Los estudios futuros deberían, por un lado, aclarar las estrategias de prevención de la diabetes y su valor pronóstico en el paciente hipertenso y, por otro, el beneficio de alcanzar objetivos más bajos de control de la PA y de las diferentes estrategias terapéuticas en el paciente hipertenso diabético.

En este sentido, hay que mencionar al estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*)³² un ensayo que se está terminando y que incluye a más de 11.000 pacientes diabéticos con el objetivo de valorar, en un diseño factorial 2 x 2, el efecto de un control más intensivo frente a uno menos intensivo de la PA y de la glucosa en la reducción de la enfermedad macro y microvascular en la diabetes. El estudio ADVANCE puede resolver dudas que persisten en la actualidad sobre los beneficios del descenso más agresivo de la PA en pacientes diabéticos sin HTA, los beneficios del descenso más agresivo de la PA en diabéticos con o sin HTA ya tratados con un fármaco antihipertensivo, los beneficios del control más agresivo de la glucosa en la incidencia de la enfermedad macrovascular y microvascular y los beneficios aditivos del descenso de la PA y del control más estricto de la glucosa en la incidencia de episodios cardiovasculares y en la protección de órganos diana. En definitiva, los resultados de este estudio podrán ayudar a aclarar algunas dudas acerca de un control más estricto de la PA en el paciente hipertenso diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
3. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med*. 2000;342:905-12.
4. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med*. 1996;125:304-10.
5. Parving HH. Diabetic hypertensive patients. Is this group in need of particular care and attention? *Diabetes Care*. 1999;22 Supl 2:B76-9.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
7. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. *The Framingham Study*. *JAMA*. 1988;260:3456-60.
8. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Cost-effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ*. 1998;317:720-6.
9. Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness analysis of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1277-83.
10. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
11. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29 Supl 1:4-42.
13. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Hipertensión*. 2005;22 Supl 2:1-84.
14. Sowers JR, Reed J. Clinical advisory treatment of hypertension in diabetes. *J Clin Hypertens*. 2000;2:132-3.
15. García O, Lozano JV, Vegazo O, Jiménez FJ, Llisterri JL, Redón J. Control de la presión arterial de los pacientes diabéticos en el ámbito de Atención Primaria. Estudio DIAPA. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:529-34.
16. Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005;22:5-14.
17. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, Divisón JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2002. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
18. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
20. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-52.
21. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Supl 2:B54-B64.
22. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002;61:1086-97.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
24. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
25. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2170-9.
26. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Meneard J, et al. For the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
27. Curb JD, Pressel MS, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated hypertension. *JAMA*. 1996;276:1886-92.

28. Voyaki SM, Staessen JA, Thijss L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. J Hypertens.* 2001;19:511-9.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253-9.
30. García FM, García Ortiz A, Montero Alonso MJ. Objetivos del tratamiento antihipertensivo en la población diabética. Una revisión crítica. *Med Clin (Barc).* 2004;122:584-91.
31. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
32. Chalmers J, Perkovic V, Joshi R, Patel A. ADVANCE: breaking new grounds in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2006;24Supl 5: S22-8.