

## PREGUNTA 24:

# ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN PERSONAS CON DIABETES E HTA?

## AUTORES

- Rosario Iglesias González *Centro de salud Pedro Laín Entralgo. Alcorcón (Madrid)*
- Lourdes Barutell Rubio *Centro de salud Andrés Mellado. Madrid*

■ Abril 2021 (Última revisión)

Si se confirman en la consulta niveles de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, junto a modificaciones del estilo de vida, se debe iniciar tratamiento farmacológico para conseguir los objetivos de PA.<sup>1</sup> La elección de los fármacos antihipertensivos en las personas con diabetes se basa en su capacidad para reducir la mortalidad, prevenir eventos cardiovasculares (como el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca) y retrasar la progresión de la enfermedad renal, si está presente.<sup>2</sup>

## BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (ARA II) se han considerado la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en las personas con diabetes siendo especialmente favorables en los pacientes con proteinuria o microalbuminuria.<sup>3,4</sup>

Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados estudiaron la idoneidad de utilizar la diabetes como justificación para la indicación del uso de los bloqueadores del sistema renina angiotensina. El estudio concluyó que en personas con diabetes estos fármacos no son superiores a otros antihipertensivos (tiazidas, calcioantagonistas y betabloqueantes) en cuanto a la reducción de los eventos cardiovasculares duros y renales. Así, se asociaron a un riesgo similar de muerte, muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina de pecho, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), insuficiencia cardíaca u hospitalización por insuficiencia cardíaca, revascularización, enfermedad renal terminal o aumento al doble de la creatinina sérica.<sup>5,6</sup> Asimismo, no se encontraron beneficios del uso de la combinación de IECA y ARA II frente a su uso en monoterapia.<sup>6</sup>

Aún con ello, la guía NICE en su actualización de 2019, hace una revisión exhaustiva de la literatura, con análisis de coste-efectividad y continúa considerándolos fármacos de primera línea en las personas con diabetes e hipertensión.<sup>7</sup>

En cuanto a los inhibidores directos de la renina, una revisión sistemática reciente de la Cochrane no encontró diferencias entre su uso y el de los IECA en pacientes con hipertensión esencial en cuanto a la mortalidad total o el infarto de miocardio. Ambos grupos fueron similares también en cuanto a la aparición de efectos secundarios leves, graves o el abandono por los efectos secundarios. Todo ello con un nivel de evidencia bajo al tratarse de estudios con un número de pacientes pequeño y de corta duración de seguimiento.<sup>8</sup>

## CALCIOANTAGONISTAS

En el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA) amlodipino había demostrado ser más eficaz que el atenolol en disminución de ACV, eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa, incluso en subgrupo de personas con diabetes, que constituían el 27 % de los pacientes del ensayo.<sup>3</sup> Además, más recientemente un metaanálisis ha estudiado el efecto del uso de los calcioantagonistas sobre la aparición de la enfermedad arterial periférica (EAP) en pacientes con hipertensión (con o sin diabetes), encontrando una disminución de la aparición de la EAP en aquellos pacientes tratados con calcioantagonistas respecto a los del grupo control con cualquier otro tratamiento activo o placebo.<sup>9</sup> Así, pues, los calcioantagonistas se recomiendan también para el tratamiento de pacientes hipertensos con diabetes, especialmente en combinación con bloqueantes del SRA.

## DIURÉTICOS

Las tiazidas juegan un papel importante en los esquemas de tratamiento antihipertensivo de las personas con diabetes. La clortalidona, un diurético similar a tiazida, demostró ser tan eficaz como los IECA y los calcioantagonistas en disminuir la PA, sin diferencias en el objetivo primario compuesto de enfermedad coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal.

Las tiazidas también han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en pacientes ancianos, tanto con diabetes como sin ella.<sup>3</sup>

Es significativo que en la mayor parte de estudios que mostraron ventajas con los diuréticos, los fármacos empleados fueron clortalidona e indapamida.

En 2019 se publicaron los resultados de un análisis sistemático a gran escala multinacional de 9 bases de datos poblacionales sobre la efectividad y seguridad de las distintas clases de fármacos antihipertensivos empleados como primera línea de tratamiento. En general se confirmaba la idea que se venía recomendando en las guías, en cuanto a la no existencia de diferencias entre los distintos fármacos. Sin embargo, las tiazidas (o similares) mostraron mayor efectividad que los IECA en cuanto a la aparición de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardiaca e ictus mientras se mantenía el tratamiento inicial. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos fueron significativamente inferiores a las otras cuatro clases de fármacos (tiazidas, IECAS, ARA II y calcioantagonistas dihidropiridínicos).<sup>10</sup>

A pesar de estos resultados, al tratarse de estudios observacionales en vida real y no específicamente sobre población con diabetes, no se consideran con la suficiente potencia para generar un cambio en las recomendaciones actuales.

Se mantiene, pues, la sugerencia del uso de dosis bajas de tiazidas en personas con diabetes como tratamiento complementario en regímenes de combinación, supervisando los potenciales efectos adversos sobre electrolitos y alteraciones metabólicas.

## BETABLOQUEANTES

En personas con diabetes, el empleo de betabloqueantes (BB) ha sido polémico debido a sus potenciales efectos metabólicos adversos, con un aumento de los triglicéridos y disminución del colesterol HDL, el posible enmascaramiento de la hipoglucemia y el empeoramiento de la sensibilidad a la insulina.

La mayoría de las directrices actuales no consideran los BB como tratamiento de primera línea para la HTA, incluidas las guías de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology (ESH/ESC) que han cambiado esta recomendación en su última revisión.<sup>4</sup>

Sin embargo, se recomienda su uso como tratamiento complementario para los pacientes que tienen una

indicación independiente para el empleo de BB como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica.<sup>4</sup>

## ALFABLOQUEANTES

Los alfabloqueantes fueron inferiores a los diuréticos en la prevención del ACV y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)<sup>3</sup> por lo que se usan principalmente en pacientes que tienen además hiperplasia prostática, y comúnmente son considerados de tercera o cuarta línea en la terapia antihipertensiva, siempre en regímenes de combinación.

## ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

En una revisión sistemática y metaanálisis en la que casi la mitad de los pacientes incluidos en los estudios eran personas con DM, la espironolactona ha demostrado mayor eficacia en la reducción de la PA en pacientes con HTA resistente comparada con otros fármacos antihipertensivos empleados en cuarta línea de tratamiento.<sup>11</sup>

Además, la adición de espironolactona al tratamiento convencional antihipertensivo en personas con diabetes ha demostrado ser eficaz para reducir la albuminuria.<sup>12</sup>

## INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2

Aunque los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) empleados en personas con diabetes mellitus tipo 2 para el control de la glucemia pudieran contribuir al control de la presión arterial en estos pacientes, al tratarse de fármacos cuya indicación actual no contempla el tratamiento de la HTA, se incluirán en el capítulo correspondiente al control glucémico.

## 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 CV. Replicando resultados de estudios anteriores, el grupo Hygia de Hermida y col. ha demostrado en otro reciente ensayo clínico controlado aleatorizado menor aparición de eventos CV y mortalidad cardiovascular si los fármacos antihipertensivos se administraban por la noche en lugar de al levantarse. Se incluyeron más de 19.000 pacientes y de ellos casi el 25 % eran personas con diabetes.<sup>13</sup>

El estudio TIME (Treatment in Morning versus Evening) actualmente en marcha, con seguimiento de más de 10.000 pacientes durante cuatro años, estudia la influencia del horario de la toma de la medicación antihipertensiva en la aparición de eventos cardiovasculares. Asimismo, en PROSPERO se ha registrado el protocolo para la realización de una revisión sistemática y metaanálisis sobre los beneficios o daños de la toma diurna versus nocturna de los fármacos antihipertensivos.<sup>14</sup> Sus resultados sin duda arrojarán más luz sobre esta cuestión.

## BITERAPIA VERSUS MONOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La Cochrane realizó una revisión sistemática para determinar si existen diferencias en resultados clínicos entre la monoterapia y la terapia combinada como tratamiento inicial de la hipertensión primaria. Algunos de los ensayos clínicos evaluados incluían personas con diabetes, por lo que en la revisión se hicieron el análisis de subgrupos y estudio de heterogeneidad de personas con diabetes frente a personas sin diabetes.

La conclusión de los autores fue que el número de participantes incluidos en los ensayos y, por tanto, el número de eventos fueron demasiado pequeños como para poder extraer cualquier conclusión sobre la eficacia relativa de la monoterapia frente a la terapia de combinación como tratamiento inicial de la hipertensión primaria y que son necesarios ensayos clínicos más extensos dirigidos a esta cuestión que ofrezcan resultados clínicamente relevantes.<sup>15</sup>

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1++	(1+/1++) El tratamiento con IECA o ARA II en personas con diabetes y HTA ha demostrado reducir la aparición de eventos cardiovasculares y la mortalidad, así como la progresión de la enfermedad renal.
1++	Combinado con IECA, amlodipino fue más eficaz que atenolol en la prevención de ACV, eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa en personas con diabetes.
1++	Combinado con IECA, amlodipino fue más eficaz que hidroclorotiazida en la prevención de eventos cardiovasculares en personas con diabetes no obesas.
1++	En personas con diabetes > 60 años con HTA sistólica, las tiazidas han demostrado reducir la tasa de ACV, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad por cualquier causa.
1++	En relación a los ARA II o los calcioantagonistas, los betabloqueantes se han mostrado inferiores en la prevención de eventos cardiovasculares, sobre todo el ACV no mortal.
1+	El tratamiento con diuréticos se asoció a una menor prevalencia de ICC comparado con el uso de IECA o calcioantagonistas.
1+	Comparados con diuréticos, los alfabloqueantes fueron menos eficaces en la prevención de ACV e ICC.
1+	La espironolactona añadida al tratamiento convencional en personas con diabetes reduce la albuminuria.
1+	La combinación de un IECA y un ARA II, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina, no ofrecen beneficios y aumentan los efectos secundarios.
1+	No hay suficiente evidencia para determinar si es más efectiva la biterapia o la monoterapia como primer escalón de tratamiento de la hipertensión primaria.
Grado de recomendación	
B	Basado en sus beneficios a nivel renal, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona se consideran la piedra angular del tratamiento antihipertensivo en personas con diabetes (excepto en mujeres con posibilidad de embarazo). Se sugiere usar un IECA y, en caso de intolerancia, cambiar a un ARA II.
B	La segunda línea de tratamiento debería incluir un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. Los primeros podrían ser superiores en personas no obesas, mientras que el uso de las tiazidas a dosis bajas se sugiere como terapia de combinación, sobre todo en pacientes > 60 años con HTA sistólica y en obesos.
B	Los betabloqueantes deberían emplearse en pacientes que tienen una indicación independiente para su uso, como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica.
B	Los alfabloqueantes quedarían reservados para pacientes diagnosticados de hiperplasia prostática.
B	La espironolactona se propone como cuarto fármaco en pacientes con HTA resistente, sobre todo en aquellos con hipopotasemia.

B	La combinación de un IECA y un ARA II, así como el uso de cualquiera de ellos con un inhibidor directo de la renina no está recomendada.
B	Se sugiere indicar al menos uno de los fármacos antihipertensivos en toma nocturna.
B	No hay evidencias para recomendar la biterapia como tratamiento de inicio.
D	El tratamiento debe ser individualizado según el grado de HTA, los factores de riesgo y enfermedades concomitantes, así como la edad del paciente y los parámetros hemodinámicos y de laboratorio.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	“(antihypertensive drugs [MeSH Terms])” AND (diabetes mellitus [MeSH Terms]) AND “humans” [MeSH Terms] Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans	Año 2016-enero 2021
PubMed	(antihypertensive drugs [Title/Abstract]) AND (diabetes [Title/Abstract]) Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans	Año 2016-enero 2021
PROSPERO	“antihypertensive drugs” AND “diabetes”	Año 2016-enero 2021
Cochrane	“antihypertensive drugs” AND “diabetes” in Title/Abstract/Keyword Cochrane Reviews	Enero 2016-diciembre 2020
UpToDate	Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus	26 de enero de 2021
Guías de relevancia	ADA 2021, NICE 2019 y ESC/ESH 2018	--

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl.1):S125-S150. doi: 10.2337/dc21-S010.
2. Bakris G, Kaplan N, Nathan D, Forman P. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. En: UpToDate. (Consultado el 26 de enero de 2021).
3. Iglesias González R, Barutell Rubio L. Pregunta 24. ¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación RedGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017:95-98. <https://www.redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P24.pdf>
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei A, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39:3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

5. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438.
6. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Rosano GM, Davis BR, Ridaio M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLoS Med* 2016;13(3):e1001971. doi: 10.1371/journal.pmed.1001971.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. Published: 28 August 2019. [www.nice.org.uk/guidance/ng136](http://www.nice.org.uk/guidance/ng136)
8. Wang GM, Li LJ, Tang WL, Wright JM. Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD012569. doi: 10.1002/14651858.CD012569.pub2.
9. Shetty S, Malik AH, Feringa H, El Accaoui R, Girotra S. Meta-Analysis Evaluating Calcium Channel Blockers and the Risk of Peripheral Arterial Disease in Patients With Hypertension. *Am J Cardiol.* 2020 Mar 15;125(6):907-915. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.026. Epub 2019 Dec 27.
10. Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet.* 2019 Nov 16;394(10211):1816-1826.
11. Sinnott S, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017 Feb 24;3(1):228-238. doi: 10.1177/2047487316675194.
12. Takahashi S, Katada J, Daida H, Kitamura F and Yokoyama K. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2016 Sep; 30(9):534-542. doi: 10.1038/jhh.2015.119.
13. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2020 Dec 21;41(48):4565-4576.
14. Watanabe J, Inoue N, Kakehi E, Ariie T, Taito S, Ishikawa J, Ishikawa S, Kataoka Y. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PROSPERO* 2020 CRD42020161843.
15. Garjón J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Ertivi J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD010316. doi: 10.1002/14651858.CD010316.pub3.