

Alta frecuencia de hipertensión arterial en diabéticos con edema macular. ¿Intervenir sobre la angiotensina podría mejorar la eficacia de la fotocoagulación?

Dra. Dulce Milagros Razo-Blanco-Hernández*, Dra. Edith Alicia Vargas-Contreras**, M. en C. Virgilio Lima-Gómez*

RESUMEN

Antecedentes: Entre los factores que favorecen la persistencia del edema macular clínicamente significativo (EMCS), está el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), cuya producción aumenta en presencia de angiotensina. Se identificó en pacientes con EMCS la existencia de cifras elevadas de presión arterial (PA), que podrían elevar los niveles de VEGF por activación del eje renina-angiotensina.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico, transversal, prospectivo y abierto. Se evaluaron pacientes diabéticos con EMCS, con o sin diagnóstico de hipertensión arterial (HAS). Se determinó la proporción e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) que presentaba cifras de PA sistólica o diastólica correspondientes a HAS, según el JNC 7 (*Joint National Committee on prevention, detection evaluation and treatment of High Blood Pressure*), en el total de la muestra y en pacientes con y sin diagnóstico de HAS.

Resultados: 54 pacientes, edad promedio 59.69 años, 50% padecían HAS. 88.88% de los pacientes con diagnóstico de HAS, y 74.07% de quienes no lo tenían, presentaron PA sistólica >120 mmHg o diastólica >80 mmHg. En conjunto 81.48% (IC 95% 71.12-91.84) de los pacientes tenía cifras de PA correspondientes a HAS.

Conclusiones: Hasta 91.84% de los pacientes con EMCS podría presentar cifras elevadas de PA; en ellos la activación del eje renina-angiotensina podría retrasar la resolución del engrosamiento retiniano, por elevar el VEGF.

Palabras clave: Diabetes mellitus, edema macular, hipertensión arterial sistémica, retina, retinopatía diabética.

SUMMARY

Background: Vascular endothelial growth factor (VEGF) enhanced in presence of angiotensin is among the factors that allow the persistence of clinically significant macular edema (CSME). We identified, in patients with CSME, the existence of high blood pressure (BP), which could increase the levels of VEGF by activating the renin-angiotensin axis.

Methods: An observational, analytic, cross-sectional, prospective and open study was conducted. We evaluated diabetic patients with CSME with or without arterial hypertension (AH) diagnosis. The proportion and 95% confidence intervals (95% CI) that had systolic or diastolic BP that met the criteria of AH, according to the JNC 7, was identified in the sample and in patients with or without AH diagnosis.

Results: 54 patients, mean age 59.69 years, 50% had a diagnosis of AH. 88.88% of the patients with an AH diagnosis, and 74.07% who didn't have it, presented systolic BP >120 mmHg or diastolic BP >80 mmHg. Altogether, 81.48% (IC 95% 71.12-91.84) of the patients had BP levels that met the criteria of AH.

Conclusions: Up to 91.84% of the patients with CSME could present high BP; in them, the activation of the renin-angiotensin axis could delay the resolution of the retinal thickening, by increasing the VEGF.

Key words: Arterial hypertension, diabetes mellitus, diabetic retinopathy, macular edema, retina.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se considera un problema de Salud Pública (1) que se asocia con complicaciones del sistema cardiovascular, como la hipertensión arterial (HAS), la aterosclerosis y enfermedades tromboticas (2).

La DM y la HAS son las enfermedades cuya interrelación implica el mayor riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Su coexistencia parece estar aumentando en los países industrializados, porque las poblaciones están envejeciendo y la incidencia de ambas enfermedades se incrementa con la edad.

*Hospital Juárez de México.

**Universidad Justo Sierra.

Correspondencia: M. en C. Virgilio Lima Gómez. División de Investigación. Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, col. Magdalena de las Salinas C.P. 07760 Delegación Gustavo A. Madero México, Distrito Federal. Tel/Fax: 57 47 76 34, Tel: 57 47 75 60 extensión 7503. Correo electrónico: investigacionclinicaahjm@yahoo.com.mx

La HAS es la enfermedad crónica más frecuente en nuestro país (3, 4) con una prevalencia de 6 a 29% (4); se ha estimado que más del 40% afecta a pacientes diabéticos (5). La HAS se ha implicado en 4.4% de las defunciones por DM, mientras que ésta participa en 10% de las muertes codificadas por HAS (6).

El diagnóstico de HAS se integra con cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, de acuerdo con la clasificación del JNC 7 (Cuadro 1) (7).

Entre las complicaciones de la DM está la retinopatía diabética (RD), causa importante de pérdida visual y ceguera en este grupo de pacientes (8). Los principales factores de riesgo para la incidencia y progresión de la RD son el tiempo de evolución de la DM, el descontrol metabólico, y la HAS (9, 10).

El edema macular (EM) se presenta hasta en 10% de los pacientes diabéticos (11), y puede aparecer en cualquier grado de RD (12). Cuando es clínicamente significativo (EMCS), es la causa más común de disminución de agudeza visual central en diabéticos con retinopatía (13).

El EMCS representa un problema que repercute en la calidad de vida de los pacientes (11). Entre los factores que favorecen su persistencia se encuentra el factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), también llamado factor de permeabilidad vascular (14).

La producción de VEGF aumenta en presencia de angiotensina II, que se encuentra elevada en la HAS. La existencia de receptores de angiotensina II en la retina aumenta el efecto de esta hormona sobre la expresión de VEGF y sobre el EMCS (15).

El bloqueo de la angiotensina II podría reducir la expresión del VEGF en pacientes con EMCS, pero se desconoce la proporción de estos pacientes que padece HAS, y la que presenta cifras de presión arterial elevada, con o sin tratamiento.

Se desarrolló un estudio para identificar la proporción de pacientes con EMCS, en quienes la presencia de cifras elevadas de presión arterial podría tener, como efecto adicional, aumentar la expresión del VEGF, por la activación del eje renina-angiotensina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, prospectivo y abierto. La población objetivo fueron los pacientes con RD y EMCS con o sin diagnóstico de HAS esencial, atendidos en hospitales generales de la Ciudad de México y su área metropolitana. La población accesible fue la de pacientes diabéticos con EMCS con o sin diagnóstico de HAS esencial, atendidos entre abril del 2007 y agosto del 2008 en la consulta de Oftalmología del Hospital Juárez de México; el estudio fue autorizado por las comisiones de Investigación y Ética en Investigación de esta institución.

Se incluyeron pacientes de cualquier género, con edad entre los 40 y 80 años, con cualquier grado de RD y EMCS, con o sin diagnóstico de HAS; se excluyeron aquellos pacientes en quienes no era posible medir la presión arterial adecuadamente.

Cuadro 1. Clasificación de la HAS basada en el JNC 7*

Categoría	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio 1	140-59	90-99
Hipertensión estadio 2	≥ 160	≥ 100

*Adaptado de "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: 2560-2572"

El EMCS se diagnosticó de acuerdo con los criterios del ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) mediante biomicroscopía con lente de contacto, por un solo observador, especialista en retina. La variable en estudio fue la existencia de HAS, que se calificó como presente o ausente según la clasificación del JNC 7: presión arterial sistólica > 140 mmHg o presión arterial diastólica > 90 mmHg (7).

La medición de la presión arterial se estandarizó de la siguiente manera: se midió con el paciente sentado, después de 5 minutos de reposo, con un esfigmomanómetro digital (OMRON) en la muñeca izquierda a la altura del corazón y de acuerdo a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana para HAS (4). Todas las mediciones de la presión arterial fueron realizadas por un mismo observador.

La retinopatía diabética se calificó como no proliferativa o proliferativa.

Se determinó la proporción de pacientes con diagnóstico de HAS y tratamiento para ella. Se identificó la proporción de pacientes con cifras de presión arterial sistólica o diastólica correspondientes a HAS, de acuerdo con el JNC 7, en la muestra y en pacientes con y sin diagnóstico de HAS, se calcularon intervalos de confianza de 95% para proporciones.

Se compararon la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y la presión arterial media (PAM) entre pacientes con y sin diagnóstico de HAS mediante t de Student; se comparó la proporción de pacientes con cifras de presión arterial correspondientes a HAS, según el tipo de RD, mediante χ^2 . Los datos se almacenaron y analizaron en el programa STATA versión 4.0.

La investigación no afectó la integridad bio-psico-social de los individuos en estudio. A todos los participantes se les solicitó su consentimiento para participar, y se mantuvo la confidencialidad de su identidad.

RESULTADOS

Se evaluaron cincuenta y cuatro pacientes con edad de 42 a 84 años (media 59.69, desviación estándar [D.E.] ± 9.26); treinta y cinco correspondieron al género femenino (64.8%). El tiempo de evolución de la diabetes tuvo un recorrido de 1 a 38 años (media 13.59 años, D.E. ± 7.46); veinticuatro pacientes presentaban retinopatía diabética proliferativa (44.4%).

Cuadro 2. Distribución de las cifras de presión arterial en pacientes con y sin diagnóstico previo de HAS (n=54)

Diagnóstico previo de HAS	PAS >120 PAD >80	PAS ≤120 PAD ≤80	Total
Sí	24 (88.88%)	3 (11.12%)	27
No	20 (74.07%)	7 (25.30%)	27
Total	44 (81.48%)	10 (18.52%)	54

La media de PAS en la muestra fue 134.09 mmHg (D.E. ±15.92), la de PAD fue 82.98 mmHg (D.E. ±11.92) y la de PAM fue 100.02 mmHg (D.E. ±11.65).

Cuarenta y uno pacientes presentaron cifras de PAS >120 mmHg (75.9%, I.C. 95% 64.49 a 87.31) y veinticinco presentaron cifras de PAD > 80 mmHg (46.3%, I.C. 95% 33 a 59.6, Cuadro 2).

Veintisiete pacientes (50%) tenían diagnosticada HAS y se encontraban en tratamiento con algún fármaco antihipertensivo.

La media de la PAS en pacientes con diagnóstico previo de HAS fue 139.26 mmHg (D.E. ± 13.28), la de la PAD fue 86.52 mmHg (D.E. ± 12.19) y la media de la PAM fue de 104.10 mmHg (D.E. ± 10.41); en los pacientes sin diagnóstico de HAS la media de PAS fue 128.93 mmHg (D.E. ± 16.89), la de PAD fue 79.44 mmHg (D.E. ±10.72) y la de PAM fue 95.94 mmHg (D.E. ± 11.56).

Las medias de la PAS, PAD y PAM en los pacientes con diagnóstico previo de HAS fueron significativamente mayores que las de los pacientes sin ese diagnóstico ($p=0.016$, $p=0.028$ y $p=0.009$ respectivamente).

Entre los pacientes sin diagnóstico previo de HAS, 18 (66.66%) presentaron PAS elevada, 2 (7.4%) PAD elevada y en 8 (29.62%) se encontró tanto PAS como PAD elevada; la proporción que presentó elevación de la PAS o PAD fue de 20 pacientes (74.07%, I.C.95% 57.54 a 90.6) (Cuadro2).

En el grupo de pacientes con diagnóstico previo de HAS, veintitrés (85.1%) presentaban PAS elevada, 1 (3.7%) PAD alta y 14 (51.8%) tenían tanto PAS como PAD elevadas. La proporción que presentó cifras elevadas de PAS o PAD fueron 24 pacientes (88.88%, I.C.95% 77.02 a 100) (Cuadro2).

En forma global, 81.48% (IC95% 71.12 a 91.84) de los pacientes tenía cifras de presión arterial sistólica o diastólica que correspondían a HAS; en estos pacientes podría presentarse un aumento de la expresión del VEGF, por la elevación de los niveles de angiotensina II asociados a la HAS.

No existió diferencia estadística en la proporción de pacientes con cifras de PA correspondientes a HAS, de acuerdo al tipo de RD ($p > 0.05$, Cuadro 3).

DISCUSIÓN

En este estudio, 81.48% de los pacientes presentaba cifras de presión arterial que correspondían a HAS y requerían de algún tipo de tratamiento; veinte de estos pacientes, que co-

Cuadro 3. Distribución de las cifras de presión arterial, de acuerdo al tipo de retinopatía diabética

RD	PAS >120 o PAD >80	PAD ≤120 o PAD ≤80	Total
No proliferativa	24 (80%)	6 (20%)	30
Proliferativa	20 (83%)	4 (17%)	24
Total	44 (81.48%)	10 (18.52%)	54

$\chi^2 = 0.10$, $p=0.75$.

rresponde a 37% de la muestra, no contaba con diagnóstico previo de HAS.

En el grupo de pacientes con diagnóstico previo de HAS, 85.18% no tenía un control adecuado de la presión arterial. Aunque el número de pacientes evaluados no permitió valorar las diferencias entre las distintas opciones terapéuticas para la HAS, llama la atención que, aun en pacientes con tratamiento, la proporción expuesta a cifras altas de presión arterial fue elevada.

La proporción mínima esperada de pacientes con cifras elevadas de PA (71.12%) supera por más de 100% a la prevalencia de HAS reportada en nuestra población (30%) (3). Esto sugiere que los pacientes con edema macular son un grupo particularmente vulnerable por el daño vascular coexistente.

Se ha descrito en población mexicana la coexistencia frecuente de la DM y la HAS (16); los pacientes tienen una mayor probabilidad de progresión de la RD por exacerbación de ambas enfermedades (17) que tienen historia natural independiente, y comparten diversos mecanismos fisiopatológicos que pueden agravar sus complicaciones.

En el ETDRS, el grupo de pacientes con EMCS tratados con fotocoagulación tuvo una proporción más alta de pérdida visual moderada durante las primeras seis semanas de tratamiento; adicionalmente, sólo hasta los ocho meses pudo identificarse una diferencia funcional, a favor del grupo que recibió fotocoagulación (18).

El efecto temprano de pérdida visual inducido por la fotocoagulación está relacionado con la inflamación inducida por el tratamiento (19); el intervalo entre las seis semanas de tratamiento y los ocho meses en que se encontró diferencia, refleja un comportamiento semejante del engrosamiento retiniano, entre los pacientes tratados y los que no recibieron tratamiento.

Dado que en los pacientes tratados el sitio de filtración ya había desaparecido, por efecto de la fotocoagulación, la evolución de la resorción del líquido extravascular que ocasiona el engrosamiento retiniano sugiere la participación de otros factores, que no modifica la fotocoagulación. Uno de estos factores es el VEGF, ampliamente estudiado en Oftalmología, y cuya expresión aumenta en presencia de angiotensina.

Se ha descrito que la angiotensina II no atraviesa la barrera hematorretiniana, pero que las concentraciones de angiotensina en la retina son más altas que en la circulación (20). Esto se debe a la activación de un sistema renina-angiotensina local, para el cual la participación de la renina y de la enzima convertidora de angiotensina circulantes, elevadas en la HAS, puede ser importante.

La existencia de angiotensina II elevada en la retina podría limitar la respuesta a la fotocoagulación, debido a que la resolución del engrosamiento, una vez cerrado el sitio de fuga, teóricamente tomaría más tiempo si el VEGF estuviera aumentado.

El bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) podría ser una alternativa terapéutica en los pacientes que tienen EMCS y que presentan cifras elevadas de presión arterial, independientemente de si cuentan o no con el diagnóstico de HAS, pero esta propuesta requiere de evaluaciones prospectivas sobre eficacia y seguridad.

Hasta 91.84% de los pacientes con EMCS podrían beneficiarse en forma adicional con el control estricto de la presión arterial, que debe incluirse en el tratamiento de la RD. Sería conveniente la participación activa del oftalmólogo para identificar los casos que no tienen un diagnóstico de HAS o carecen de control adecuado, de la misma manera en que se detecta hiperglucemia.

Es posible que los pacientes evaluados tuvieran nefropatía asociada no detectada, que condicionara HAS que no fuera del tipo esencial. Aunque esa asociación no se evaluó en este estudio, consideramos que el efecto de la angiotensina II y del VEGF sobre el EMCS sería el mismo y podría beneficiarse igualmente con el tratamiento.

La intervención sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona no podría aplicarse en todos los pacientes, ya que algunos pacientes con HAS no presentan elevación de angiotensina II, como en el caso de la hipertensión arterial hiporreninémica (20-30%) en la cual la supresión de renina y el aumento de la presión arterial se explican mediante una producción excesiva de mineralocorticoides y su principal causa es el hiperaldosteronismo primario (21). Sin embargo, se ha identificado que el biomarcador que se eleva con mayor frecuencia en la HAS es la angiotensina II, por lo cual consideramos conveniente continuar la evaluación de su participación en la permeabilidad retiniana del edema macular clínicamente significativo en pacientes con retinopatía diabética (22).

CONCLUSIÓN

Hasta 91.84% de los pacientes con EMCS, independientemente de contar o no con el diagnóstico de HAS, puede presentar cifras elevadas de presión arterial; la activación del eje renina-angiotensina en estos pacientes podría aumentar la expresión del VEGF, e influir en el tiempo de resolución del engrosamiento retiniano.

REFERENCIAS

1. Younis N, Soran H, Farook S. The prevention of type 2 diabetes mellitus: recent advances. *QJM* 2004; 97:451-455.
2. Abuissa H, Jones PG, Marso SP y cols. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:821-826.
3. Cruz C. Panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. *Archivos de Cardiología de México* 2001; 71:192-197.
4. Norma Oficial Mexicana. NOM-030-SSA-2-1999 para la prevención, tratamiento y control de la presión arterial. Mexico; 2000.
5. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J. Joint effects of history of hypertension at baseline and type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28:3059-3066.
6. Deedwania PC. Hypertension and diabetes: new therapeutic options. *Arch Intern Med* 2000; 160:1585-1594.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
8. Fong DS, Aiello L, Gardner TW y cols. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Supl 1):S84-87.
9. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC y cols. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the HOORN study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:245-251.
10. Klein R, Knudtson MD, Lee KE y cols. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115:1859-1868.
11. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26:2653-2664.
12. Guan K, Hudson C, Wong T y cols. Retinal hemodynamics in early diabetic macular edema. *Diabetes* 2006; 55:813-818.
13. Ryan SJ. *Retina*. St. Louis: Mosby-Yearbook; 2002.
14. Funatsu H. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112:806-816.
15. Ishizaki E, Takai S, Ueki M y cols. Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:129-134.
16. Lima-Gómez V, Solorio-Smith R. Antecedente de Hipertensión arterial sistémica en pacientes diabéticos con y sin retinopatía. *Rev Mex Oftalmol* 2006; 80:78-82.
17. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37:1053-1059.
18. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98:766-785.
19. Sandhu SS, Birch MK, Griffiths PG y cols. Short-term effects of focal argon laser treatment in diabetic maculopathy as demonstrated by optical coherence tomography. *Retina* 2007; 27:13-20.
20. Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:317-321.
21. Morales MA, Carvajal CA, Ortiz E y cols. Regiones polimórficas del gen 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) en hipertensión arterial esencial: Posible rol etiológico. *Rev Med Chil* 2008; 136:701-710.
22. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 2000; 52:639-672.