

El primer fármaco antihipertensivo en un paciente con diabetes

Pedro Armario

Área de Atención Integrada de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral. Universitat de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) conlleva un aumento del riesgo cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo convencionales¹. Un metaanálisis de 102 estudios prospectivos² ha demostrado que la DM eleva unas dos veces el exceso de riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (subtipos principales) y muertes atribuidas a causas vasculares, independientemente de otros factores de riesgo convencionales, respecto a los normotensos. La hipertensión arterial (HTA) es más común en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, tanto en los pacientes con DM tipo 1 (DM1) como en los pacientes con DM tipo 2 (DM2), aunque las razones de esta mayor prevalencia es distinta en ambos tipos de DM. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado de forma consistente que el exceso de HTA en los pacientes con DM disminuye con la edad, es mayor en mujeres que en hombres y tiende a desaparecer en pacientes ancianos mayores de 70 años. Estos hallazgos se podrían atribuir a dos hechos: por un lado, a que algunos pacientes con HTA y DM (especialmente los varones) habrían fallecido por enfermedad cardiovascular y, por otro lado, a que un comienzo tardío de la DM es un indicador de menor riesgo³. La HTA está presente en más del 50 % de los pacientes con DM y contribuye significativamente tanto a la enfermedad microvascular como a la macrovascular. El riesgo de eventos cardiovasculares es cuatro veces mayor en los pacientes con ambos tipos de DM y HTA, en comparación con los controles³.

EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES DIABÉTICOS

La elevación de la presión arterial (PA) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica. Un gran número de ensayos clínicos ha demostrado los beneficios de la reducción de la

PA para prevenir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y estos son directamente proporcionales a los niveles de PA obtenidos^{4,5}. Existe una cierta controversia sobre qué cifras de PA se han de obtener mediante tratamiento antihipertensivo. La guía para el manejo de la HTA de 2013 de la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)⁶ recomienda una PA sistólica < 140 mmHg y una PA diastólica < 85 mmHg. Emdin et al.⁷ han evidenciado en un reciente metaanálisis de 40 ensayos clínicos con 100 354 participantes diabéticos que, entre los sujetos con una PA basal de 140 mmHg o mayor, cada 10 mmHg de descenso de la PA sistólica se asoció a una reducción del riesgo relativo (RR) de mortalidad, RR: 0,87 (intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,78–0,95); de eventos cardiovasculares, RR: 0,89 (IC del 95 %: 0,83–0,95); y enfermedad coronaria, RR: 0,88 (IC del 95 %: 0,80–0,98); así como otros beneficios sobre la albuminuria y la retinopatía. A pesar de ello, la PA está mal controlada en la mayoría de los países. Hay varios factores que se han asociado con un mal control, algunos de los cuales implican las características de los propios pacientes, como los factores socioeconómicos o estilos de vida inadecuados, pero otros factores son atribuibles a inercia terapéutica o esquemas terapéuticos inadecuados, ligados a la comorbilidad asociada o a la propia entidad, como en la HTA resistente (tabla 1), la cual tiene una prevalencia mayor en pacientes diabéticos^{8–10}.

La HTA en los pacientes diabéticos es con frecuencia de difícil control, por lo que suele requerir combinación de al menos dos o tres antihipertensivos, tal como recomiendan las guías. La guía de la ESH/ESC para el manejo de la HTA¹⁰ señala que, debido a la mayor eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para reducir la excreción urinaria de albúmina, sería razonable el uso de estos fármacos (inhibidores de la enzima convertora de angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA II], pero no los dos en combinación), solos o frecuentemente asociados, u otros grupos antihipertensivos de primera línea, como los diuréticos tiazídicos o

Tabla 1. Factores asociados a la hipertensión arterial de difícil control

- **Asociados al paciente:**
 - Mala adherencia a los cambios de estilo de vida
 - Mala adherencia a la medicación
- **Asociados al médico o estructura sanitaria:**
 - Inercia terapéutica
 - Problemas estructurales
- **Asociados al esquema terapéutico:**
 - Falta de utilización de esquemas terapéuticos óptimos
 - Coste de la medicación
 - Efectos adversos
- **Asociados a la enfermedad:**
 - Hipertensión de difícil control por su comorbilidad asociada
 - Hipertensión resistente

*thiazide-like*¹¹ (o diuréticos de asa en pacientes con reducción del filtrado glomerular por debajo de 30–40 ml/min) o bien los antagonistas del calcio.

El beneficio de los inhibidores del SRAA va más allá de la reducción de la PA, ya que produce también mejoras en la resistencia en la insulina, la inflamación, el estrés oxidativo y la función vascular. Los diuréticos tiazídicos o *thiazide-like* han sido y son fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA, y aunque su uso puede producir mayor resistencia a la insulina y otros efectos metabólicos (debido a una estimulación del SRAA y del sistema nervioso simpático), estos efectos son dependientes de la dosis y se ven atenuados cuando se usan de forma combinada con inhibidores del SRAA¹.

Existe una fuerte evidencia de que los inhibidores del SRAA son la primera línea terapéutica en los pacientes con HTA y DM que desarrollan microalbuminuria, aunque la evidencia para la prevención o el retraso del desarrollo de microalbuminuria (en DM1 o DM2) es menos clara. En los estudios BENEDICT¹² y ROADMAP¹³ se objetivó que en pacientes con DM, HTA y normoalbuminuria (< 30 mg/g de creatinina) el bloqueo del SRAA con un IECA (en el primer estudio) o con un ARA II (en el segundo) retrasaba el comienzo de la microalbuminuria (30–300 mg/g), pero, por otro lado, el estudio DIRECT¹⁴ no consiguió dicho objetivo.

Asimismo, en un metaanálisis¹⁵ de 72 333 pacientes que no presentaban DM basal, el uso de los IECA o ARA II redujo el riesgo de DM2 en un 27 y un 23 %, respectivamen-

te. Estos resultados se han visto confirmados en otros estudios prospectivos, aunque no en todos¹⁶.

La nefropatía diabética ocurre tanto en la DM1 como en la DM2, y el desarrollo de microalbuminuria o de proteinuria franca es el marcador de progresión de esta, como posterior desarrollo de reducción del filtrado glomerular. Los efectos beneficiosos del tratamiento con IECA o ARA II parecen ser independientes del estadio clínico de la nefropatía diabética, aunque queda por demostrar que un inicio precoz del tratamiento produzca una reducción del riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica terminal. No obstante, ello requeriría un tamaño de la muestra muy grande y un seguimiento muy largo, por lo que los efectos probados en marcadores subrogados (como son la microalbuminuria o proteinuria) serían suficientes para la utilización de estos fármacos como primera línea en los sujetos diabéticos con HTA, al menos en los que presentan albuminuria. Actualmente se están desarrollando nuevas técnicas genómicas, proteómicas y metabolómicas que quizá ayuden a identificar al subgrupo de pacientes que más podría beneficiarse de estos fármacos. En estos momentos está en marcha el proyecto European PRIORITY¹⁷, con el objetivo de identificar de una forma precoz a los pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas y poder aplicar así tratamientos preventivos. Existen otras aproximaciones terapéuticas más allá del bloque del SRAA que podrían tener beneficios en la progresión de la nefropatía diabética que se escapan a esta revisión, pero que han sido recientemente revisadas por Fernández-Fernández et al.¹⁷.

PUNTOS CLAVE

- La elevación de la PA es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica.
- Un metaanálisis de 40 ensayos clínicos en pacientes diabéticos ha evidenciado que, en los sujetos con una PA sistólica basal superior o igual a 140 mmHg, cada 10 mmHg de descenso de la PA se asoció a una reducción del RR de eventos cardiovasculares y de mortalidad, así como a otros beneficios sobre la albuminuria y retinopatía.
- Existe una fuerte evidencia de que los inhibidores del SRAA son la primera línea terapéutica en los pacientes con HTA y DM que desarrollan microalbuminuria, aunque la evidencia para la prevención o retraso del desarrollo de microalbuminuria (en DM1 o DM2) es menos clara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
3. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014;43:103-22.
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338b:b1665.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015 pii: S0140-6736(15)01225-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. [Epub ahead of print.]
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
7. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
8. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens* 2013;31(Suppl 1):S9-12.
9. Oliveras A, De la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28:213-7.
10. Armario P, Blanch P, Castellanos P, Hernández del Rey R, Jericó C, Rap O, et al. Resistant hypertension in diabetes mellitus. *J Endocrinol Diab* 2015;2:1-5.
11. Olde Engnerink RH, Frenkel WJ, Van den Bogaard B, Brester LM, Vogt L, Van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality. Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.
12. Ruggenti P, Perna A, Ganeca M, Ene-Iordache B, Remuzzi G; BENEDICT Study Grup. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3472-81.
13. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
14. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11-20.
15. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe Jr. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-6.
16. Roscioni SS, Lambers HJ, De Zeeuw D. The effects of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:77-87.
17. Fernández-Fernández B, Ortiz A, Gómez-Guerrero C, Egido J. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy-beyond the RAS. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:325-46.