

## Introducción

Se trata de un paciente con diabetes tipo 2 y varios factores de riesgo cardiovascular asociados, como edad avanzada, hipertensión, hiperlipemia y sobrepeso con distribución preferentemente abdominal, sin llegar a cumplir criterios diagnósticos de síndrome metabólico (cintura abdominal <102 cm). Además, presenta proteinuria como factor de riesgo añadido, con un filtrado glomerular calculado por la fórmula *modification of diet in renal disease* (MDRD) de 73 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El control de la presión arterial (PA) es inadecuado a pesar de los dos fármacos, situación que vemos muy frecuentemente en la práctica clínica diaria. Existe una discordancia entre el valor de PA en consulta y la automedida de la presión arterial (AMPA), que suele ser algo más baja, lo que también suele ocurrir en nuestra práctica diaria. De hecho, la AMPA se recomienda en los casos de hipertensión refractaria o en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, por su mejor reproducibilidad y la eliminación del efecto de bata blanca. Los objetivos de control del paciente hipertenso también son diferentes según el lugar en que se mida, siendo inferior a 140/90 mmHg para la PA en consulta, e inferior a 135/85 mmHg para la AMPA en domicilio. En ambos casos, el control de la PA es inadecuado en este paciente.

En primer lugar, debemos tener claro cuál es el objetivo de PA recomendado en la actualidad en un paciente con diabetes. Según las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC) de 2007<sup>1</sup>, los objetivos de control de PA en pacientes con diabetes tipo 2 (que concuerdan con la mayoría de las guías) se sitúan por debajo de 130/80 mmHg, probablemente basándose en el entusiasmo generado por los resultados del estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment)<sup>2</sup> y el Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators)<sup>3</sup>, que indicaron una reducción absoluta de los episodios cardiovasculares con una pequeña diferencia de PA en pacientes diabéticos en comparación con pacientes no diabéticos. Sin embargo, los datos disponibles en estos últimos dos años demue-

tran que, aunque sí existe evidencia de que la disminución de la PA en el paciente diabético hipertenso es beneficiosa, en la mayoría de los estudios no se consiguió dicho objetivo de PA <130/80 mmHg y, por ello, no existen datos que avalen dicha recomendación. Por lo tanto, los objetivos de control de PA en el paciente con diabetes recomendados por la ESH en su última actualización publicada en noviembre de 2009 son más realistas, persiguiendo una reducción relevante, más que un valor concreto, y en general inferior a 140/90 mmHg<sup>4</sup>. Esto concordaría con los resultados del estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation), en el que se demostró el efecto favorable micro y macrovascular del tratamiento antihipertensivo en pacientes con diabetes en los que la PA sistólica (PAS) se redujo a menos de 135 mmHg comparado con el tratamiento placebo, en los que la PAS se mantuvo en aproximadamente 140 mmHg<sup>5</sup>. El pasado mes de marzo se publicaron los resultados de hipertensión del estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>6</sup>, que arroja algo de luz a este respecto con 4.733 pacientes diabéticos, en los que el brazo de terapia intensiva consiguió una PAS <120, comparado con una PAS <140 mmHg del brazo convencional. En dicho estudio no se demostró ningún efecto beneficioso en la reducción de episodios cardiovasculares (ictus e infarto de miocardio mortal y no mortal). La revisión de los estudios que recomiendan un control riguroso de la PA tampoco indican de forma clara que una PA de 120-125/70-75 mmHg garantice resultados, debido a que el pequeño porcentaje de beneficio se asocia a un aumento de los efectos adversos<sup>7</sup>, especialmente el riesgo de accidentes cardiovasculares y de muerte en los pacientes con enfermedad cardiovascular inestable sometidos a un control estricto de la PA.

Sólo en los casos en que el paciente presente además lesión de órgano diana, y especialmente excreción urinaria de albúmina, la recomendación baja a 130/80 mmHg, donde sí se ha demostrado beneficio (estudio IDNT [Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial]<sup>8</sup>, y ADVANCE<sup>9</sup>).

## ¿Qué otras pruebas complementarias le pediría a este paciente?

La primera cuestión que me planteo es si podríamos estar ante un paciente con hipertensión secundaria. La elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en población mayor de 50 años con sobrepeso y los antecedentes familiares de HTA hacen muy probable que se trate de una HTA esencial. Por lo que, en ausencia de clínica sugerente, no precisaría más estudios en este sentido. El paciente además no presenta clínica adrenérgica, rubefacción facial (*flush*) ni cefalea, lo que hace muy improbable el diagnóstico de feocromocitoma. Únicamente el antecedente de cólico nefrítico, tanto en el paciente como en un familiar de primer grado, obligaría a descartar como probabilidad remota un hiperparatiroidismo primario familiar asociado a un feocromocitoma en el

Fecha de recepción: 7 de julio de 2010  
Fecha de aceptación: 13 de julio de 2010

### Correspondencia:

M. Lahera. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital «Infanta Sofía». Paseo de Europa, 34. 28702 San Sebastián de los Reyes (Madrid). Correo electrónico: Marcos.lahera@salud.madrid.org

### Lista de acrónimos citados en el texto:

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation; AMPA: automedida de la presión arterial; ARAl: antagonista del receptor de la angiotensina II; DPP-4: dipeptidil peptidasa tipo 4; ESH: Sociedad Europea de Hipertensión; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HOT: Hypertension Optimal Treatment; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; MEN-2: neoplasia endocrina múltiple tipo 2; MDRD: *modification of diet in renal disease*; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PTH: hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*); Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators; TC: tomografía computarizada; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs with Diabetes type Two.

contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2). No obstante, la cifra normal de calcio sérico, a pesar del tratamiento con tiacidas, hace muy improbable el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Aun así, sería prudente una determinación de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone* [PTH]) y vitamina D, y, sólo en caso de confirmarse un hiperparatiroidismo primario, la determinación de catecolaminas urinarias.

La siguiente pregunta que me plantearía sería qué pruebas solicitar para evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente, y de esta forma decidir la intensidad y objetivos del tratamiento. De la simple anamnesis y la exploración podemos concluir que se trata de un paciente con HTA de grado 2 (siempre que la PA de consulta sea la media de al menos dos tomas separadas 2 minutos con una diferencia inferior a 5 mmHg), aunque los valores de AMPA nos orientan a una hipertensión de grado 1. Debido a que evita el efecto de bata blanca y a su mayor reproducibilidad, en los pacientes de riesgo se recomienda la automedición de la PA domiciliaria. En caso de persistir las discordancias, estaría justificada la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). La presencia de diabetes como factor de riesgo implica un riesgo adicional elevado para el paciente independientemente del grado de HTA (riesgo absoluto de sufrir un episodio cardiovascular en 10 años del 20-30%).

También es importante la búsqueda de lesión orgánica subclínica, frecuente en los pacientes con HTA, pues tiene un valor pronóstico independiente y eleva la categoría de riesgo en todo paciente hipertenso<sup>4</sup>. La presencia de proteinuria en este paciente establecería el diagnóstico de lesión renal establecida, y por lo tanto sería un paciente con un riesgo añadido muy elevado (>30% a 10 años).

En este sentido, las pruebas complementarias que solicitaría serían aquellas que me confirmasen el diagnóstico de daño renal, y aquellas encaminadas al estudio de lesiones en otros órganos diana, pues la aparición de lesiones en más de un órgano se correlaciona aún más con los episodios macrovasculares. Sería preciso confirmar la proteinuria/microalbuminuria mediante una segunda determinación y el cálculo del filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD, ya que la presencia de insuficiencia renal crónica en estadio 3-5 (FG <60 mL/min) predice la aparición de complicaciones cardíacas en pacientes con HTA. En este caso, el filtrado glomerular calculado por MDRD es superior a 60 mL/min. Mediante un nuevo electrocardiograma podría confirmarse la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (SV1 + RV5 – 6 >38 mm, criterio de Skolow-Lyon), a pesar de que en el momento del diagnóstico de la diabetes, hace 4 años, fue rigurosamente normal. Dado que la sensibilidad del ECG para el diagnóstico de hipertrofia ventricular es baja, también solicitaría un ecocardiograma, sobre todo si el primero es negativo.

No parece estrictamente necesaria la realización de una MAPA de 24 h, ya que la PA elevada en consulta y en domicilio confirma el mal control. Sin embargo, sí que ayudaría a establecer si se trata de un paciente *non-dipper* con un mayor riesgo cardiovascular añadido. Las pruebas dirigidas al diagnóstico de arteriosclerosis, como el Doppler carotídeo y la determinación del grosor

íntimo-medial, también son útiles para cuantificar el riesgo cardiovascular, y aunque su disponibilidad es cada vez mayor, y ya se empiezan a sugerir como pruebas de gran utilidad, todavía dependen de la disponibilidad de cada centro, y por lo tanto no podemos hacer una recomendación generalizada. Otras pruebas, como la detección de calcificación de las arterias coronarias mediante tomografía computarizada (TC) coronaria, están limitadas a los centros de investigación, por su escasa disponibilidad y alto coste. Sí sería útil la medición de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, pero de nuevo hoy en día sólo está disponible en algunos (muy pocos) centros sanitarios.

Una natriuresis en orina de 24 horas confirmaría la adherencia o no a la dieta pobre en sal, que parece que el paciente no sigue, y podría justificar en parte el control inadecuado con dos fármacos.

### ¿Qué tratamiento hipotensor le parecería el más idóneo?

Una vez hemos caracterizado al paciente en una categoría de riesgo, debemos valorar la intensidad del tratamiento antihipertensivo y la rapidez en conseguir los objetivos. Al tratarse de un paciente de riesgo añadido muy elevado, debemos ser más enérgicos en el tratamiento. La gran mayoría de los pacientes hipertenso en este grupo precisan terapia combinada con dos o más fármacos, ya que se sabe que la monoterapia es menos eficaz en conseguir el objetivo y que tarda más en alcanzar el control.

En la anterior revisión de las directrices europeas de hipertensión del año 2007, se establecían unos escalones terapéuticos con grupos de primera, segunda y tercera línea, en función de cada patología<sup>1</sup>. Sin embargo, en la última revisión de 2009 se evita la expresión «fármaco de primera línea», dado que los efectos beneficiosos del fármaco dependen exclusivamente del descenso de la PA, más que del grupo terapéutico en sí, y la gran mayoría va a precisar una combinación de dos o más fármacos<sup>4</sup>. Únicamente se especifica en el paciente diabético que el tratamiento siempre debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARAI) debido a su efecto nefroprotector beneficioso.

El paciente ya sigue tratamiento antihipertensivo con dos fármacos, con dosis máximas de valsartán asociado a dosis bajas de hidroclorotiazida, que es una de las combinaciones más adecuadas en el paciente diabético. Dado el riesgo añadido muy elevado del paciente, está justificado el inicio de tratamiento con terapia combinada. A pesar de ello, no presenta un control de PA adecuado.

La presencia de proteinuria en nuestro paciente establece el diagnóstico de enfermedad renal subclínica y lo sitúa en un riesgo añadido muy elevado. El objetivo de control de PA se sitúa por debajo de 130/80 mmHg. Para conseguir dicho objetivo podría optarse por aumentar la dosis de tiazida a 25 mg/dL, pero esto probablemente no consiga los objetivos de PA y sí podría empeorar, por otro lado, el perfil metabólico del paciente. La triple terapia es necesaria en el 15-20% de los pacientes hiperten-

sos. Y en caso de optar por ella, la combinación más racional es un bloqueador del sistema renina-angiotensina-aldosterona, un antagonista del calcio y un diurético<sup>4</sup>. En este paciente yo me inclinaría por añadir un tercer fármaco del grupo calcioantagonista, inicialmente en dosis bajas (5 mg de amlodipino, por ejemplo). Otro grupo farmacológico de reciente aparición es el inhibidor directo de la renina, aliskiren. Aunque todavía no ha sido posicionado en las revisiones del manejo de la HTA, se ha confirmado su efecto hipotensor en monoterapia y en combinación con tiazidas, calcioantagonistas e IECA/ARAI. La reducción de la proteinuria en pacientes diabéticos hipertensos en tratamiento con ARAII es superior cuando se añade aliskiren al tratamiento<sup>10</sup>. Por estas razones, otra opción razonable sería añadir al tratamiento aliskiren.

Aunque cualquier grupo terapéutico puede ser eficaz en conseguir reducciones de PA, en el paciente diabético evitaría el uso de betabloqueadores y de diuréticos en dosis elevadas, especialmente en combinación, por sus efectos hiperglucemiantes y el enmascaramiento de una posible hipoglucemia.

Aunque no se trata de una hipertensión resistente, pues ésta se define como la HTA mal controlada a pesar de 3 fármacos, debemos buscar posibles causas para el mal control de la PA en este paciente. Será preciso asegurarnos, en primer lugar, de la correcta adherencia al tratamiento, pues es una causa frecuente de fracaso terapéutico, especialmente en pacientes polimedcados sin sensación de enfermedad. La utilización de dos fármacos combinados en un comprimido favorece dicha adherencia. Además, en la actualidad ya está disponible la combinación de tres fármacos en un solo comprimido, concretamente valsartán/amlodipino/hidroclorotiazida, que puede favorecer aún más la adherencia en nuestro paciente. También debemos asegurarnos de que hace una restricción de sodio adecuada en la dieta, ya que su predilección por los alimentos salados y el exceso de peso sugieren un probable incumplimiento en este sentido.

### **El tratamiento antidiabético, ¿le parece que es el correcto?**

Las directrices europeas del año 2007 recomendaban un control estricto de la diabetes (glucemia <108 mg/dL; HbA<sub>1c</sub> <6,5%) como objetivo deseable para reducir al máximo las complicaciones micro y macrovasculares, teniendo en cuenta los estudios observacionales existentes hasta entonces. Sin embargo, los datos más recientes de los ensayos VADT (Veterans Affairs with Diabetes type Two)<sup>11</sup>, ACCORD<sup>12</sup> y ADVANCE<sup>13</sup> nos sorprendieron porque, a pesar de conseguir un control metabólico excelente y mantenido en el tiempo en los grupos de terapia intensiva, no se obtuvo la disminución esperada en los episodios cardiovasculares. Por el contrario, el grupo de tratamiento intensivo del estudio ACCORD tuvo que interrumpirse precozmente debido a un aumento de la mortalidad. Considerando estos datos, el objetivo de control glucémico del paciente con diabetes tipo 2, según las últimas guías (ADA y EASD), sigue aconsejando una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) inferior al 7%, y preferiblemente inferior

al 6,5% en ausencia de hipoglucemias<sup>14,15</sup>. Se aboga por conseguir un control glucémico precoz desde las fases iniciales de la diabetes.

Subanálisis posteriores del VADT y el ACCORD encontraron factores pronóstico de muerte cardiovascular, como la hipoglucemia, la presencia de enfermedad cardiovascular/arteriosclerótica previa y la diabetes de larga evolución. Aun así, aquellos pacientes con diabetes de corta evolución, sin enfermedad cardiovascular establecida, sí se beneficiaban del tratamiento intensivo<sup>16,17</sup>. Un metaanálisis de estos tres grandes ensayos junto con los datos de seguimiento a 10 años del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>18</sup> llega a la conclusión de que la intensificación del tratamiento consigue una pequeña pero significativa disminución del riesgo cardiovascular, atribuida fundamentalmente a una reducción del infarto de miocardio<sup>19</sup>.

De los datos previamente expuestos se desprende que, en los pacientes diabéticos de larga evolución con enfermedad arteriosclerótica establecida, es preferible no optar por un control glucémico intensivo, siendo suficiente una HbA<sub>1c</sub> en torno al 7%, con el objetivo primordial de evitar las hipoglucemias. Sin embargo, en los pacientes diabéticos de corta evolución sí se recomienda el control intensivo de forma precoz: si es posible inferior al 6,5%, siempre que no presenten hipoglucemias, como ocurre en este caso.

El tratamiento antidiabético del paciente es adecuado, ya que el control de su diabetes es óptimo (HbA<sub>1c</sub> <6,5%) con terapia oral combinada con un régimen de metformina e inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4). Dicho tratamiento es eficaz en el control glucémico de una forma similar a la combinación de metformina con glicípida, pero con la ventaja añadida de la no ganancia de peso y de que no produce hipoglucemias<sup>20</sup>. Aunque el papel de los inhibidores de la DPP-4 en el tratamiento de la diabetes tipo 2 no está muy bien recogido en las guías debido a su reciente introducción en el mercado y a la falta de seguridad a largo plazo, probablemente desplace en los próximos años a las sulfonilureas por las ventajas previamente mencionadas.

### **¿Cree que estaría justificada la anticoagulación en este paciente?**

La última guía para el manejo del paciente diabético de la ADA, publicada en enero de 2010<sup>14</sup>, recomienda como prevención primaria el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (75-162 mg/día) en todo paciente diabético que tenga un elevado riesgo cardiovascular (>10% a 10 años). En este grupo se incluiría a todo paciente diabético varón mayor de 50 años o mujer mayor de 60 años con un factor de riesgo cardiovascular importante, como antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria. Asimismo, las directrices europeas para el tratamiento de la HTA del año 2009 recomiendan el uso de AAS en dosis bajas como prevención primaria en todo paciente hipertenso con enfermedad renal establecida o con riesgo cardiovascular elevado<sup>4</sup>.

Por lo tanto, nuestro paciente sí tiene indicación para la antiagregación primaria. Sin embargo, la anticoagulación no está recomendada en este tipo de pacientes. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. Lahera Vargas ha impartido conferencias retribuidas por Lilly, Novo Nordisk, sanofi-aventis, Novartis, Glaxo-Smith-Kline y Merk Sharp and Dohme.

### Bibliografía

- Mancia G, Co-Chairperson, De Backer G, Co-Chairperson, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. 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.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999;340:677-84.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
- The Accord Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, DeFerrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3027-37.
- De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:883-92.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:S11-61.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- Davis SN. New Analyses from ACCORD and VADT. Hypoglycemia and outcomes in the VADT. Presented at the American Diabetes Association's 69<sup>th</sup> Scientific Sessions; New Orleans LA: June 9, 2009.
- Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes*. 2009;58:2642-8.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010;64:562-76.