

# Las combinaciones de antihipertensivos más útiles en un paciente con diabetes mellitus tipo 2

Fernando Malo García

Médico de familia. Centro de Salud de Ares. Área Sanitaria de Ferrol. La Coruña

Puesto que alrededor del 39 % de los pacientes de nuevo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son ya hipertensos en ese momento (de los cuales aproximadamente la mitad no presenta alteración de la secreción renal de albúmina)<sup>1</sup>, que la asociación de DM2 e hipertensión arterial (HTA) multiplica la progresión de enfermedad renal, de retinopatía y de neuropatía diabéticas por cinco o seis veces<sup>2</sup> y que multiplica el riesgo cardiovascular (CV) del hipertenso por dos a cuatro veces más<sup>3</sup>, estamos obligados a tratar a estos pacientes con la mayor intensidad posible.

La realidad del tratamiento antihipertensivo de los diabéticos tipo 2 en nuestro país es que solo el 26,1 % de ellos recibe monoterapia farmacológica, y el resto (73,9 %) recibe dos, tres, cuatro o más fármacos para lograr o mantener las cifras de presión arterial (PA) en objetivos (tabla 1).

**Tabla 1.** Tipos de terapias antihipertensivas y sus grados de control<sup>4</sup>

Terapia	Total de pacientes	Buen control	Mal control
MONOTerapia	26 %	27,6 %	23,9 %
DOBLE terapia	45,5 %	45,1 %	46,0 %
TRIPLE terapia	21,4 %	27,0 %	30,1 %
CUATRO o más	7 %	-	-

Nuestro tratamiento, además de lograr el objetivo de PA establecido, debe mejorar los factores de riesgo CV o, cuando menos, no agravarlos. Esto quiere decir que debemos individualizar el uso de antihipertensivos en función de las comorbilidades que tienen o que, previsiblemente, tendrán nuestros pacientes con DM2<sup>5</sup>.

Tanto inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB), diuréticos tiazídicos o de asa o ahorradores de K<sup>+</sup>, bloqueadores de los canales del calcio (CA) y algún otro de acción central son eficaces en el

descenso de la PA, por lo que debemos aprovechar sus características para combinarlos buscando nuestro objetivo (tabla 2).

**Tabla 2.** Antihipertensivos más frecuentemente utilizados (adaptada de la guía clínica de hipertensión arterial. Fisterra.com)<sup>6</sup>

IECA	Captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril y benazepril
ARA II	Irbesartán, olmesartán, valsartán, telmisartán, candesartán y losartán
<b>Bloqueadores adrenérgicos</b>	
Alfa	Doxazosina
Beta:	
Cardioselectivos	Atenolol, bisoprolol y metoprolol
No cardioselectivos	Propranolol
Alfa-beta	Carvedilol, labetalol
<b>Antagonistas del calcio</b>	
Dihidropiridínicos	Amlodipino, felodipino, lercanidipino, manidipino, nifedipino y nitrendipino
No dihidropiridínicos	Diltiazem y verapamilo
<b>Diuréticos</b>	
Tiazídicos	Clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida
De asa	Furosemida y torasemida
Ahorradores de K <sup>+</sup>	Espironolactona y amilorida
<b>Simpaticolíticos de acción central</b>	Clonidina y metildopa

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

## DOBLE TERAPIA

La combinación de fármacos es más recomendable que la elevación de dosis del fármaco inicial, puesto que se

consigue un descenso mayor y más rápido de la PA y se evita la aparición de efectos secundarios que, frecuentemente, están en relación con la dosis.

De acuerdo con los resultados de algunos estudios de que disponemos en los que se comparan eficacia y efectos sobre eventos CV con una cohorte importante de pacientes con DM2 (6946 pacientes), la reducción de eventos CV fue significativamente mayor en el grupo de IECA + CA (benazepril + amlodipino) que en el de IECA + tiazida en baja dosis (benazepril + hidroclorotiazida)<sup>7,8</sup>. En ello nos apoyamos para aconsejar la combinación de IECA + CA como primera opción (tabla 3).

**Tabla 3.** Combinación de antihipertensivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con riesgo cardiovascular muy alto (adaptada de la guía clínica de hipertensión arterial. Fistera.com)<sup>6</sup>

Recomendable	-IECA + diurético tiazídico/de asa - ARA II + diurético tiazídico/de asa - IECA + CA - ARA II + antagonista del calcio - CA hidropiridínico + diurético tiazídico - CA hidropiridínico + diurético tiazídico
Aceptable	- Diurético tiazídico + betabloqueante - Diurético tiazídico + diurético ahorrador de K <sup>+</sup>
Menor eficacia	- IECA + betabloqueante - ARA II + betabloqueante - Agentes de acción central + betabloqueante
No recomendable	- IECA + ARA II - IECA/ARA II + diurético ahorrador de K <sup>+</sup> - CA no dihidropiridínico + betabloqueante

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CA: bloqueador de los canales del calcio IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Ante la disyuntiva de elegir ARA II o IECA, hay discordancia entre unos estudios y otros; no obstante, un metaanálisis publicado en 2013 que incluye a diabéticos y no diabéticos encuentra que IECA y ARA II reducen mortalidad y eventos CV en cifras similares<sup>9,10</sup>, tanto en pacientes con DM2 como sin DM2.

Considerando la similitud entre IECA y ARA II, también es válida la asociación ARA II + CA.

La combinación de IECA con diuréticos tiazídicos en dosis bajas supone una reducción o prevención de algunas complicaciones metabólicas asociadas a la terapia diurética como hipopotasemia, hiperlipidemia e hiperuricemia<sup>11,12</sup>, y resulta ser muy eficaz. Hay que considerar, sin embargo, la función renal, de tal modo que las cifras del filtrado glomerular nos van a indicar el tipo de diurético que se ha de emplear. Si el filtrado glomerular es mayor de 30 ml/min añadiremos una tiazida y si es menor de 30 ml/min añadiremos un diurético de asa.

Debemos descartar la asociación de IECA y ARA II porque no mejora los beneficios en enfermedad CV y aumenta los efectos adversos (hiperpotasemia o progresión de enfermedad renal terminal)<sup>13</sup>.

La combinación de IECA o ARA-II con BB no tiene efectos antihipertensivos complementarios, pero en pacientes con DM2 que han sufrido un infarto de miocardio o tienen insuficiencia cardíaca está indicada como prevención secundaria, puesto que ha demostrado una reducción de mortalidad<sup>14,15</sup>. El BB de elección es carvedilol, porque aumenta la sensibilidad a la insulina (~ 9 %) y la progresión de la albuminuria es menor, en ambos casos con respecto a metoprolol<sup>16</sup>.

Tanto los diuréticos tiazídicos como los BB tienen efectos metabólicos no deseables, y cuando se administran en combinación, se acrecientan dichos efectos adversos, por lo que debemos evitar esta combinación en pacientes con síndrome metabólico y cuando hay alto riesgo de incidencia de diabetes. La asociación sí puede ser adecuada en combinación con más fármacos en pacientes con enfermedad CV<sup>13,14</sup>.

Otro tipo de antihipertensivos como los diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup>, los alfabloqueantes adrenérgicos periféricos y los agentes centrales pueden ser útiles en las terapias combinadas<sup>17</sup>.

Los diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup> pueden conllevar riesgo de hiperpotasemia *per se* y, combinados con IECA/ARA II, aumentan el riesgo, por lo que no es una combinación aconsejable; así como tampoco lo es la de CA no dihidropiridínico + BB, debido a su acción bradicardizante.

### TRIPLE TERAPIA

Como se aprecia en la tabla 1, más del 20 % de los pacientes con DM2 + HTA necesita un tercer fármaco en busca del objetivo de PA.

La combinación de un diurético tiazídico + IECA/ARA II + CA es la combinación más razonable de tres fármacos, aunque pueden incluirse antihipertensivos de otras clases, como los  $\beta\beta$  y alfabloqueantes, en algunas circunstancias clínicas<sup>13,17,18</sup> (doxazosina en prostáticos, por ejemplo), como hemos comentado anteriormente.

Todavía tendremos pacientes que precisen un cuarto fármaco antihipertensivo, por lo que procederemos añadiendo alguno perteneciente a los grupos terapéuticos restantes y atendiendo, por supuesto, a los efectos secundarios y contraindicaciones en relación con la situación clínica del paciente.

Una consideración aparte merecen los estudios de cronoterapia de la HTA que ponen de relieve que *la media de descanso* (período de sueño nocturno) *de la PA sistólica es el predictor más significativo de eventos CV*, en comparación con la PA clínica convencional y las medias de actividad de 24 horas derivadas de la monitorización ambulatoria de la PA<sup>18,19</sup>.

Hasta en un 17 % se redujo el riesgo CV por cada 5 mmHg de reducción de la media de descanso de la PA sis-

tólica, con independencia de los cambios en la PA clínica o en la media de actividad calculada a partir de la monitorización ambulatoria PA. En concordancia con estos datos, se ha comprobado que la toma de la medicación antihipertensiva al acostarse redujo en mayor medida la media de descanso de la PA sistólica, lo cual tiene una trascendencia clínica muy importante y es muy fácil de llevar a cabo<sup>20</sup>.

La modificación cronoterapéutica de la administración de medicamentos antihipertensivos utilizados en combinación, con la toma de al menos uno de los antihipertensivos al acostarse (si no todos), en comparación con la toma convencional de todo el tratamiento por la mañana, ha demostrado que disminuye la morbimortalidad CV<sup>21</sup>.

## PUNTOS CLAVE

- Solo una tercera parte de los pacientes con DM2 hipertensos alcanza objetivos terapéuticos de PA, ya sea con monoterapia o con terapia combinada.
- La toma de antihipertensivos al acostarse reduce eventos CV de pacientes con DM2 hipertensos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309.
2. Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2006. *Arq Bras Cardiol* 2007;89.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
4. Barquilla García A, Llisterri Caro JL, Prieto Díaz MA, Alonso Moreno FJ, García Matarín L, Galgo Nafra A, et al. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria: Estudio PRESCAP-Diabetes 2010. *Semergen* 2015;41:13-23.
5. Bakris GL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. In *UpToDate*, Waltham, MA; 2015 Disponible en: URL: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitussource=search\\_result&search=treatment+of+hypertension+patients+with+diabetes+mellitus&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitussource=search_result&search=treatment+of+hypertension+patients+with+diabetes+mellitus&selectedTitle=3%7E150). Último acceso: 20 de enero de 2016.
6. Grupo de Trabajo sobre Hipertensión Arterial de la Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria. Hipertensión arterial. Barcelona: Fisterra.com; 2014. Disponible en : <http://www.fisterra.com.mergullador.sergas.es:2048/guias-clinicas/hipertension-arterial/> (último acceso: 20 de enero de 2016).
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-28.
8. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.
9. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(2):131-42.
10. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. 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(19):2560-72.
12. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983;5:III132.
  13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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* 31;2013:1281-357.
  14. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131(3):104-16.
  15. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002003.
  16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2227-36.
  17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
  18. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Portaluppi F, Fernández JR. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens* 2014;28(10):567-74.
  19. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2):280-314.
  20. Moyá A, Crespo JJ, Ayala DE, Ríos MT, Pousa L, Callejas PA, et al. Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30:116-31.
  21. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.