



Manejo de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus. La evidencia a raíz de los grandes ensayos clínicos

Alberto Francisco Rubio Guerra,* José Juan Lozano Nuevo,* Germán Vargas Ayala,* Leticia Rodríguez López,* Harisbe Garrido Pérez*

RESUMEN

La asociación de hipertensión y diabetes mellitus aumenta significativamente el riesgo de cardiopatía isquémica y complicaciones microvasculares en el paciente. Además, la hipertensión acelera la progresión de la nefropatía en el diabético. El control adecuado de la tensión arterial en el paciente diabético es prioritario para prevenir complicaciones cardíacas y nefrológicas. Se recomienda iniciar tratamiento medicamentoso con valores de tensión arterial menores a los establecidos en el sujeto no diabético. Sin embargo, las recomendaciones se basan en estudios que incluyen, en su mayoría, sujetos no diabéticos. Recientemente se publicaron estudios de pacientes diabéticos hipertensos. En este escrito se revisan las estrategias de manejo de la hipertensión en el paciente con diabetes mellitus, a partir de dichos trabajos.

Palabras clave: diabetes mellitus, hipertensión arterial.

ABSTRACT

The association of hypertension and diabetes increases the risk of cardiac and microvascular complications in patients. Moreover, high blood pressure accelerates the progression of diabetic nephropathy. Hypertension control in diabetic patients must be the top priority for prevention of cardiac and renal complications. It is now recommended to start drug therapy with lower values of blood pressure than those accepted for non-diabetic patients. However, recommendations are based on studies with great number of non-diabetic hypertensive patients. Diabetic hypertensive patients have been included in recent trials. In this paper we review the therapeutic strategies in the management of hypertensive diabetic patients based on such clinical trials.

Key words: diabetes mellitus, high blood pressure.

La hipertensión arterial es dos veces más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que en sujetos sin esta última afección. La asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 incrementa significativamente el riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares, enfermedad vascular cerebral y daño renal, y triplica el riesgo de muerte cardiovascular prematura.¹

Estos pacientes suelen manifestar simultáneamente otros factores de riesgo cardiovascular, como: trastor-

nos de los lípidos (con aumento de lipoproteínas de baja densidad y disminución de las de alta densidad), sobrepeso, alteraciones de la coagulación y del sistema fibrinolítico, aumento de las concentraciones séricas del inhibidor del activador del plasminógeno-1 y de la lipoproteína (a), todo lo cual contribuye a elevar el riesgo cardiovascular del enfermo y debe tomarse en cuenta al diseñar el manejo de estos pacientes.²

La hipertensión arterial se manifiesta de manera distinta en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 que en el sujeto con diabetes mellitus tipo 2. El cuadro 1 muestra las principales diferencias entre ambos tipos de diabetes; en esta revisión nos enfocamos al manejo del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2, dado que las recomendaciones para el manejo del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 1 se fundamentan en estudios previos.³

Las guías de la OMS y el Sexto Reporte del Comité para el Estudio y Manejo de la Hipertensión Arterial

* Clínica de Hipertensión Arterial, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán, SSDF.

Correspondencia: Dr. Alberto Rubio. Clínica de Hipertensión Arterial, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N esq. Bandera, col. Ticomán, CP 07330, México, DF. Tel./fax: 5754 39 39. E-mail: clinhta@hotmail.com
Recibido: diciembre, 2004. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Cuadro 1. Comportamiento de la hipertensión arterial en los diferentes tipos de diabetes mellitus

	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
Causa	Nefropatía	Síndrome de resistencia a la insulina
Inicio	Al desarrollar microalbuminuria	Coexiste, de hecho 33% de los pacientes son hipertensos al diagnosticar diabetes mellitus
Tratamiento	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Lograr cifras < 130/80 mmHg, independientemente del tipo de fármaco prescrito
Resultados del tratamiento	Iniciado en forma oportuna y enérgica reduce la necesidad de diálisis en 21 al 60%. ³	32% de reducción en muertes relacionadas con diabetes mellitus tipo 2, 44% en disminución de EVC y 37% en complicaciones microvasculares. ⁶ 22% de reducción en IAM. ⁸

consideran al paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2 en riesgo elevado de sufrir complicaciones cardiovasculares, independientemente de las cifras de tensión arterial que maneje, y sugieren el inicio del tratamiento medicamentoso a partir de 130/85 mmHg.⁴ En sus guías de tratamiento, el comité ejecutivo para hipertensión y diabetes de la National Kidney Foundation propone un enfoque más agresivo en el manejo de sujetos hipertensos con diabetes mellitus tipo 2; recomienda iniciar el manejo a partir de 130/80 mmHg y mantener a los pacientes con valores de tensión arterial menores a tales valores (la misma opinión tiene quien esto escribe), los cuales son menores a la recomendación establecida por la OMS y el JNC VI de 130/85 mmHg.⁵

El tratamiento intensivo de la hipertensión arterial en el paciente diabético se relaciona con reducción significativa de la mortalidad cardiovascular. El estudio UKPDS demostró que las cifras de presión diastólica son factores de mayor riesgo que la glucemia, el infarto de miocardio mortal y no mortal.⁶

La nefropatía diabética es la causa más común de enfermedad renal terminal en nuestro medio, en cuya fisiopatología las cifras de tensión arterial, presión intraglomerular y la producción mesangial de endotelina son de gran importancia.^{1,7} En los pacientes diabéticos las concentraciones de proteinuria se correlacionan directamente con la progresión de la nefropatía y con la mortalidad cardiovascular. Diversos estudios han demostrado que las cifras disminuidas de tensión arterial reducen la proteinuria y la progresión a la nefropatía en estos pacientes.^{5,6}

El tratamiento del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2 debe iniciarse, como en todo paciente hipertenso, con modificaciones del estilo de vida como: reducción de peso, dieta baja en sodio y en grasas saturadas y un programa racional de ejercicio (deben considerarse las limitaciones potenciales secundarias a neuropatía). El manejo farmacológico se agrega si las cifras de tensión arterial superan 130/85 mmHg según la OMS, o 130/80 mmHg de acuerdo con la National Kidney Foundation y nuestra clínica de hipertensión.^{2,4}

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se consideran los fármacos de elección en el manejo de estos pacientes, sobre todo por su efecto en la proteinuria. El estudio HOPE mostró reducción significativa de la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.⁸

Estudios recientes han demostrado los efectos benéficos de otros fármacos; el estudio UKPDS comprobó que el captopril es tan efectivo como el atenolol para reducir el riesgo de microangiopatía diabética, enfermedad vascular cerebral, cardiopatía isquémica y otras muertes relacionadas con la diabetes, siempre que se logren reducciones importantes en la tensión arterial. Las cifras logradas en este estudio (144/83 con captopril y 143/81 con atenolol), y que además se consideraron adecuadas (< 150/85 mmHg), superaron con mucho las recomendaciones actuales.⁶

A pesar de la controversia en torno a los bloqueadores de calcio en los últimos años, los resultados del análisis de los pacientes diabéticos incluidos

en el estudio HOT⁹ y en el Syst-Eur¹⁰ demostraron que las dihidropiridinas también reducen las complicaciones cardiovasculares en estos pacientes, siempre que las cifras de presión diastólica sean menores a 85 mmHg. El estudio ABCD señaló que cuando se logran cifras de tensión arterial < 138/86 mmHg, la nisoldipina y el enalapril son igualmente eficaces para estabilizar la función renal y disminuir la mortalidad en general. A pesar de que se encontró mayor mortalidad cardiovascular en quienes recibieron nisoldipina, pareció deberse más a un efecto benéfico del enalapril que a una acción deletérea de la nisoldipina.¹¹ Por ende, este grupo de fármacos es útil en el manejo de la hipertensión en el paciente diabético. Los preparados no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) son más útiles para reducir la proteinuria que las dihidropiridinas.¹²

Las tiazidas a dosis bajas (12.5 mg de hidroclorotiazida al día) también han demostrado eficacia e inocuidad en estos pacientes; se obtienen reducciones en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular y vascular cerebral, ya que no hay alteraciones metabólicas importantes. Estos fármacos potencializan el efecto hipotensor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y son particularmente útiles en sujetos sodio-sensibles o con volumen plasmático expandido, situaciones comunes en la diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, son de gran utilidad en pacientes que requieran varios fármacos para controlar su tensión arterial. En caso de valores de creatinina mayores de 2 mg/dL, se preferirán los diuréticos de asa.^{12,13}

De acuerdo con los resultados del estudio ALLHAT, los α -bloqueadores (prazosina, terazosina, doxazosina) no deben usarse como monoterapia en el manejo de estos pacientes, pues aumentan su mortalidad cardiovascular.¹⁴

El estudio UKPDS demostró la eficacia de los β -bloqueadores para reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos hipertensos;⁶ sin embargo, deben prescribirse con precaución en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 debido a que pueden enmascarar las manifestaciones clínicas de hipoglucemia.¹²

El subanálisis del estudio CAPPP para pacientes diabéticos reportó que el captopril fue más eficaz que los diuréticos y β -bloqueadores para prevenir eventos

cardiovasculares en pacientes con pobre control metabólico.¹⁵

Recientemente se publicaron estudios con bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina, que muestran el claro efecto nefroprotector de estos fármacos en el paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2,^{16,17} así como reducción significativa de la mortalidad cardiovascular.¹¹ Por ende, son de gran utilidad en el manejo de estos pacientes.

Sin embargo, se requiere más de un fármaco para lograr las cifras de tensión arterial recomendadas para el paciente diabético (en el UKPDS, 30% requirió tres medicamentos para lograr cifras < 142/82). Las combinaciones son necesarias para alcanzar el control antihipertensivo, pues éstas ofrecen beneficios adicionales a la monoterapia en relación con el riesgo cardiovascular.^{12,13}

En el estudio UKPDS se observó beneficio adicional con la combinación captopril-atenolol.⁶ El estudio FACET muestra que la combinación de fosinopril + amlodipina es mejor que cada uno de los fármacos por separado para reducir complicaciones cardiovasculares en diabéticos hipertensos,¹⁸ y Bakris encontró que a niveles similares de tensión arterial, la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con verapamilo es más eficaz que cada fármaco por separado para detener el deterioro renal de estos pacientes.¹⁹

Nuestro grupo demostró que la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (trandolapril) con un calcioantagonista no dihidropiridínico (verapamilo) es eficaz para detener el deterioro renal y lograr el control de la tensión arterial y la proteinuria en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2, que no respondieron adecuadamente a dicho inhibidor.²⁰

Aunque hoy en día no hay suficiente información proveniente de estudios clínicos que establezcan cuál es la mejor combinación para el manejo de estos pacientes, los hallazgos disponibles recomiendan un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista del calcio, a fin de disminuir el riesgo cardiovascular y ofrecer la mayor nefroprotección posible a estos pacientes.^{1,19,20} La figura 1 describe el algoritmo de manejo utilizado en nuestra clínica de hipertensión.

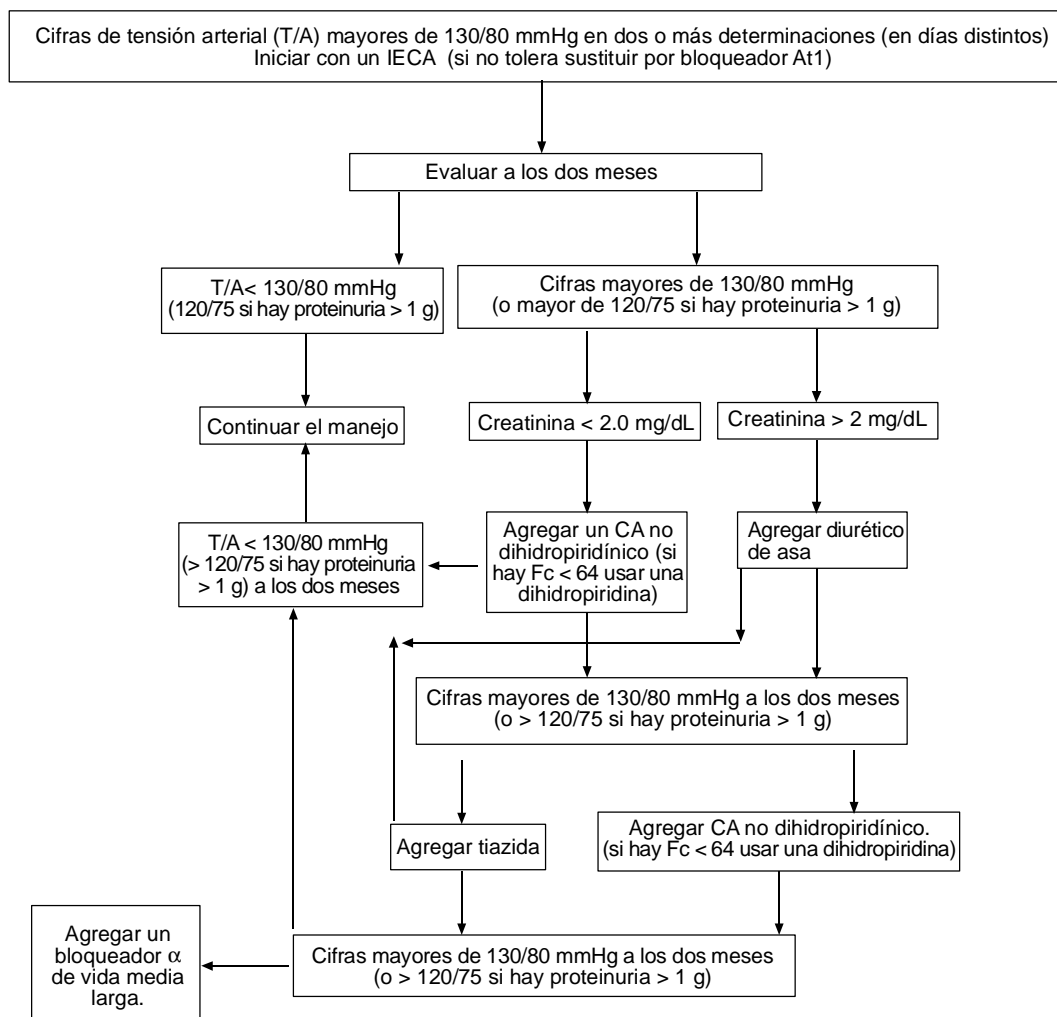


Figura 1. Recomendaciones para el manejo del paciente hipertenso con diabetes mellitus tipo 2. CA: calcioantagonista; Fc: frecuencia cardiaca.

Es importante evaluar las características propias de los pacientes; por ejemplo, en sujetos con nefropatía, se preferirá un bloqueador de los canales del calcio no dihidropiridínicos (como el verapamilo) a una dihidropiridina, pues éstos vasodilatan la arteriola eferente y reducen la presión intraglomerular.^{12,21} Mientras que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión sistólica aislada, se recomienda la dihidropiridina pues tienen mayor presión sistólica y del pulso. Esto se traduce en mayor riesgo cardiovascular absoluto. Se verán más beneficios con esta combinación.^{10,12} El cuadro 2 muestra algunas recomendaciones de la clínica de hipertensión por parte de los autores, según las condiciones clínicas de los pacientes. No obstante, se aclara que sólo son recomendaciones que ayudarán al médico tratante a controlar la

tensión arterial del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y, con ello, prevenir las complicaciones antes mencionadas. Las características propias de cada paciente son las mejores guías de decisión.

Cuadro 2. Recomendaciones para el manejo de pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 y características especiales

Condición	Iniciar	Segunda opción o agregar
Cardiopatía isquémica	IECA	β-bloqueador
Insuficiencia cardíaca	IECA	Tiazida
Intolerancia a IECA	Bloqueador AT1	Verapamilo
Hipertensión sistólica aislada	Dihidropiridina	IECA

No sólo deben controlarse las cifras de tensión arterial en estos pacientes (cifras menores a 130/80 mmHg, e incluso < 120/70 si experimentan proteinuria de 24 horas mayor a 1 g), también otros factores de riesgo cardiovascular, sobre todo lograr un control estricto de la glucemia y las cifras de lipoproteínas de baja densidad, pues sólo así podrá reducirse el riesgo cardiovascular (y renal) y los pacientes tendrán mejor calidad y esperanza de vida.

Asimismo, deben controlarse tanto las cifras de presión sistólicas como las diastólicas. Ahora se sabe que la presión sistólica tiene más impacto en la mortalidad cardiovascular que la diastólica, y si sólo se reduce la última sin modificar la primera aumentan las cifras de tensión del pulso, lo que incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular.²²

REFERENCIAS

1. Ruilope LM, De la Sierra A, Moreno E, et al. Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomized trial: the EDICTA study. *J Hypertens* 1999;17:1917-23.
2. Caballero FJ, Rubio AF, Vargas G, et al. Aterosclerosis carotídea e ilíaca en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina. *Med Int Mex* 1997;13:259-62.
3. Molitch ME. Management of early diabetic nephropathy. *Am J Med* 1997;102:392-8.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
5. Bakris GL. Lower blood pressure goals for patients with diabetes: The National Kidney Foundation Consensus Report. *J Clin Hypertens* 2000;2:369-71.
6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
7. Moreno MV, Rubio AF, Rodríguez L, Lozano JJ. Causas de insuficiencia renal crónica. Hospital General de Ticomán 1988-1944. *Med Int Mex* 1996;12:159-62.
8. Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
10. Staessen JA, Fagard R, Lutgarde T, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.
11. Palatini P. Management of hypertension in the diabetic patient. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. Parma: McGraw Hill, 2001;pp:201-7.
12. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus. Are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 2000;160:2447-52.
13. Bakris GL. Management of hypertensive patients with diabetic nephropathy. In: Izzo JL, Black HR, editors. *Hypertension premier*. Dallas: American Heart Association, 1999;pp:421-3.
14. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines base on current evidence. *Ann Intern Med* 2001;135:1079-83.
15. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/β blocker-based treatment regimen. CAPPP Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:2091-6.
16. Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D 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.
17. Lewis E, Hunsicker L, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
18. Tatti P, Pahor M, Byington R, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
19. Bakris G, Weir MR, DeQuatro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor /calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283-9.
20. Rubio AF, Treviño CJ, Vargas G, et al. Trandolapril-verapamil reduces proteinuria in diabetic hypertensive patients insufficiently pretreated with an ACE inhibitor and in spite of a poor glycemic control. *Am J Hypertens* 2000;13:54A.
21. De Marie BK, Bakris GI. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;113:987-8.
22. Trejo N, Rubio AF, Rodríguez L, et al. Efectos del perindopril vs amlodipino en la presión del pulso en el manejo de sostén de pacientes con hipertensión descontrolada. *Rev Mex Aterosc Prev Card* 2001;4:33-36.