

**Palabras clave**

Hipertensión arterial, diabetes.

**Abreviaturas utilizadas**

**ACV:** accidente cerebro vascular  
**ARA 2:** antagonistas de los receptores de angiotensina.  
**BB:** beta bloqueantes  
**BC:** bloqueantes cálcicos  
**DBT:** diabetes  
**DOB:** daño de órgano blanco  
**HTA:** hipertensión arterial  
**IAM:** infarto agudo de miocardio  
**IECA:** inhibidores de la enzima de convertidora de angiotensina.  
**NNT:** número necesario a tratar  
**PA:** presión arterial  
**PAD:** presión arterial diastólica  
**PAS:** presión arterial sistólica

**Síntesis Inicial**

En este capítulo se revisará la epidemiología de la hipertensión en la población diabética, haciendo referencia a la importancia de la asociación de estas dos comorbilidades. Se hará foco en el diagnóstico de la hipertensión arterial, los objetivos o metas en esta población especial y las opciones terapéuticas.

**INTRODUCCIÓN**

Si bien la DBT es una afección metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica, que evolutivamente se puede asociar a retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica y/o autonómica que son complicaciones órgano-específicas de la misma, la principal causa de muerte las constituyen las enfermedades cardiovasculares.

En los diabéticos tipo 2, la elevada incidencia y el desarrollo precoz de aterosclerosis se deben en gran parte a la coexistencia de factores de riesgo. Entre ellos, la HTA desempeña un papel primordial, ya que es una comorbilidad frecuente de la DBT. La prevalencia de HTA en estos pacientes va a depender del tipo de DBT, de la edad, obesidad y la etnia. La incidencia de HTA en los pacientes diabéticos tipo 2 es del 60% y su control adecuado es fundamental para la prevención de eventos cardiovasculares agudos y de complicaciones macro y microvasculares.

En los diabéticos tipo 1, la HTA es en general el resultado de la nefropatía subyacente y agrava significativamente la evolución del paciente. La incidencia de HTA en los diabéticos tipo 1 se aproxima al 30%.<sup>1</sup>

**DIAGNÓSTICO DE HTA  
EN EL PACIENTE DIABÉTICO**

La PA debe ser tomada inexcusablemente en todos los pacientes diabéticos, dada la alta asociación entre estas dos entidades. Es importante hacer una toma correcta de la PA en el consultorio, permitiendo que el paciente permanezca sentado 5 minutos previo a la toma, repetir la toma a los 2 minutos y realizar tomas adicionales en el caso que la discrepancia sea >10 mm Hg en la PAS y >5 mm Hg en la PAD. Dado que la mayoría de los pacientes con DBT tipo 2 presentan sobrepeso u obesidad, es importante evaluar la

circunferencia del brazo dado que la cámara neumática debe cubrir las dos terceras partes de éste para poder realizar una toma adecuada de la PA. Si el valor registrado de PAS es  $\geq 130$  mm Hg y de PAD  $\geq 80$  mm Hg, debe ser tomado en un día diferente, si estos valores se repiten, se confirma el diagnóstico de HTA.<sup>2</sup> En estos pacientes hay que evaluar aumento de la variabilidad de la PA, y la presencia de hipotensión ortostática, dejando al paciente en posición de pie por lo menos dos minutos y repitiendo la toma para evaluar la caída de PAS de la posición de acostado a de pie. Si se constata una caída de más de 20 mm Hg, sin taquicardia compensadora, se confirma hipotensión ortostática, asociada a disautonomía diabética. (tabla 130-1).

## EVIDENCIAS PARA DEFINICION DE OBJETIVOS TERAPEUTICOS

Los valores de PA en individuos con DBT no deben superar los límites de 130-80 mm Hg, en coincidencia, como se mencionó anteriormente, con el umbral para diagnóstico de HTA en esta patología. En el caso de DOB, el objetivo será

$<120/80$  mm Hg (tabla 130-1). El objetivo en la embarazada con DBT e HTA crónica, es de 110-129 mm Hg para la PAS y 65-79 mm Hg para la PAD.<sup>3</sup>

La reducción de la PA a niveles menores de 130-80 mm Hg no agrega beneficios adicionales y se asocia a mayor incidencia de eventos adversos. En el Estudio *UKPDS 38 (United Kingdom Prospective Diabetes Study)* se comprobó que a menor PAS hubo menor incidencia de complicaciones micro y macrovasculares, sin poder definir un umbral por debajo del cual no existiera beneficio o aparecieran efectos adversos significativos.<sup>4</sup>

Para alcanzar las cifras de PAS objetivo en los diabéticos en la mayoría de los estudios se requirió de 2 o más drogas antihipertensivas: 2.7 fármacos para lograr una PAD de 75 mm Hg en *ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)*, 2.8 fármacos para una PAD de 82 mm Hg en *UKPDS*, 3.5 fármacos para una PAD de 74 mm Hg en *RENAAL (Reduction of Endpoints in Noninsulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)* y 4 fármacos para lograr una PAD de 77 mm Hg en *IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)*.

**Tabla 130-1. Recomendaciones en pacientes diabéticos hipertensos**

### Clase I. Nivel de Evidencia A

Los valores de PA en individuos con DBT no deben superar los límites de 130 mmHg de PAS y 80 mmHg de PAD.<sup>2,3</sup>

En caso de DOB, el objetivo será 120 /80 mmHg.<sup>3</sup>

Los pacientes diabéticos que presentan niveles de HTA constatados mayores a 140/90 mmHg deberían recibir tratamiento farmacológico, además de los cambios en el estilo de vida.

Los pacientes con niveles de 140/ 90 mmHg o mayores, o que no alcancen los objetivos indicados, deben ser tratados con fármacos que hayan demostrado reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos como IECA, ARA 2, diuréticos y BC.

En los diabéticos tipo 1 con HTA y albuminuria, los IECA son las drogas de primera elección.

En diabéticos tipo 2 con HTA y albuminuria (hasta 300 mg/día), los IECA y los ARA 2 son las dos opciones de primera elección.

En los pacientes diabéticos hipertensos con macroalbuminuria (mayor a 300 mg /día) e insuficiencia renal, los ARA 2 son los fármacos de primera elección.

En pacientes diabéticos con HTA e hipertrofia ventricular o insuficiencia cardíaca, los ARA 2 son los fármacos de primera elección.

### Clase I. Nivel de Evidencia C

Los pacientes con PA constatada en un rango de 130-139 mmHg de PAS y 80-89 mmHg de PAD deberían recibir un plan adecuado para efectuar cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) como único tratamiento por el término de 3 meses. Si en este lapso no se consiguen los objetivos, se adicionarán fármacos antihipertensivos.<sup>1,3</sup>

### Clase II. Nivel de Evidencia C

Es necesario el control frecuente de la PA, valorar la alteración autonómica, el aumento de la variabilidad de la PA y la detección de hipotensión ortostática en todos los pacientes diabéticos.<sup>1,3</sup>

Excepto en casos de intolerancia o contraindicación de otro tipo, los diabéticos hipertensos deberían recibir un esquema que incluya un IECA o un ARA 2. Si con cualquiera de ellos no se alcanzaran los objetivos de PA, debería adicionarse un diurético tiazídico.

Referencias: DBT, diabetes; HTA, hipertensión arterial; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; IECA, inhibidores de la enzima convertidora; ARA 2, bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina; BC, bloqueantes cálcicos; DOB, daño de órganos blanco; PA, presión arterial.

El Estudio *ACCORD* (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) publicado recientemente evaluó la reducción de la PAS <120 mm Hg y su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo cardiovascular. Se incluyeron 4733 pacientes mayores de 40 años de edad, con HbA1c >7.5 %. Se dividió en dos grupos de tratamiento: el intensivo que alcanzó una PA promedio de 116/64 mm Hg con una media de 3.4 antihipertensivos por paciente y el control o tratamiento estándar que logró alcanzar una PA de 133/70 mm Hg con un promedio de utilización de 2.1 fármacos. El objetivo primario fue combinación de IAM no fatal, ACV no fatal y muerte por enfermedad cardiovascular. En el grupo de tratamiento intensivo la incidencia anual de aparición del objetivo primario fue de 1,87% y de 2,09% en el grupo de tratamiento estándar (RR 0,88; IC 95% 0,73-1,06; p=0,20). La muerte por cualquier causa se observó en el 1,28% y 1,19% en los dos grupos, respectivamente (RR 1,07; IC 95% 0,85-1,35, p=0,55). Las únicas diferencias significativas se presentaron en la incidencia de ACV, siendo del 0,32% y 0,53% en los dos grupos, respectivamente (RR 0,59; IC 95%, 0,39-0,89, p=0,01).

Dentro de este estudio los pacientes fueron randomizados a control estricto de la glucemia o control estándar. En aquellos pacientes randomizados a control de la glucemia convencional la tasa de eventos que componían el objetivo primario en el grupo con control de PA intensivo fue de 1.89/año y 2.47/año en el estándar. Sin embargo en el grupo glucémico intensivo, los pacientes con control intensivo de la PA mostraron una tasa de eventos mayor que los pacientes con control de PA estándar (1.85 vs.1.73/ año, respectivamente).<sup>5</sup>

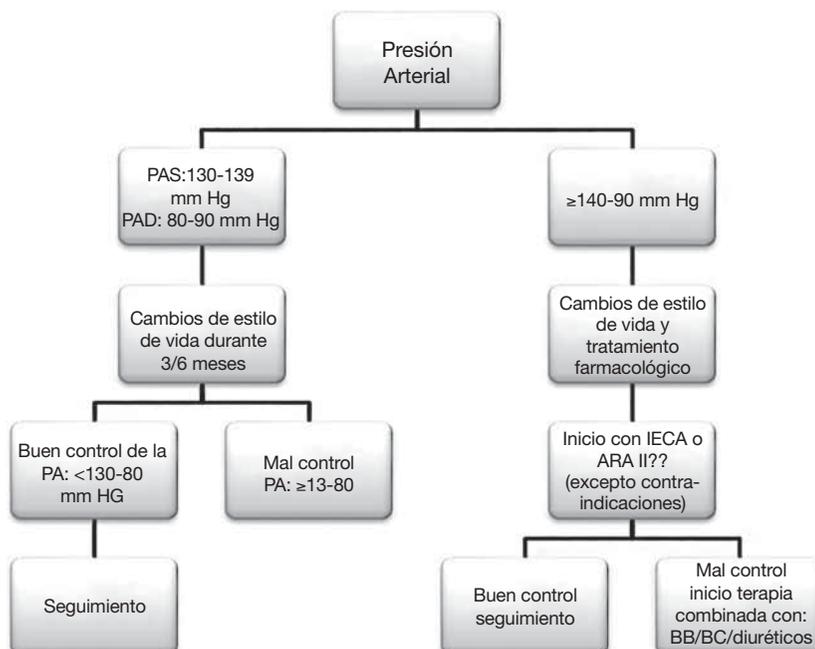
Otro estudio randomizado publicado recientemente, *ADVANCE* (*Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*), incluyó 11140 pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 55 años que fueron

randomizados a tratamiento con perindopril /indapamida o placebo, asociado a lo que recibían previamente. La PA promedio en ambos grupos al ingreso del estudio fue de 145/81 mm Hg, hubo una reducción de PAS y PAD entre el grupo activo y placebo, de 5.6 mm Hg y 2.2 mm Hg respectivamente. El tiempo de seguimiento fue de 4.3 años, encontrándose una reducción del objetivo final primario (muerte cardiovascular, ACV no fatal, IAM no fatal) en el grupo con droga activa (RR=0.91, IC 95% 0.83-1.00). También se observó reducción de mortalidad de causa cardiovascular y total (RR=0.82, IC 95% 0.68-0.98 y RR=0.86, IC 95% 0.75-0.98, respectivamente).<sup>6</sup>

## TRATAMIENTO

Los pacientes con PAS de 130-139 mm Hg o PAD de 80-90 mm Hg deben iniciar cambios de estilo de vida por 3 meses. Los cambios de estilo de vida consisten en disminución de peso, dieta *DASH* (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), disminución del consumo de sodio, moderar la ingesta de alcohol e incremento de la actividad física. Si los objetivos no son alcanzados, se debe iniciar tratamiento farmacológico. Si los pacientes tienen PA  $\geq 140$  y/o 90 mm Hg deben recibir terapia farmacológica en adición a cambios de estilo de vida. (fig. 130-1).

Según las guías de recomendaciones de la ADA/AHA, la terapia farmacológica de los pacientes con DBT e HTA debe incluir en el régimen al menos un IECA o un ARA 2. Sin embargo en un metaanálisis de 27 ensayos clínicos randomizados que incluyó 158709 pacientes hipertensos diabéticos, muestra que tanto los IECA, como los ARA 2, BC, diuréticos y BB muestran reducción de eventos cardiovasculares mayores, sin diferencia entre los fármacos cuando se los compara directamente.



**Figura 130-1.** Tratamiento de la HTA en el paciente diabético. PA: presión arterial. IECA: inhibidores de la enzima de angiotensina. ARA 2: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. BB: beta bloqueantes. BC: bloqueantes cálcicos.

## Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina: IECA, ARA 2 e inhibidores directos de la renina.

Cuando analizamos cada una de las familias farmacológicas, los fármacos relacionados con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, ARA 2, Aliskiren) son de presencia habitual en el tratamiento en los pacientes con DBT, pues al mismo tiempo que reducen eventos cardiovasculares actúan sobre la microalbuminuria, mejorando la función renal. Es por este motivo que tanto las guías Europeas de HTA como las guías del manejo del paciente diabético de la ADA publicada en el año 2011, indican claramente la utilización de este grupo de drogas (tabla 130-1). Sin embargo, en el metaanálisis de 127 ensayos clínicos randomizados, que incluyó a 14437 pacientes (citado previamente) evaluó también los diferentes antihipertensivos en la progresión de enfermedad renal. El punto final fue duplicación de creatinina plasmática o insuficiencia renal terminal. No se evidenció beneficio en los pacientes tratados con IECA o ARA 2 en comparación con el tratamiento con otros antihipertensivos. Si se pudo constatar la disminución de los valores de microalbuminuria en relación a otros fármacos. Con respecto a la combinación de IECA más ARA 2, el estudio *ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* con 25620 pacientes que presentaban enfermedad cardiovascular o DBT con DOB, mostró que sin reducir los objetivos cardiovasculares del estudio, incrementó el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Por lo tanto esta combinación no se recomienda en pacientes DBT tipo 2 con HTA.<sup>7</sup> En el estudio *DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril)*, realizado en 4912 pacientes con DBT tipo 2, microalbuminuria  $\geq 20$  mg/l y creatinemia  $< 150$  mmol/l, mostró que 1.25 mg diarios de ramipril no fueron superiores a placebo en prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares y renales.<sup>8</sup>

## Bloqueantes cálcicos

Este grupo de drogas tienen efectos variables sobre la microalbuminuria/proteinuria en pacientes diabéticos, ya que mientras algunos la disminuyen (diltiazem, nifedipina, verapamilo y amlodipina), otras como nifedipina no tienen efecto alguno o la incrementan. El estudio *ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)* analizó a pacientes hipertensos con al menos otro factor de riesgo coronario, y se vio que el tratamiento con amlodipina o lisinopril disminuía las complicaciones con relación a clortalidona. Sin embargo se observó mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo amlodipina que con diuréticos.<sup>9</sup> Alguno de estos fármacos carecen de efecto o aumentan la proteinuria, debido a su acción relajante sobre las arteriolas aferentes del glomérulo renal, fenómeno que provoca un aumento de la presión intraglomerular.

## Beta bloqueantes

Si bien los BB han demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos con antecedentes coronarios y con insuficiencia cardíaca crónica, no deberían utilizarse como regla general como drogas de primera línea para control de la HTA de los diabéticos tipo 2 por sus efectos metabólicos adversos, sobre los lípidos plasmáticos y el control de glucemia, pudiendo además enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

## Diuréticos

Los diuréticos, a pesar de sus efectos metabólicos, son una parte importante del tratamiento de estos pacientes, mostrando en múltiples estudios como *ALLHAT, SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program)* y *HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)*, reducción de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y ACV. En la práctica hidroclorotiazida en dosis de 12.5 mg/día es la primera asociación ante la respuesta inadecuada al tratamiento con IECA o ARA 2.

## Bloqueantes de los receptores alfa -1

Tienen efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos mejorando además la sensibilidad a la insulina. Sin embargo pueden producir hipotensión ortostática, sobre todo en pacientes con disfunción autonómica. La doxazosina se asocia con aumento de riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que no debe ser empleado en el manejo de la HTA.

Es importante reiterar que la mayoría de los pacientes requieren 2 o tres fármacos para el control de la PA. Como ejemplo, en el estudio *LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension)*, sólo un 9% pudo mantener la PA estable en el estudio con Losartan.<sup>10</sup>

## CONCLUSIÓN

La HTA es uno de los principales factores de riesgo modificables que contribuyen a la morbilidad y mortalidad en el paciente diabético por lo que reducir la PA es un objetivo principal del tratamiento. Si bien tanto las guías europeas como las americanas establecen como objetivo de control de HTA en el paciente diabético 130-80 mm Hg, no hay ensayos clínicos que respalden esto. Los resultados de *ACCORD* cuestionan este objetivo y nos demuestra que la reducción de la PA a niveles menores no agrega beneficios adicionales y se asocia a mayor incidencia de efectos adversos.

El enfoque no farmacológico se recomienda en todos los pacientes, pero si persiste la PA fuera de la meta recomendada luego de 3-6 meses, debe iniciarse tratamiento farmacológico. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, son fundamentales dentro del arsenal farmacológico antihipertensivo. Muchos autores sugieren a los IECA o ARA 2 como fármacos de primera elección en el tratamiento antihipertensivo de los pacientes diabéticos

dado que estos fármacos han demostrado una mayor capacidad de reducción de microalbuminuria y los ARA 2 una mejoría contra la progresión de la nefropatía establecida. Sin embargo, sabemos que tanto en los pacientes diabéticos como no diabéticos, el descenso de la PA es lo que está asociado a la reducción de los eventos cardiovasculares y no el tipo de droga utilizada para alcanzar el objetivo. Por otro lado, la terapia combinada con más de 2 o 3 drogas es necesaria en muchos pacientes. Por lo cual uno podría plantear estas droga como primera elección en pacientes con signos incipientes de nefropatía o nefropatía diabética establecida y en pacientes diabéticos tipo 1, en quienes como se mencionó al principio, la HTA es en general el resultado de la nefropatía subyacente agravando significativamente la evolución del paciente.

Por último, el tratamiento de la HTA debe ser individualizado de acuerdo a los factores de riesgo, enfermedades concomitantes, la edad, hemodinamia y parámetros de laboratorio del paciente; con el fin de reducir al máximo el riesgo cardiovascular y renal, garantizando un buen control de los niveles de lípidos y glucemia.

## Bibliografía sugerida

1. Burlando G, Sánchez RA, Ramos FH, Mogensen CE, Zanchetti A; Latin American Experts Group. Latin American consensus on diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 2229-2241
2. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Arg Cardiol* 2007; 75 (Supl 3).
3. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus-2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1):S11-S61.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
5. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP y col. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J y col. ADVANCE Collaborative Group. 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: 829-840.
7. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J y col. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559
8. Marre M, Lieve M, Chatellier G. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR Study). *BMJ* 2004; 328:495.
9. ALLHAT Collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-1975.
10. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B y col; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359:1004-1010.