

PREGUNTA 24

¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial?

Rosario Iglesias González, Lourdes Barutell Rubio

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo principal tanto para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como para complicaciones microvasculares. Reducir la presión arterial (PA) es particularmente beneficioso en pacientes hipertensos diabéticos¹. El tratamiento de la HTA ha demostrado ser la intervención con una mejor relación coste-efectividad en el paciente diabético, ya que reduce la mortalidad y los eventos cardiovasculares un 25 % en comparación con un tratamiento convencional, y disminuye la progresión de la retinopatía y la nefropatía diabéticas².

Si se confirman niveles de PA sistólica ≥ 140 mmHg o PA diastólica ≥ 90 mmHg, se debe iniciar tratamiento farmacológico junto con modificaciones del estilo de vida dirigidas a frenar la HTA (reducir la ingesta de sodio y alcohol y aumentar la actividad física)³. La elección de los fármacos antihipertensivos en los pacientes diabéticos se basa en su capacidad para reducir la mortalidad, prevenir eventos cardiovasculares (como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular [ACV] y la insuficiencia cardíaca) y retrasar la progresión de la enfermedad renal, si está presente⁴.

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2) se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos⁵. Estudios anteriores han demostrado que tanto IECA como ARA2 están asociados con la prevención de aparición de diabetes mellitus (DM) en pacientes hipertensos, y son especialmente favorables en los pacientes con proteinuria o microalbuminuria⁶.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pendiente de publicación

en su actualización de 2015, hace una revisión exhaustiva de la literatura, con análisis de coste-efectividad, y los considera los fármacos de primera línea en los pacientes diabéticos con HTA⁷.

Un metaanálisis sugiere que los IECA son superiores a los ARA2 en la prevención de todas las causas de mortalidad y de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos⁸. Otro metaanálisis que incluyó muchos de los mismos ensayos encontró, en contraste con el estudio mencionado anteriormente, que los ARA2 son equivalentes a los IECA⁹, y en el estudio ONTARGET la aparición de ACV (la variable principal del estudio) fue similar con ramipril y telmisartán¹⁰.

El tratamiento combinado (que consiste en dos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA], ya sea el uso de un inhibidor directo de la renina con un IECA o un ARA2 o bien el uso de un IECA y un ARA2 en combinación) no se recomienda, a la luz de los resultados desalentadores tanto del Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints (ALTITUDE) como del estudio ONTARGET^{10,11}.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio han demostrado ser eficaces en la reducción de la PA en comparación con otros hipotensores y potencialmente beneficiosos en la prevención de ACV. Sin embargo, se mostraron menos eficaces en la prevención de la insuficiencia cardíaca que los bloqueadores del SRAA.

El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA) comparó el empleo de un β -bloqueante (BB), atenolol, y un antagonista del calcio, amlodipino¹². El amlodipino demostró ser más eficaz en disminución de ACV, eventos cardiovasculares y

la mortalidad por cualquier causa. La superioridad del amlodipino sobre el atenolol se documentó también en el subgrupo de diabéticos, que constituía el 27 % de los pacientes del ensayo. Así, los antagonistas del calcio se recomiendan para el tratamiento de pacientes hipertensos diabéticos, especialmente en combinación con bloqueantes del SRAA.

DIURÉTICOS

Las tiazidas desempeñan un papel importante en los esquemas de tratamiento antihipertensivo de los pacientes diabéticos. En el Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), la clortalidona (un diurético similar a una tiazida) demostró ser tan eficaz como los IECA y los antagonistas del calcio en disminuir la PA, sin diferencias en el objetivo primario compuesto de enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal. En un subanálisis de los pacientes diabéticos de este estudio, la clortalidona fue similar al amlodipino y al lisinopril respecto a la prevención de enfermedad coronaria fatal y no fatal. Además, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue menor en los pacientes tratados con clortalidona que en los tratados con lisinopril o amlodipino.

Las tiazidas también han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en pacientes ancianos, tanto diabéticos como no diabéticos. En el Systolic Hypertension in the Elderly Program, que incluyó a pacientes ancianos (> 60 años) con HTA sistólica aislada, la clortalidona redujo la tasa de ACV en un 36 %, la tasa de eventos cardiovasculares mayores en un 32 % y la tasa de mortalidad por cualquier causa en un 13 %, con un beneficio similar tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos¹³.

Es significativo que en la mayor parte de estudios que mostraron ventajas con los diuréticos el fármaco empleado fue la clortalidona o la indapamida.

En un subanálisis de los 6946 pacientes diabéticos del estudio Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) la combinación de un IECA (benazepril) con amlodipino fue significativamente más eficiente en reducir la tasa de eventos cardiovasculares en comparación con la combinación de benazepril con hidroclorotiazida. Sin embargo, en un subanálisis posterior, esa superioridad desaparecía en los pacientes obesos¹⁴.

Por ello, se recomienda el uso de dosis bajas de tiazidas en diabéticos como tratamiento complementario en regímenes de combinación, supervisando los potenciales efectos adversos sobre electrolitos y alteraciones metabólicas.

β-BLOQUEANTES

La mayoría de las directrices actuales no consideran los BB un tratamiento de primera línea para la HTA, a excepción de las guías de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology (ESH/ESC). Esta tendencia está basada en datos que muestran su inferioridad en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal, en relación con los ARA2 o los antagonistas del calcio^{15,16}. En pacientes diabéticos, el empleo de BB ha sido polémico debido a sus potenciales efectos metabólicos adversos, con un aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, el posible enmascaramiento de la hipoglucemia y el empeoramiento de sensibilidad a la insulina. No obstante, se recomienda su uso como tratamiento complementario para los pacientes que requieren tratamiento de combinación y los que tienen una indicación independiente para el empleo de BB como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica⁶.

α-BLOQUEANTES

Los α-bloqueantes fueron inferiores a los diuréticos en la prevención del ACV y la insuficiencia cardíaca congestiva. En el estudio de ALLHAT, la doxazosina se comparó con la clortalidona. El grupo de la doxazosina del estudio fue interrumpido a los 3,3 años por el comité de supervisión debido a un aumento del 25 % del riesgo de ACV y un aumento del 100 % del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el grupo de la clortalidona, sin que hubiese diferencia en la mortalidad total¹⁷. Por lo tanto, los α-bloqueantes se usan principalmente en pacientes que tienen además hiperplasia prostática, y comúnmente se consideran de tercera o cuarta línea en la terapia antihipertensiva, siempre en regímenes de combinación.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

La espironolactona ha demostrado su eficacia en la reducción de la PA en pacientes con HTA resistente, en particular cuando los niveles de potasio en suero son bajos¹⁸. La adición de espironolactona al tratamiento convencional antihipertensivo en pacientes diabéticos ha demostrado ser eficaz para reducir la albuminuria¹⁹. Además, en pacientes diabéticos con albuminuria, la adición de un antagonista de la aldosterona a un IECA ha evidenciado un efecto renoprotector superior al observado con la adición de un ARA2, incluso cuando la tasa de reducción de la PA era similar.

HORA DE LA TOMA DE MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA

La evidencia sugiere que existe una asociación entre el aumento de la PA durante el sueño y la

aparición de eventos cardiovasculares. Un ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyó a 448 pacientes diabéticos e hipertensos, con un seguimiento de 5,4 años, demostró menor aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular si al menos uno de los fármacos antihipertensivos se administraba por la noche²⁰.

En una revisión sistemática de la Cochrane sobre este tema, se recomienda administrar al menos uno de los fármacos por la noche²¹.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento con IECA o ARA2 en pacientes diabéticos con HTA ha demostrado reducir la aparición de eventos cardiovasculares y la mortalidad, así como la progresión de la enfermedad renal
1++	Combinado con IECA, el amlodipino fue más eficaz que el atenolol en la prevención de ACV, eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en pacientes diabéticos
1++	Combinado con IECA, el amlodipino fue más eficaz que la hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes no obesos
1++	En pacientes diabéticos > 60 años con HTA sistólica, las tiazidas han demostrado reducir la tasa de ACV, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad por cualquier causa
1+	El tratamiento con diuréticos se asoció a una menor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con el uso de IECA o antagonistas del calcio
1++	En relación con los ARA2 o los antagonistas del calcio, los β -bloqueantes se han mostrado inferiores en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal
1+	Comparados con los diuréticos, los α -bloqueantes fueron menos eficaces en la prevención de ACV e insuficiencia cardíaca congestiva
1+	La espironolactona añadida al tratamiento convencional en pacientes diabéticos reduce la albuminuria
1+	La combinación de un IECA y un ARA2, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no ofrecen beneficios y aumentan los efectos secundarios
Grado de recomendación	Recomendación
B	Basado en sus beneficios renales, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en pacientes diabéticos (excepto en mujeres con posibilidad de embarazo). Debería usarse un IECA y, en caso de intolerancia, cambiar a un ARA2
B	La segunda línea de tratamiento debería incluir un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. Los primeros podrían ser superiores en pacientes no obesos, mientras que las tiazidas en dosis bajas se recomiendan como terapia de combinación, sobre todo en pacientes > 60 años con HTA sistólica y en obesos
B	Los β -bloqueantes deben emplearse en pacientes que tienen una indicación independiente para su uso, como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica
B	Los α -bloqueantes solo deben usarse en pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática
B	La espironolactona se debe añadir en pacientes con HTA resistente, sobre todo en aquellos con hipopotasemia
A	La combinación de un IECA y un ARA2, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no está recomendada
B	Al menos uno de los fármacos debe indicarse en toma nocturna
D	El tratamiento debe ser individualizado según los factores de riesgo y enfermedades concomitantes y de acuerdo a la edad del paciente y a los parámetros hemodinámicos y de laboratorio
ACV: accidente cardiovascular; ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S4.
4. Bakris G, Kaplan N, Nathan D, Forman P. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus> [último acceso: 22 de febrero de 2015].
5. Grossman Y, Shlomain G, Grossman E. Treating hypertension in type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(15):2131-40.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 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* 2013;31:1281-357.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015.
8. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:773.
9. 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.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
11. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl Med* 2012;367:2204-13.
12. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11.
13. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
14. Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:537-45.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
16. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
17. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
18. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):7270-8.
19. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:310-11.
20. 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.
21. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004184.