

# Tratamiento de la hipertensión Arterial en la Diabetes Mellitus y en situaciones especiales

## SUMARIO

Introducción; objetivos del tratamiento; criterios de inicio de tratamiento farmacológico; tratamiento de elección; IECA y ARA II en la HTA del diabético; tratamiento de la HTA en otras situaciones especiales

## PRESENTACIÓN

*El estudio de UKPDS sorprendió a finales de los años 90 al concluir que el control de la glucemia, en diabéticos tipo 2, no reducía las complicaciones cardiovasculares y que los beneficios microvasculares obtenidos distaban mucho de los previamente encontrados en diabéticos tipo 1 (DCCT y estudio Stockholm). Paralelamente, el control de la TA en los pacientes hipertensos del estudio ofreció mejores resultados que el control de la glucemia, abriendo el camino de las recomendaciones específicas en el manejo de los FRCV de la población diabética.*

*La diabetes se ha ido convirtiendo así en un prototipo de la tendencia de la medicina contemporánea a la intervención aunque ésta no siempre esté sustentada por evidencias suficientemente sólidas y consistentes. Consensos, revisiones, editores o recomendaciones se hacen eco, con sus divergencias, de este hecho.*

*El estupor con el que muchos médicos prácticos reciben las recomendaciones de control cada vez más estricto de los FRCV especialmente en diabéticos se ve respaldado cuando se valoran las evidencias disponibles de un modo sistemático y global. Destaca entonces sobre todas las cosas la insistente apelación a la discreción clínica realizada desde múltiples ámbitos científicos y profesionales.*

*Lo que sigue, precisamente, no pretende ser más que un sustento evidencial al sentido común.*

## RESUMEN

- La diabetes se ha ido convirtiendo en una enfermedad sobre la que se realizan **recomendaciones específicas** en el abordaje de los FRCV asociados.
- **No existe acuerdo** sobre cuáles deben ser los niveles de TA a partir de los que comenzar la intervención farmacológica en la DM.
- **Tampoco existe acuerdo sobre cuáles deben ser los objetivos de control** de la TA en diabéticos. Las mismas evidencias dan lugar a recomendaciones distintas. Dado que los criterios más agresivos (ADA y JNC VII y EAH-ESC) no tienen un claro sustento evidencial, **parece razonable apoyar la opción de la BHS y del Consenso Europeo: 140/85 mmHg.**
- Los resultados de los ensayos clínicos realizados en población diabética, para determinar el fármaco de elección, **apoyan** la recomendación actualmente mayoritaria en los consensos: **tiazidas a dosis bajas y moderadas y BB.**
- La **nefropatía diabética** en fase de insuficiencia renal **es una situación específica** en la que losartán en DM2 y captopril en DM1 han demostrado disminuir la incidencia de fallo renal terminal, aunque sin mejorar los resultados cardiovasculares de otros antihipertensivos.
- **En el tratamiento de la HTA en la DM, no está demostrado que IECA y ARA II tengan un efecto específico** protector renal o cardiovascular, **ni está justificado su uso preferente** más allá de la nefropatía, fundamentalmente si se encuentra en fase de IR.

**contexto**

El abordaje de los FRCV asociados a la DM ha cobrado gran interés en los últimos años. El **NECP-III**<sup>1</sup>, uno de los grandes consensos sobre el manejo de la hipercolesterolemia, creó el concepto de 'riesgo equivalente a enfermedad coronaria', en el que incluyó la DM. En el caso de la HTA, el **UKPDS** inauguró en 1998 los ensayos clínicos con antihipertensivos realizados en población diabética, aunque un par de años antes el estudio **SHEP** publicó los resultados, ya conocidos en población general, de otra forma: comparando la población diabética frente a los no diabéticos. **Prácticamente todos los estudios realizados desde entonces presentan los resultados referidos al subgrupo de diabéticos.** El interés de la cuestión también se plasma en la

publicación de varios meta-análisis con población diabética y de varias revisiones monográficas,<sup>2-6</sup> incluidas las realizadas por la ADA.<sup>7-9</sup>

**fuentes**

A los **consensos habituales** en HTA (JNC<sup>10</sup>, OMS<sup>11</sup>, BHS<sup>12</sup> y sus últimas versiones <sup>12a</sup>, <sup>12b</sup>), han de añadirse los **consensos sobre diabetes** (ADA, Consenso Europeo sobre diabetes<sup>13</sup>). Al igual que en el caso de la población general, los ensayos clínicos se han centrado principalmente en dos asuntos: si los objetivos del tratamiento deben ser más estrictos y si existe algún grupo farmacológico preferente.

## 1/ Objetivos del tratamiento antihipertensivo

**consensos**

Los consensos se dividen a la hora de recomendar las cifras óptimas de control de TA en DM: 140/85 (BHS y Consenso Europeo), 130/85 (JNC VI y OMS) y 130/80 (ADA). El VII informe de la JNC y el reciente ESH-ESC se ha adherido a los niveles de la ADA.

**evidencias**

Lo curioso del asunto es que todas ellas se basan en los mismos ensayos: HOT-subgrupo de diabéticos<sup>14</sup>, UKPDS-38<sup>2</sup> y, después del año 2000, en el ABCD<sup>5</sup>. Algunos autores apelan a otros estudios como el Lazarus, MDRD, MRFIT, Sys-Eur, CAPPP o el HOPE,<sup>6, 15</sup> para su justificación. Sin embargo esos estudios no tuvieron como objetivo fijar los niveles óptimos de TA ni permitir extrapolaciones serias en esa dirección.

Un análisis detenido del HOT, UKPDS y ABCD descubre que por metodología y resultados estos estudios no aportan la respuesta definitiva al respecto.

En efecto, el estudio HOT fue diseñado para determinar los niveles óptimos de TA en población general. Sin estar previsto, analizaron *post hoc* los datos en la población diabética. Pero, (1) no se ofrecen datos imprescindibles para valorar la validez de cualquier ensayo, como el perfil basal previo de los distintos grupos o si en cada grupo se obtuvieron los resultados pretendi-

dos y (2) los resultados no son diáfanos ni fácilmente inteligibles. Por su parte, el **UKPDS-38** no resulta fácil de interpretar, al ir cambiando en el transcurso del mismo el significado real de control estricto y control menos estricto, existir gran disparidad entre los objetivos planteados y los conseguidos y por asimilarse, durante la mayor parte de del tiempo, a un ensayo frente a placebo. En el ABCD, cuyo objetivo principal fue comparar TAD < 75 versus 80-89, no encontraron diferencias en la aparición de complicaciones diabéticas de ambos grupos.

Finalmente, la propia ADA reconoce explícitamente que el objetivo de control de la TA de 130/80 es relativamente arbitrario.

Y ESH-ESC precisa que el objetivo 130/80 se alcanzará *siempre que sea posible* y advierte que *sin embargo, valores de TAS < 140 mmHg pueden ser difíciles de conseguir, particularmente en ancianos.*

**objetivo**

Por todo ello una opción razonable es la adoptada por la BHS (<140/85), a la que se añade una llamada al juicio y discreción clínica, pues *muchos, quizá la mayoría, de los pacientes con diabetes e hipertensión no alcanzarán los objetivos agresivos, incluso tratados con 3 ó 4 agentes antihipertensivos.*<sup>2</sup>

## 2/ Criterios para el inicio de tratamiento farmacológico

**consenso**

Todos los consensos recomiendan tratamiento farmacológico a los diabéticos diagnosticados de HTA (es decir, con TA  $\geq$  140/90).

La disparidad de criterios aparece cuando un diabético no es hipertenso, pero tiene cifras de TA > 130/80. En este caso, el JNC recomienda el tratamiento farmacológico de la que denominó en su VI informe 'tensión normal alta' (130-9/85-9), aclarando que se trataba de la *opinión clínica* del comité. En el VII

informe recomienda el tratamiento de lo que denomina prehipertensión (120-139/80-89) en DM hasta que se alcancen cifras <130/80. La OMS en su último informe de 1999 sigue al JNC VI.

La BHS explícitamente señala que en DM, (incluida la tipo 1 asociada a nefropatía), el umbral para el inicio del tratamiento es 140/90, aunque una vez instaurado el tratamiento, el objetivo a lograr es una TA <140/85.

## 3/ Tratamiento de elección

A pesar de que está ampliamente extendida la opinión y la práctica de utilizar IECA y ARA II como tratamiento preferente en DM, no existen evidencias que lo sustenten. Así puede desprenderse del análisis de las evidencias disponibles y así es recogido por los consensos.

### consensos

Efectivamente, los grandes consensos mayoritariamente recomiendan tiazidas a dosis bajas y moderadas o BB como tratamiento de primera elección en diabetes (OMS, JNCVI, BHS). Sólo la ADA, y recientemente el informe VII de la JNC –que simplemente se adhiere a la ADA- optan por situar en pie de igualdad a tiazidas, BB, ACA, IECA y ARA II.

ESH-ESC tras afirmar que las evidencias de superioridad o inferioridad de las distintas clases de fármacos es todavía vaga y contradictoria se decanta por recomendar todos los antihipertensivos efectivos y bien tolerados.

### evidencias

Las razones últimas para recomendar tiazidas y BB como tratamiento de elección en DM hay que buscarlas en las evidencias procedentes de los ensayos clínicos. En el caso de pacientes diabéticos no se dispone de una contundencia evidencial semejante al caso de las tiazidas en población general. Se debe, en parte, a que el interés por la HTA del diabético comenzó a finales de los 90, más de 30 años después de que se iniciaran los ensayos con antihipertensivos en población general, y también a que los ensayos en diabéticos son heterogéneos en resultados y en calidad.

En la **Tabla 1** se exponen los resultados principales de los ensayos en diabéticos. Se dividen en 6 grupos: los realizados frente a placebo, los realizados exclusivamente en población diabética, los pertenecientes a subgrupos de diabéticos de estudios en población general previstos en el diseño del estudio, los pertenecientes a subgrupos no previstos, los meta-análisis y los realizados en diabéticos con nefropatía.

**Tabla 1.** Descripción y resultados CV principales de los ensayos en población diabética (sólo se reflejan los resultados estadísticamente significativos)

ESTUDIO	Pobl.	Fármacos	Resultados RR ( 95%)	Coment.	Referencia Bibliográfica
<b>ESTUDIOS FRENTE A PLACEBO</b>					
SHEP <sup>a</sup> 1996	583	Clortalidona Placebo	Clortalidona mejor que placebo en cardiopatía isquémica, eventos CV y cardíacos	Subgrupo post hoc	JAMA. 1996;276:1886-92
SYST-EUR <sup>b</sup> 1999	492	Nitrendipino Placebo	Nitrendipino mejor que placebo en ACV, eventos CV y mortalidad CV	Subgrupo post hoc	Hypertension. 1999;33:1476-77
MICROHOPE <sup>c</sup> 2000	3.577	Ramipril Placebo	Ramipril mejor que placebo en IM, ACV, mortalidad CV, mortalidad total, revascularización, nefrop.franca	No HTA	Lancet. 2000;355:253-259
<b>ESTUDIOS REALIZADOS SÓLO EN POBLACIÓN DIABÉTICA</b>					
UKPDS-39 <sup>d</sup> 1998	1.148	Captopril Atenolol	Eficacia Similar		BMJ. 1998;317:713-720.
FACET <sup>e</sup> 1998	380	Fosinopril Amlodipino	Fosinopril mejor que amlodipino en CV combinada 0.49 (0.26-0.95)		Diabetes Care. 1998;21:597-603
Estacio ABCD <sup>f</sup> 1998	470	Enalapril Nisoldipino	Enalapril mejor que Nisoldipino en IM 5.5 (2.1-14.6)	Resultados secundarios	N Engl J Med. 1998;338:645-652
<b>ESTUDIOS EN SUBGRUPOS DE DIABÉTICOS PREVISTOS</b>					
LIFE <sup>g</sup> 2002	1.195	Losartán Atenolol	Losartán mejor en Mortalidad CV 0.62 (0.41-0.92) Mortalidad total 0.60 (0.44-0.82)	Subgrupo previsto; Alto riesgo; HVI	Lancet. 2002; 359:1004-1010
ALLHAT <sup>h</sup> 2002	12.063	Clortalidona Lisinopril Amlodipino	Clortalidona superior a Lisinopril y Amlodipino en IC 1.22 (1.05-1.42) y 1.42 (1.23-1.64) (resultados preliminares)	Subgrupo previsto	JAMA 2002;288:2981-97
<b>ESTUDIOS EN SUBGRUPOS NO PREVISTOS</b>					
CAPP <sup>i</sup> 1999	552	Diurético o BB Captopril	IECA mejor en IM 0.34 (0.17-0.67) eventos CV 0.59 (0.38-0.91)		Lancet 1999; 353:611-616
STOP2 <sup>j</sup> 1999	719	Diurético o BB IECA, A. Calcio	Eficacia Similar en los 4 grupos		Lancet 1999; 354: 1751-1756
NORDIL <sup>k</sup> 2000	727	Diurético o BB Diltiazem	Eficacia Similar		Lancet 2000; 356: 359-365
INSIGHT <sup>l</sup> 2000	1.130	Diurético Nifedipino	Eficacia Similar		Lancet 2000; 356: 366-372
<b>META-ANÁLISIS EN DIABÉTICOS</b>					
Lievre <sup>m</sup> 2000	2.254	Diuréticos placebo	Diuréticos mejor que placebo en ACV y eventos CV		Diabetes Care 23 (Suppl.2):B65-B71
Grossman <sup>n</sup> 2000	5.244	8 ensayos	Diuréticos a dosis bajas, BB, ACA e IECA reducen eventos CV		Arch Intern Med 2000; 160:2447-52
Pahor <sup>ñ</sup> 2000	1.422	IECA ACA Diuréticos/BB	IECA mejor en IM, eventos CV y mortalidad total	Escasa validez: incompleto	Diabetes Care 2000; 23: 888-892
<b>DIABETES CON NEFROPATÍA SEVERA E INSUFICIENCIA RENAL</b>					
Berl (IDNT) <sup>o</sup> 2003	1.715	Irbesartán Amlodipino	Irbesartán superior Amlodipino en IC 0.72 (0.52-1.00)	Nefropatía severa	Ann Intern Med. 2003; 138:542-549
Brenner (RENAAL) <sup>p</sup>	1.513	Losartán Placebo	Eficacia Similar CV	Nefropatía severa	N Engl J Med. 2001; 345 : 861-869

**resultados similares**

Lo más destacado de todo el conjunto de ensayos es que, en general, los resultados son similares con los distintos grupos farmacológicos, apareciendo ventajas puntuales de unos grupos sobre otros en variables concretas dependiendo del estudio que se trate. Ponderar estas ventajas parciales para decantarse por uno u otro grupo no es fácil, pues no sólo existen divergencias

sino que la fuerza y validez de los ensayos es muy distinta.

**diuréticos y BB**

Dos razones inclinan la balanza por diuréticos y BB: 1) en los mejores ensayos son los que presentan más ventajas y 2) si se opta por destacar la similitud de resultados de todos los grupos, el gran número de ensayos, la historia y el coste acaban con la indecisión.

## 4/ El papel de IECA y ARA II en el tratamiento de la HTA en la diabetes

Se ofrece a continuación un análisis de las razones que han llevado a que en la práctica habitual y en algunas guías clínicas IECA y ARA II aparezcan como los fármacos de uso preferente en diabéticos<sup>16-19</sup>. El interés de este asunto trasciende el propio contenido del tema para convertirse en una mirada al modo en que se construyen, en la medicina actual, prácticas y recomendaciones.

El tema estrella en relación con los IECA y ARA II en la DM es el de la **renoprotección**, aunque se esgrimen más argumentos a favor: la protección cardiovascular específica, la disminución de la incidencia de diabetes y meta-análisis recientes. Adicionalmente se maneja un buen corpus fisiopatológico.

Antes de comentar con detalle estos argumentos es necesario aclarar de qué se está hablando en cada momento, pues el término estándar 'nefropatía diabética' incluye un conjunto de situaciones clínicamente heterogéneas, que se recogen en la Figura.

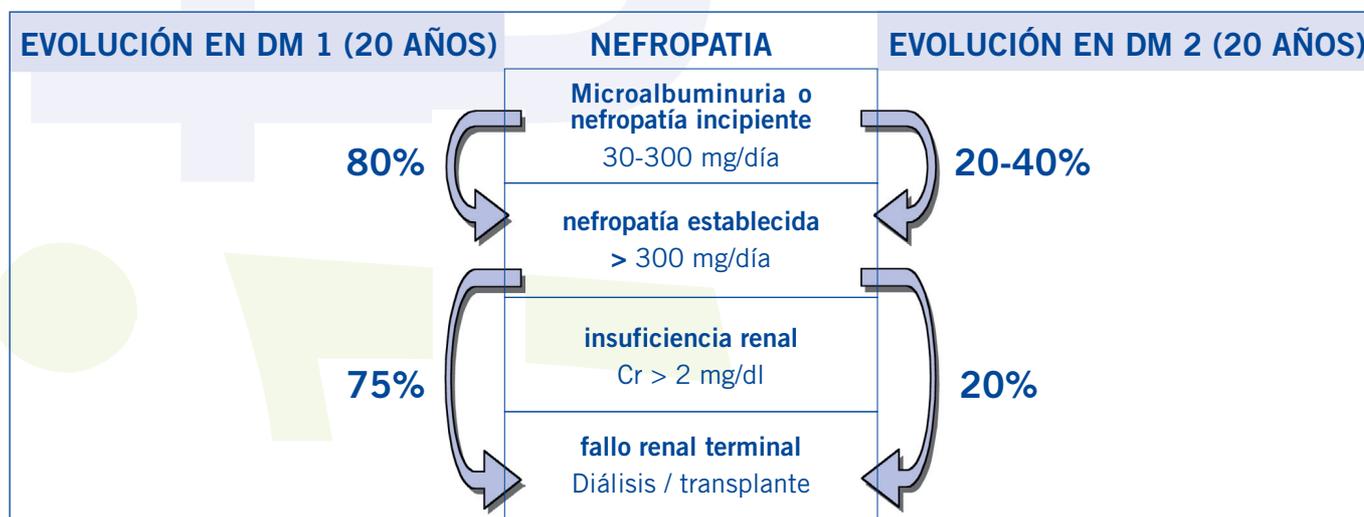
La evolución natural de la diabetes tipo 1 y tipo 2 es muy distinta respecto a la enfermedad renal y también se esquematiza en

la Figura. Como puede observarse sólo un grupo relativamente pequeño de DM2 con nefropatía, al contrario que en DM1, evolucionará a los estadios finales de la enfermedad. Esto no es óbice para que más del 30% de los afectados de enfermedad renal terminal lo sean por esta enfermedad.<sup>20, 21</sup>

**a) el asunto de la renoprotección (ver tabla 2)**

Fueron varios estudios realizados en los 90 en diabéticos tipo 1 con proteinuria e insuficiencia renal los que insinuaron la existencia de un efecto renoprotector específico de los IECA. En busca de tal efecto se diseñaron nuevos estudios para comprobar la renoprotección desde los primeros estadios de la enfermedad, incluso en pacientes normotensos. Tal búsqueda concluyó en fracaso, pues no se pudo comprobar que los IECA lograsen evitar o retrasar en DM la aparición de MAU<sup>d, q, r</sup> (salvo en el estudio de Ravid<sup>s</sup>, con resultados modestos). Además, en estudios diseñados específicamente para ello, los IECA no demostraron su superioridad en la prevención de complicaciones diabéticas, incluidas las renales<sup>d</sup>.

Figura. Evolución natural en la función renal en DM 1 y DM2.



**Tabla 2. Resultados principales sobre variables renales de los ensayos con IECA y ARA II en diabéticos hipertensos y normotensos.**

Estudio	Pobl.	DM	Fármacos RR (IC 95%)	Resultados	Comentarios	Referencia Bibliográfica
<b>PREVENCIÓN PRIMARIA (DE NORMOALBUMINURIA A MICROALBUMINURIA)</b>						
UKPDS-39 <sup>d</sup> 1998	1.148	2	Captopril Atenolol	Similar tasa de aparición de MAU y de proteinuria	Hipertensos	BMJ. 1998; 317: 713-20
MICROHOPE <sup>a</sup> 2000	3.577	2	Ramipril Placebo	Similar riesgo de MAU	Normo e hipertensos * Con un 30 % de pacientes con MAU, según cómo definan 'NF franca' encuentran o no encuentran reducción del riesgo de NF con ramipril	Lancet 2000 355: 253-9
EUCLID <sup>r</sup> 1997	530	1	Lisinopril Placebo	No diferencias en aparición de MAU	Normotensos	Lancet 1997; 349: 1787-92
Ravid <sup>s</sup> 1998	156	2	Enalapril Placebo	Ramipril, menor tasa de MAU (6,5% vs. 19%)	Normotensos	Ann Intern Med 1998; 128: 982-8
<b>COMPLICACIONES DIABÉTICAS RENALES</b>						
UKPDS-39 <sup>d</sup> 1998	1.148	2	Captopril Atenolol	No diferencias en fallo renal, muerte por fallo renal, ni duplicación de creatinina	Hipertensos	BMJ. 1998; 317: 713-20
ALLHAT <sup>h</sup> 2002	12.063	2	Lisinopril Clortalidona	Igual incidencia de enfermedad renal	Hipertensos 39% de diabéticos	JAMA 2002; 288: 2981-97
FACET <sup>e</sup> 1998	380	2	Fosinopril amlodipino	No ofrecen resultados sobre variables renales duras. Función renal similar en ambos grupos	Hipertensos	Diabetes Care. 1998; 21: 597-603.
Estacio (ABCD) <sup>f</sup> 1998	470	2	Enalapril Nisoldipino	No ofrecen resultados sobre variables renales duras. Función renal similar en ambos grupos	Hipertensos	N Engl J Med. 1998; 338: 645-52
LIFE <sup>t</sup> 2002	1.195	2	Losartán Atenolol	No ofrecen resultados sobre variables renales duras. Función renal similar en ambos grupos	Hipertensos	Lancet. 2002; 359: 1004-10.
CAPP <sup>i</sup> 1999	552	¿?	Captopril Diurético/ BB	No ofrecen resultados sobre variables renales duras ni sobre función renal	Hipertensos	Lancet. 1999; 353: 611-6
STOP2 <sup>j</sup> 1999	719	¿?	IECA Diurético/ BB	No ofrecen resultados sobre variables renales duras ni sobre función renal	Hipertensos	Lancet. 1999; 354: 1751-6
<b>PREVENCIÓN SECUNDARIA (DE MICROALBUMINURIA A NEFROPATÍA FRANCA)</b>						
Ravid <sup>u</sup> 1993	94	2	Enalapril Placebo	Enalapril desciende TEA y estabiliza Cr plasma	Normotensos	Ann Intern Med 1993;118 (8): 643-4
Laffel <sup>v</sup> 1995	143	1	Captopril Placebo	Captopril disminuye la tasa de NF franca, la TEA y estabiliza el CICr	Normotensos	Am J Med 1995; 99: 497-504
MAU Captopril Study Group <sup>w</sup> 1996	235	1	Captopril Placebo	Captopril disminuye la tasa de NF franca, la TEA y estabiliza el CICr	Normotensos	Diabetologia 1996; 39: 587-593
Sano et al <sup>x</sup> 1996	62	2	Enalapril Placebo	Enalapril disminuye la TEA; similar CICr	Normotensos	Diabet Med 1996; 13(2) :120-4
Mathiesen <sup>y</sup> 1999	44	1	Captopril Placebo	Captopril disminuye la tasa de NF franca. Similar descenso de TFG	Normotensos	BMJ 1999; 319 :24-5
Lacourcier <sup>z</sup> 2000	92	2	Enalapril Losartan	Ambos disminuyen la TEA y estabilizan la TFG	Hipertensos	Kidney Int 2000; 58: 762-9
Parving (IRMA II) <sup>a</sup> 2001	590	2	Irbesartan Placebo	Irbesartan entretiene el desarrollo de NF franca	Hipertensos	N Engl J Med 2001; 345: 870-8
MARVAL <sup>b</sup> 2002	332	2	Valsartán Amlodipino	Valsartán disminuye más que amlodipino la TEA y mejora la regresión a normoalbuminuria.	Normo e hipertensos	Circulation 2002; 106: 672-8
ACE inhibitors in Diabetic Neph. Trialist Group <sup>g</sup> 2001	698	1	IECA Placebo	IECA, disminuyen la progresión a NF franca, la TEA y mejora la regresión a normoalbuminuria	Meta-análisis; Normotensos	Ann Intern Med 2001; 134: 370-9
<b>PREVENCIÓN TERCIARIA (APARICIÓN DE ENFERMEDAD RENAL TERMINAL EN PACIENTES CON NEFROPATÍA FRANCA)</b>						
Lewis <sup>d</sup> 1993	409	1	Captopril Placebo	Captopril mejora la duplicación de Cr, la func. renal y reduce riesgo de muerte, diálisis, traspla.	Nefropatía severa Cr. media 1,3	N Engl J Med 1993; 329(20):1456-62
Lewis (IDNT) <sup>e</sup> 2001	1.715	2	Irbesartán Amlodipino	No diferencias en incidencia de enfermedad renal terminal Irbesartán, menor incidencia en duplicación de creatinina	Hipertensos Nefropatía severa Cr .media 1,65	N Engl J Med 2001; 345 (12): 851-60
Brenner (RENAAL) <sup>p</sup> 2001	1.513	2	Losartán Placebo	Losartán, menor incidencia de enfermedad renal terminal, duplicación de la creatinina	Hipertensos Nefropatía severa Cr. media 1,9	N Engl J Med 2001; 345 (12): 861-869
<b>CONTROL INTENSIVO DE LA TA</b>						
UKPDS-38 <sup>z</sup> 1998	1.148	2	TA 150/85 vs 180/105	No diferencias en fallo renal, muerte por fallo renal, duplicación de Cr. ni proteinuria	Hipertensos	BMJ 1998; 317: 703-713
STENO <sup>h</sup> 1999	160	2	TAD 160/95 vs 140/85	Mejora la progresión de microalbuminuria a nefropatía franca	Hipertensos Intervención multifactorial	Lancet 1999; 353: 617-22
Estacio (ABCD) <sup>q</sup> 2000	470	2	TAD 75 vs 80-89	No diferencias en progresión de normo a micro album. ni de micro a NF franca, ni en el CICr	Hipertensos	Diabetes Care 2000; 23 (Sup 2): B54-64
Schrier (ABCD) <sup>l</sup> 2002	480	2	10 mmHg < TAD basal vs 80-89	No diferencias en CICr; Menor progresión de NA a MAU y de MAU a NF franca	Normotensos	Kidney Int 2002; 61:1086

DM: tipo de diabetes; TEA: tasa de excreción de albúmina; TFG: tasa de filtración glomerular; MAU: microalbuminuria; CICr: aclaramiento de creatinina;  
Cr creatinina sérica; NF: nefropatía; ¿?: desconocido, no figura  
\* Con un 30% de pacientes con MAU, según cómo definan 'NF franca' encuentran o no encuentran reducción del riesgo de NF con ramipril

Una de las conclusiones del estudio **UKPDS-39** reza: *la sugerencia de que los IECA tienen un efecto protector renal específico en el tratamiento de la diabetes tipo 2 no es apoyada* [por este estudio]. En el **ALLHAT**<sup>h</sup>, con un 36% de diabéticos, la incidencia de enfermedad renal terminal fue similar en el grupo del lisinopril que en el de clortalidona. Otros estudios realizados en diabéticos en los que se miden variables CV, llamativamente no ofrecen resultados sobre variables renales clínicas o sólo lo hacen sobre función renal sin que en este caso encuentren diferencias.<sup>f, g, i, j</sup>

**Tampoco hubo mejores resultados** en prevención de enfermedad renal, en pacientes hipertensos, cuando se estudiaron los efectos de un **control estricto de la TA frente a un control moderado**, en estudios diseñados específicamente para ello.<sup>c, n, o</sup>

Por otro lado, existe un buen número de ensayos con IECA y alguno con ARA II que, en pacientes con **microalbuminuria** y DM1 o DM2, normo e hipertensos, **mejoran en los parámetros de función renal**<sup>u, z, a, b, y</sup>, más cuanto mayor es la albuminuria basal.<sup>22</sup> La **limitación principal** de estos estudios estriba en que **miden variables intermedias** cuya alteración no implica necesariamente la evolución a fallo renal. El que este efecto sea independiente del descenso de la TA no está confirmado.

Por fin, se ha intentado comprobar el efecto de los ARA II en **variables duras** como la duplicación de la creatinina en plasma o la aparición de fallo renal terminal en **DM2 con nefropatía avanzada y prácticamente con insuficiencia renal establecida**<sup>e, p</sup> Sólo losartán ha mostrado frente a placebo disminuir el riesgo de enfermedad renal terminal. Losartán e irbesartán redujeron la incidencia de la duplicación de la creatinina.

Respecto a **los efectos renales** de IECA y ARA II **se ha propuesto que se deberían a mecanismos específicos independientes del descenso de la TA**, pues al ajustar en los modelos estadísticos por niveles de TA, los resultados permanecen invariables.<sup>23</sup> <sup>p, a, b</sup> **Pero no resulta fácil llegar a conclusiones de este tipo**, pues no sólo existen muchos otros confusores potenciales (comorbilidad, politerapia, control paralelo de otros FRCV) sino que se conocen desde hace mucho tiempo los efectos beneficiosos del descenso de la TA en pacientes con insuficiencia renal, independientemente del fármaco utilizado.<sup>15</sup>

Adicionalmente, IECA y ARA II se benefician de la falta de ensayos clínicos en pacientes con nefropatía diabética con otros antihipertensivos. Los pocos hechos en enfermos renales, realizados con ACA no DHP, han mostrado efecto renoprotector frente a placebo.<sup>15, 23</sup>

**Muchas de las cosas expuestas en este apartado pueden resultar chocantes sobre todo a profesionales informados**, pues no es infrecuente en las monografías sobre el tema mezclar los

niveles que aquí se han separado, de modo que los efectos beneficiosos encontrados en diabéticos con nefropatía e insuficiencia renal, se extrapolen automáticamente a todo diabético, adornándose con razonamientos fisiopatológicos y **utilizando de forma indiferenciada fórmulas que contienen una cierta ambigüedad** como: 'retraso de la nefropatía', 'enlentecimiento de la progresión', 'reducción del riesgo de nefropatía' y similares.

**Tampoco es infrecuente encontrar equívocos graves**, como el describir los resultados de los estudios sin aclarar si éstos han sido o no estadísticamente significativos (dando por hecho que lo son sin que lo sean)<sup>23b</sup>. **En apoyo a todo lo dicho se ofrece una tabla que resume los hallazgos principales de los estudios que se citan** (Tabla 2) y como testimonio una frase recogida en la discusión del estudio RENAAL: *estudios previos con IECA han demostrado efectos beneficiosos sobre la proteinuria pero no han demostrado la superioridad del bloqueo del sistema renina-angiotensina en el enlentecimiento de la progresión a enfermedad renal terminal sobre otras formas de terapia.*

#### b) la protección cardiovascular

El efecto específico de protección cardiovascular de los IECA fue planteado en el estudio **HOPE**<sup>24</sup> y afianzado por el hallazgo de los beneficios cardioprotectores de los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca. Lo que se puede decir al respecto es que, **hoy por hoy, no se ha demostrado la existencia de este efecto específico protector CV en hipertensos**, es decir, de un efecto de clase por razones neurohumorales, independiente del descenso de la tensión arterial. Como afirma Leenen, es poco cuidadoso hablar de este efecto específico con los datos de que se dispone<sup>25</sup>. De hecho, el **ALLHAT** no confirma tal efecto específico y en un **meta-análisis** cuyo objetivo fue estudiar si los beneficios de los antihipertensivos se debían a efectos de clase o al descenso de la TA no se encontró que *los IECA afecten al pronóstico CV más allá de sus efectos antihipertensivos.*

#### c) la incidencia de diabetes

El tercer argumento está relacionado con los efectos metabólicos, y es la **alusión** a que los IECA **disminuyen la incidencia de DM. Tal afirmación resulta inexacta**, pues procede de la aparición en algunos ensayos<sup>24, i, h, g</sup> de más casos de DM en los pacientes tratados con diuréticos y BB que con IECA o ARA II. Pero: (a) esos mismos ensayos demuestran que tal hecho no influye en los similares o mejores resultados de tiazidas y BB en morbimortalidad; (b) en un estudio dirigido a aclarar este extremo, las tiazidas fueron neutras y los BB incrementaron de forma reversible la glucemia;<sup>26</sup> (c) en otros ensayos en diabéticos no aparece este efecto.<sup>i, k</sup> Este argumento, pues, es del mismo tenor que la supuesta nefasta influencia de los efectos metabólicos de diuréticos y BB en sus beneficios CV, utilizado durante los 80-90 para la introducción de otros grupos terapéuticos y desmentida por las evidencias.

#### d) meta-análisis

El **meta-análisis de Pahor<sup>11</sup>**, parece demostrar la superioridad de IECA en DM. Pero **tal meta-análisis tiene una escasa validez** básicamente por dos razones (a) excluye a la hora de hacer los cálculos el ensayo de mayor calidad (el UKPDS) porque no es homogéneo con los otros tres<sup>1, 2, 3</sup>, caracterizados precisamente por su escasa calidad (ver Tabla 1); (b) es incompleto, pues no incluye el STOP2 ni el ALLHAT.

Del repaso de los argumentos que se manejan para el uso de

IECA y ARA II en diabetes se desprende que no se justifica el uso preferente de IECA y ARA II en pacientes hipertensos diabéticos. Los IECA son una buena opción para asociar a las tiazidas en caso de que éstas no sean suficientes para lograr los objetivos propuestos. Los ARA II podrían utilizarse en caso de intolerancia a IECA.

En la situación específica de nefropatía diabética, sobre todo si es severa y se encuentra en fase de IR, estarían indicados IECA en DM1 y losartán en DM2.

## 5/ Tratamiento de la HTA en otras situaciones especiales <sup>10,12B, 17</sup>

Algunas situaciones concomitantes que requieren abordaje específico se resumen a continuación

#### Insuficiencia cardiaca

El riesgo de recurrencia en pacientes con insuficiencia cardiaca se ve afectado de forma significativa por la TA. La hipertensión es con frecuencia un problema previo y, posteriormente, simultáneo a la insuficiencia cardiaca. En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, se utilizan los **diuréticos, IECA y betabloqueantes**. El propio proceso patológico conlleva que estos fármacos, en la mayoría de las situaciones, se utilicen de forma combinada.

#### Cardiopatía isquémica

En pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio, los **BB** reducen la mortalidad a largo plazo y el riesgo de reinfarto. El mayor beneficio se ha encontrado en los subgrupos con riesgos basales más altos (hipertensión, mayores de 50 años, IAM previo). Si el infarto agudo de miocardio se acompaña de insuficiencia cardiaca, o de disfunción ventricular izquierda son especialmente útiles los **IECA** que pueden atenuar además la dilatación y disfunción ventricular del postinfarto. Los pacientes con **angina estable** que presenten hipertensión pueden beneficiarse del tratamiento con betabloqueantes o con antagonista del calcio.

#### Ancianos

La disminución de la TA en estos pacientes debe realizarse de **forma gradual**. La HTA del anciano es **especialmente sensible a la reducción de la ingesta de sal** y a los antihipertensivos. El tratamiento de elección en estos pacientes son los **diuréticos tiazídicos** a dosis bajas, salvo contraindicación. Los **BB** pueden ser una buena opción en < 75 años. En HT sistólica aislada, las **DHP** son una alternativa a las tiazidas. En muchos casos la elección del fármaco vendrá condicionada por la existencia de otras patologías.

#### Embarazo

La definición de HTA en el embarazo no es uniforme, en la actualidad comienzan a utilizarse definiciones basadas en valores absolu-

tos (TAS > 140 y TAD > 90). Hay un acuerdo claro en tratar con fármacos las hipertensiones graves, pero existe controversia sobre el tratamiento con fármacos en hipertensiones menos severas.

Los fármacos utilizados deben ser eficaces y por otro lado seguros para el feto. El tratamiento de la hipertensión arterial no severa en el embarazo sigue teniendo como fármaco de elección a la **metildopa**, por ser el que tiene mejor establecida la seguridad del feto en el primer y segundo trimestre de embarazo. Son **alternativas** aceptables los betabloqueantes (atenolol o labetalol) y el nifedipino. Están contraindicados IECA y ARA II.

La **lactancia** no produce un aumento de la TA. Todos los **antihipertensivos** se excretan en la leche; la mayoría lo hacen en cantidades pequeñas excepto propanolol y nifedipino, que tienen concentraciones similares en la leche y en el plasma materno.

#### Insuficiencia renal

Mantener las cifras adecuadas de TA ha demostrado mejorar el control de insuficiencia renal. Los diuréticos tiazídicos no son útiles en casos de insuficiencia renal avanzada (Aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto o creatinina sérica > 2,5 mg/dl). En estos casos, si es requerido un diurético, se empleará un diurético de asa. Los **IECA** pueden ser una buena elección, siempre que no exista estenosis de las arterias renales o una creatinina sérica > 3 mg/dl.

#### Hiperlipemia

La hiperlipidemia **no supone una circunstancia que exija una elección de fármacos diferente** a la de un hipertenso habitual. En el estudio ALLHAT la rama de tratamiento con doxazosina hubo de ser suspendida por mayor incidencia de episodios CV. Sus efectos beneficiosos anteriormente destacados sobre el metabolismo lipídico no se traducen en mejores resultados sobre la morbimortalidad.

#### Hipertrofia prostática

En pacientes hipertensos con síndrome prostático que requieran doxazosina para el control de sus síntomas ésta puede utilizarse sólo o asociado a tiazidas a dosis bajas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Executive summary of the Third Report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on detection Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
2. Vijan S, Hayward R A, Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care Ann Intern Med. 2003;138:593-602.
3. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C The evidence base for tight blood pressure control in the Management of Type 2 diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2003;138:587-92.
4. Bonet A, Gosalbes V, Diez J. Tratamiento de la hipertensión arterial en los pacientes con diabetes mellitus tipo2. Med Clin 2002 (Supl1):34-40.
5. Epstein M, Sowers JR. Diabetes and Hypertension. Hypertension 1992; 19:403-18.
6. Sowers JR, Epstein M, Frohlich E. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular disease. An Update. Hypertension 2001;37:1053-59.
7. Arauz-Pacheco C, Parrot M, Raskin P. The treatment of Hypertension in adult patients with Diabetes. Diabetes Care 2002;25:134-147.
8. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. Diabetes Care 2003;26 (supl 1):s80-s82.
9. American Diabetes Association .Standars of Medical Care for patients with diabetes Mellitus Diabetes Care 2003;26 (supl 1):s33-s50.
10. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
11. World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
12. Ramsay LE, Williams B, Johnston DG, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: a summary. BMJ 1999;319:630\_5.
- 12<sup>a</sup>. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 .JAMA. 2003;289:19.2560.
- 12<sup>b</sup>. 2003 European Society of Hypertensión-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertensión 2003; 21: 1011-53.
13. European Diabetes Policy Group. Guidelines for a desktop guide to type 2 diabetes mellitus, 1998-1999, International Diabetes Federation European Region. Diabet Med 1999; 16:1-21.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers 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.
15. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving Renal Function in Adults with Hypertension and Diabetes: a Consensus Approach. American Journal of Kidney Disease 2000; 36:646-61.
16. August P. Initial treatment of hypertension. N Engl J Med 2003;348:610-7.
17. CHEP. The Canadian Recommendations for the Management of Hypertension 2003: treatment. Disponible en: <http://www.chs.md>
18. Mediavilla JD, Sabio JM, Fernández Torres C. Tratamiento de la hipertensión arterial. Med Clin 2003; 120:108-16.
19. Frohlich E. Treating Hypertension What are we believe? N Engl J Med 2003 639-641.
20. American diabetes Association. Diabetic Nephropathy. Position statement. Diabetes Care 2003 26 (supl1): s94 - s98.
21. Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España (GENDIAB). Grupo Aula Médica. SL. Madrid 2002.
22. Kasiske BL, Kalil R, Ma JZ, Luiua M. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A Meta-regression Análisis. Annals of Internal Medicine 1993; 118:129-38.
23. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in Patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2002; 346 (15): 1145-51.
- 23<sup>b</sup>. Tobe SN, McFarlane PA, Naimark DM. Microalbumina en diabetes Mellitus. CMJA 2002; 167: 499-503.
24. HOPE (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;355:253-59.
25. Bookes L ALLHAT: An expert interview with Frans H. Leenen. Medscape Cardiology 7 (1) 2003. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/447319>.
26. Gress TD, Nieto J, Shatar E, Wolford M, Brancati F. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342:905-12.

## AGRADECIMIENTOS

Se desea agradecer a José María Herrero Martín, Alejandro Merino Senovilla y Ruperto Sanz Cantalapiedra sus aportaciones a los Sacylites 1 y 2 / 2003

## ABREVIATURAS

Abreviatura Significado

<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular	<b>DM</b>	Diabetes Mellitus	<b>MAU</b>	Microalbuminuria
<b>AINE</b>	Antiinflamatorio no esteroideo	<b>ERT</b>	Enfermedad Renal Terminal	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ARA II</b>	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular	<b>NF</b>	Nefropatía Franca
<b>BB</b>	Betabloqueante	<b>HTA</b>	Hipertensión arterial	<b>RCV</b>	Riesgo cardiovascular
<b>BHS</b>	British Hypertension Society	<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca	<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>CICr</b>	Aclaramiento de la Creatinina	<b>IECA</b>	Inhibidor de la encima convertidor de angiotensina	<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>CV</b>	Cardiovascular	<b>IMC</b>	Índice de masa corporal	<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>DASH</b>	Dietary Approach Stop Hypertensión	<b>JNC</b>	Joint National Committee	<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
				<b>TIA</b>	Ataque isquémico transitorio