Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN DIABETES MELLITUS

TREATMENT OF HYPERTENSION IN DIABETES

DR. EMILIO ROESSLER B. (1) (2)

(1) Nefrólogo Hospital del Salvador y Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile
(2) Profesor Titular, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago – Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

Email: eroessler@alemana.cl

RESUMEN

Se revisan los estudios experimentales y clínicos más relevantes para responder las preguntas:

1. ¿Por qué los factores hemodinámicos a nivel glomerular influyen en génesis y velocidad de progresión de la nefropatía diabética (ND)?

2. ¿Por qué el control de la hipertensión arterial (HTA) es clave en evitar o desacelerar la ND?

3. ¿Cuáles son bases clínicas y experimentales que demuestran que el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona tiene un efecto adicional, al del solo controlar la HTA, en la protección renal, siempre que no suba le potasio a valores >5,0mEq/L y no se deteriore la VFG en forma significativa?

4. ¿Cuál es el umbral y meta del tratamiento de la HTA en diabéticos y, se concluye que el umbral de inicio de la terapia debe ser una presión arterial (PA) >140/90 y la meta es alcanzar PA <140/90mmHg en todo paciente que pudiendo ser menor 130/80mmHg cuando esta PA es bien tolerada y no hay factores de riesgo de accidentes isquémicos cerebrales o cardíacos. Si hay "macroalbuminuria" la meta debe ser un PA <130/85mmHg?

5. Qué otras medidas son de utilidad además del control de la HTA, y se concluye que es mandatorio controlar los otros factores de riesgo cardiovascular, suspendiendo el tabaquismo, reduciendo el peso y la circunferencia de cintura con medidas no farmacológicas, obtener valores de HbA1c de 7%, colesterol LDL <100mg/dl, control de la micro y macroalbuminuria con la mayor dosis posible de IEC o ARA2 y uso de aspirina, 81 a 100 mg al día en prevención primaria, una vez que se alcancen cifras de PAS <160mmHg.

Palabras clave: Diabetes, hipertensión, insuficiencia renal terminal, glomerulopatías, hiperglicemia, déficit de óxido nítrico, endotelina, angiotensina.

SUMMARY

The most relevant experimental and clinical studies are reviewed to answer the questions:

1. What kind of glomerular hemodynamic factors influencing genesis and speed of progression of diabetic nephropathy (DN)?

2. Why is the blood pressure (BP) control the key to prevent or slow the ND?

3. What are the clinical and experimental bases that demonstrate that blockade of the renin -angiotensin axis-aldosterone has an additional benefit effect, as the only control hypertension, in renal protection, if the potassium values are keep >5.0mEq/L and GFR does not deteriorate significantly?

4. What is the threshold and goal of treatment of hypertension in diabetics and concluded that the threshold for initiation of therapy should be an artery pressure (BP) > 140/90mmHg and the goal is to achieve BP <140/90 mmHg in all patients and , may be less than 130/80 mmHg when the PA is well tolerated and no risk factors for ischemic brain or heart. If there are "macroalbuminuria" the goal should be a BP <130/85 mmHg?

5. What other measures are useful in addition to the control of hypertension, and concludes that it is mandatory to control other cardiovascular risk factors, suspending smoking, reducing weight and waist circumference with non-pharmacological

Artículo recibido: 19-10-2015
Artículo aprobado para publicación: 26-01-2016

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

measures, obtain HbA1c 7%, LDL cholesterol <100mg/dL, control of micro and macroalbuminuria with maximum dose of IEC or ARA2 and use of aspirin, 81-100 mg daily in primary prevention, once SBP is reached <160mmHg?

Key words: Diabetes, hypertension, end stage renal disease, glomerulopathies, hyperglycemia , low nitric oxide, endothelin, angiotensin.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un hecho frecuente tanto en la diabetes melllitus tipo 1 (DM 1) como tipo 2 (DM2). En esta última la relación causal es difícil establecer. En un estudio de 3500 pacientes con DM2 con diagnóstico precoz, el 39% ya era hipertenso (HT) (1).

Los DM2 son obesos en su gran mayoría y posiblemente la obesidad es la causa de la HTA y de mayor prevalencia de esta que en la población general. Sin embargo los DM2 los insulino requirentes, la prevalencia de HTA es mayor que la existente entre los obesos no diabéticos. Probablemente la hiperinsulinemia, exógena en los DM1 y endógena en los DM2 sea la causa de la HTA ya que el exceso de insulina la produce por variados mecanismos, entre ellos, aumento del tono simpático y retención de sodio, ambos inducidos por insulina. La hiperglicemia inhibe la producción de oxido nítrico por el endotelio, que es el relajante vascular natural, que contrarregula endotelina y angiotensina II (2).

En la DM1 en cambio, sube de 5% a los 10 años a 33% a los 20 años y a 70% a los 40 años existiendo una estrecha relación entre la aparición de albuminuria ("microalbuminuria") y HTA (3).

Además, últimamente se ha demostrado que la HTA "enmascarada" no es infrecuente en estos pacientes y la derivada de esta observación es una recomendación de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología sobre el considerar el empleo de Holter de presión arterial en población diabética aparentemente normotensa (5). Creemos que esta recomendación debe esperar el paso del tiempo con un mayor número de trabajos que la validen pero, es al menos una alerta. En el momento que los HT llegan a diálisis crónica, un 80% de los enfermos son HT. Un 25-40% de los diabéticos desarrollan una glomerulopatía, llamada glomeruloesclerosis de Kimmelstiel-Wilson o nefropatía diabética, como complicación directa de los trastornos bioquímicos y hemodinámicos a nivel glomerular que acompañan a esta enfermedad.

Un 36% de la población norteamericana que recibe terapia de substitución renal y 17% de la europea, ha llegado a IRC por esta glomerulopatía. En Chile el 38,2% de los dializados crónicos lo son por esta etiología (6) siendo la primera causa de este tratamiento en nuestro país.

En el diabético la HTA es un potente factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética y las complicaciones propias de la HT como cardiopatía hipertensiva, accidente vascular cerebral, retinopatía hipertensiva y complicaciones macrovasculares con una incidencia amplificada por la HTA como cardiopatía coronaria, accidente vascular cerebral (AVC), enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores (EAO de EEII).

Como contrapartida de lo anterior, existen sólidas evidencias de que el tratamiento de la HTA previene las complicaciones señaladas e incluso revierte la nefropatía diabética en períodos tempranos. El estudio UKPDS (7) mostró que los pacientes sometidos a tratamiento estricto de la PA, los que alcanzaron cifras promedio de 144/82mmHg, comparados con el grupo control, tratado en forma menos estricta, el que alcanzó PA promedio de 154/87mmHg, tuvo una disminución del 21% en el riesgo relativo (RR) de infarto agudo del miocardio (IAM), 44% en el RR de AVC y del 49% en el RR de EAO de EEII y reducción de un 37% de complicaciones por daño microvascular, en particular retinopatía diabética. Igualmente, se redujo en un 32% el RR de mortalidad relacionada con diabetes. En el seguimiento de estos pacientes, una vez que se pierde el control intensivo de la PA se pierden los beneficios de la terapia. En suma, el UKPDS enseña que el control de la HTA se debe continuar por toda la vida del diabético.

En el estudio HOT tuvo metas más estrictas en la PAD a alcanzar, mostrando que en el subgrupo de diabéticos, hubo una reducción de un 51% de eventos cardiovasculares mayores con PAD <80mmHg comparados con aquellos que alcanzaron PAD <90mmHg (8).

El estudio ABCD (9) usando Enalapril vs nisoldipina, mostró que el control intensivo de la PAD <75mmHg y el control habitual con PA PAD 80-89 mmHg. El grupo con Enalapril tuvo menor riesgo de IAM fatal y no fatal, sin diferencias en relación con la intensidad del tratamiento.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO

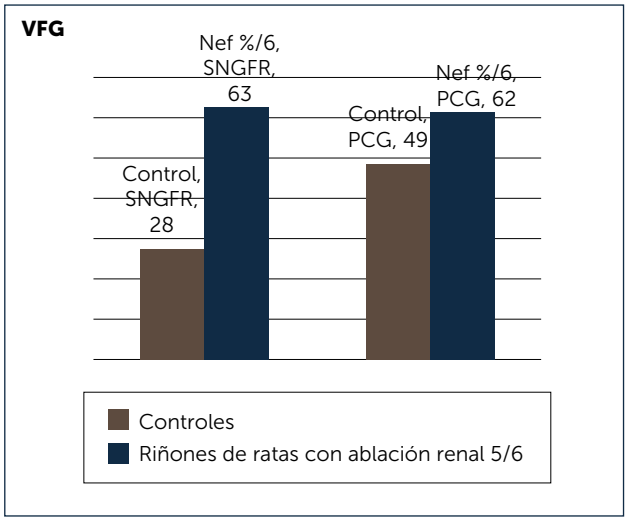
El control de la presión arterial juega un papel fundamental, no solo en prevenir las complicaciones propias de la hipertensión arterial sino además, en prevenir la progresión e incluso aparición de nefropatía diabética.

En las enfermedades renales crónicas hay un factor productor y otros que contribuyen a la progresión del daño producido por

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

el primero. En modelos experimentales con ratas sometidas a nefrectomía 5/6, aparece una enfermedad glomerular absolutamente independiente del daño producido por la cirugía, que se caracteriza por proteinuria y progresión de la insuficiencia renal. La histología muestra hipertrofia y esclerosis focal y segmentaria en los glomérulos remanentes (10). En ese modelo es evidente que después del factor productor de insuficiencia renal, la nefrectomía 5/6, se agregan otros responsables de la enfermedad glomerular y la progresión del daño renal. Hay evidencias experimentales que el aumento del flujo plasmático renal (QB), presión del capilar glomerular (PCG) la consecuente hiperfiltración que aparece en las nefronas remanentes es la causa del daño glomerular agregado a la condición de fondo y progresión del daño renal. A la semana de nefrectomía 5/6 en ratas machos Munich-Wistar se observa que la PCG de las nefrectomizadas 5/6 respectivamente es 63mmHg vs 49mmHg en las controles y la (taza de filtración glomerular por nefrón aislada (SNGFR) es de 62nL/min vs 28nL/min. (Figura 1). Estos cambios funcionales se acompañan de alteraciones estructurales iniciales como gotas de reabsorción proteica en las células epiteliales, fusión podocitaria y expansión del mesangio (11). Lo mismo ha sido demostrado en ratas diabéticas (12, 13). Ello ocurre por trasmisión de la hipertensión sistémica al glomérulo y constricción de la arteriola eferente (A Ef) por acción de angiotensina II (A II) y endotelina - 1 (ET-1). El aumento de la PCG y QB determinan daño mecánico del endotelio, con liberación de citoquinas como TGF-b (Transforming Growth Factor-b) y PDGF *(Platelet Derived Growth Factor)* que inducen en las células mesangiales un aumento de la formación de matriz y colágeno. La A II y ET-1 también actúan como factores de crecimiento y estimulan

FIGURA 1. VELOCIDAD DE FILTRACIÓN GLOMERULAR POR NEFRÓN AISLADO (SNGFR) Y PRESIÓN DEL CAPILAR GLOMERULAR (PCG)



Adaptado de Hostetter *et al* Referencia 11.

la liberación de las citoquinas ya mencionadas. Además con el aumento de la PCG hay un mayor tráfico de proteínas hacia mesangio, lo que estimula la proliferación de células mesangiales, formación de matriz mesangial y colágeno. De tal manera que la proteinuria, favorecida por aumento de la presión capilar glomerular, es factor independiente de progresión del daño glomerular (14, 15).

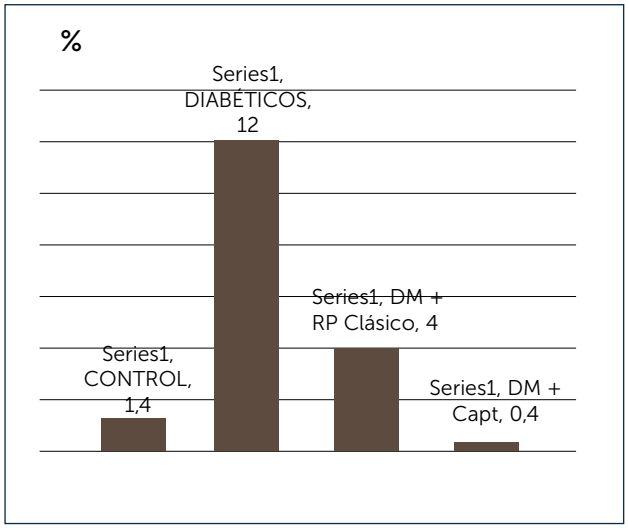
Uno de los soportes más convincentes de la importancia de los factores hemodinámicos en la producción y progresión de nefropatía diabética en humanos ha sido el haber encontrado en la autopsia de un diabético, la presencia de nefropatía diabética unilateral, estando ausente en el riñón contralateral. Este último, el riñón sin nefropatía diabética, tenía una estenosis de su arteria renal, de lo cual se deduce que sus glomérulos estaban protegidos de la HTA e hiperfiltración, única diferencia con el riñón enfermo, ya que ambos estaban expuestos a los mismos trastornos bioquímicos de la diabetes (16, 17).

La reducción de la PCG protege al glomérulo del daño producido por hiperfiltración. Si se bloquea el (Eje R-A-A) Renina-Angiotensina-Aldosterona, baja la PCG por reducción de la presión arterial sistémica y dilatación de la A Ef por desaparición de la acción de la AII sobre esta.

Anderson y cols (12) estudiaron la hemodinámica glomerular, aparición de albuminuria y obsolecencia glomerular en tres grupos de ratas machos Munich-Wista hechas diabéticas mediante estreptozotocina y un grupo de no diabéticas usadas como control (C). En las diabéticas un grupo solo recibió insulina (DM). El segundo grupo de diabéticas recibió insulina y Captopril (DM+Capt) y el tercer grupo insulina más triple terapia anti HT de la época, reserpina, hidralazina e hidroclorotiazida. (DM+RP Clásico). La reducción de presión arterial (PA) fue comparable en las tratadas con Captopril (-21mmHg) y las con terapia clásica (-30mmHg). A las 6 y 10 semanas, las ratas diabéticas sin terapia mostraron elevación de velocidad de filtración glomerular por nefrona intacta (SNGFR) debido a las elevaciones del flujo plasmático renal y de la presión del capilar glomerular (PCG) pero, en las DM+CAP y las DM+RP Clásico la reducción de PA se asoció con la normalización selectiva de la PCG, sin cambiar en SNGFR. A las 70 semanas las ratas DM desarrollan marcada albuminuria y esclerosis del 12% de los glomérulos. Las DM+CAP tuvieron escasa albuminuria y sólo un 0.4% de los glomérulos esclerosados mientras que la terapia clásica, sólo sirvió para retrasar, pero no para prevenir, el aumento de la albuminuria aunque fue capaz de reducir la esclerosis glomerular a un 4%. Sin embargo, el Captopril fue 10 veces más eficaz, con sólo un 0,4% de glomérulos esclerosados (Figura 2). Estos resultados confirman la observación clínica que el tratamiento anti hipertensivo previene o detiene o

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

FIGURA 2. PORCENTAJE DE GLOMÉRULOS ESCLEROSADOS A LAS 70 SEMANAS



Adaptado de Anderson (Referencia 12) .
En ratas Controles, Diabéticas, Diabéticas, DM+RP Clásico: (Terapia Clásica: Hidroclorotiazida, Reserpina, Hidralazina), Diabeticas+Capt (Diabéticas más Captopril)

incluso revierte la progresión de la nefropatía diabética, pero el bloquear el Eje RAA ofrece a largo plazo resultados superiores de protección renal en comparación con otros regímenes de fármacos anti hipertensivos.

En seres humanos el reducir la PA con cualquier medicamento beneficia la evolución del compromiso glomerular pero los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA2) son superiores a los hipotensores corrientes ya que, además de bajar la PA sistémica, reducen la presión capilar glomerular, la hiperfiltración y por ende el daño endotelial y gluego glomerular global producido por estos dos fenómenos. Además los IECA serían más efectivos probablemente porque además aumentan localmente la disponibilidad de bradiquininas, que también dilatan la A Ef. Otra ventaja de los bloqueadores del Eje RAA es su capacidad de reducir el Kf, independientemente de la reducción de la PCG, permitiendo así en muchas glomerulopatías, y en especial en la diabética, reducir la proteinuria. Esto último también reduce o elimina otro factor de progresión de las glomerulopatías, la proteinuria.

ESTUDIOS CLÍNICOS QUE FUNDAMENTAN LOS ESTÁNDARES DEL TRATAMIENTO DE LA HTA EN DIABETES

Estos conceptos fisiopatológicos se han aplicado en clínica para reducir la proteinuria y desacelerar la velocidad de progresión de algunas glomerulopatías.

En seres humanos, se ha demostrado en nefropatía diabética que la terapia hipotensora, al reducir la hiperfiltración, previene y desacelera su evolución y lo más sorprendente, que si como antihipertensivo se emplean fármacos que bloquean el eje renina angiotensina aldosterona con un IECA, ARA2 o Aliskiren, se agrega un beneficio adicional al de sólo bajar la PA, ya que al impedir formación de AII, se dilata la AEf bajando la Pc G.

Ya en el año 1987 Parving (18) publicó el efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento HT agresivo sobre la función renal en la nefropatía diabética. En un estudio prospectivo realizado en Dinamarca en 11 DM1 se observó que en el período pre tratamiento, promedio de 32 meses (23-66ms) la VFG disminuyó significativamente aumentando la albuminuria y PA. Durante el período de tratamiento anti HT, promedio 72 meses (32-91ms) la PA se redujo de 143/96mmHg a 129/84mmHg y la albuminuria de 1,038mcg/min a 504mcg/min. La reducción de la VFG por mes, fue desde una basal de 0,89(0,44-1,46) ml/min/mes a 0,22(0,01-0,40) mL/min/mes durante el tratamiento. El enlentecimiento de la pérdida de VFG fue mayor el cuarto año de tratamiento en comparación con los tres primeros. Lo interesante es que la terapia fue sin IECA, se usándose metoprolol, hidralazina, and furosemida o tiazidas. Esto demuestra que lo más importante es bajar la PA para preservar función renal. Lo destacable de este trabajo es que demostró la importancia de reducir la PA en diabéticos hipertensos como la medida principal para posponer la IRC terminal, sin usar IECA, ARA2 o aliskiren. Muchos estudios posteriores han demostrado que con el bloqueo del eje RAA hay efectos beneficiosos adicionales al del sólo bajar la PA.

En DM insulino dependiente Lewis (19) siguió por 3 años un grupo de 409 pacientes DM insulinodependiente, de inicio antes de los 30 años y con más de 7 años de evolución. La proteinuria al ingreso fue 2,5±2,5 g/24 horas y en el grupo con Captopril y 3,0±2,6 g/24 horas, creatinina de ingreso 1,3±0,4 mg/dL en ambos grupos. Una mitad fue asignada a tratamiento con Captopril 25mg x 3 v al día y otra con placebo y su tratamiento de base un bloqueador de canales de calcio. Ambos grupos alcanzaron cifras de PA comparables, 123-138/77-82 mmHg el grupo con Captopril y 129-131/80-84 mmHg el control, diferencias no significativas. A los tres años el grupo tratado con Captopril tuvo una reducción de 48% en el riesgo de doblar la creatinina que la del grupo placebo.

En DM2, Parving publica un trabajo randomizado, doble ciego y prospectivo (20) en el que evaluó la renoprotección dada por un ARA2, irbesartán en pacientes diabéticos tipo 2 quienes eran hipertensos y microalbuminúricos. Se incorporaron 590 pacientes que aleatoriamente fueron asignados a

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

tres grupos: placebo, irbesartán 150mg/día e irbesartán 300mg/día con un seguimiento de dos años. El resultado primario fue definido como el tiempo de aparición de la nefropatía diabética, definida por albuminuria persistente en una tasa mayor de 200mcg/min y al menos un 30% más alto que el nivel basal. Estos valores fueron alcanzados por el 5,2% del grupo con 300mg, vs 9,7% de aquellos asignados a 150mg y 14,9%. Lo interesante es que las presiones arteriales promedios en los tres grupos fueron similares: 144/83 mmHg en el grupo placebo vs 143/83mmHg en el grupo de 150mg y 141/83mmHg en el grupo con 300mg, lo cual demuestra que el bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona en diabéticos microalbuminúricos ofrece una protección extra a la obtenida sólo por la reducción de la PA.

En Chile el grupo del Hospital San Juan de Dios (21) demostró en pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes, normotensos y con microalbuminuria, que el enalapril en dosis de 5mg/día previno el aumento de proteinuria. En 26 pacientes, 19 normo albuminúricos y 17 micro albuminúricos, hubo reducción de la albuminuria en los tratados de ambos grupos. En los normo albuminúricos, los tratados redujeron la proteinuria de 18,9±8,3mg/día a 8,1±2,7mg/día y los no tratados la aumentaron. En los micro albuminúricos, los tratados la redujeron de 73,1±25mg/día a 40,1±26,3mg/día.

En períodos más avanzados de nefropatía diabética también se ha demostrado efecto beneficiosos sobre la proteinuria del bloqueo del ERAA. Herbert (23) mostró que usando captopril en DM1 con enfermedad renal crónica (ERC) en etapa 4 hubo reducción de la proteinuria, basalmente en rango nefrótico. Esta remisión se observó en sólo 7 de 42 pacientes asignados a captopril (16,7%) vs 1 de 66 (1,5%) en el grupo asignado a placebo, durante un seguimiento de 2,3±1,1 años.

Schrier y colaboradores (9) en un estudio randomizados con seguimiento a 5 años de 480 pacientes DM 2, normotensos, demostró que con un tratamiento intensivo (meta PA 128/75mmHg) en comparación otro menos estricto, (meta PA 137/81mmHg) usando enalapril o un bloqueador de Calcio (CaBloq) nisoldipino hubo: disminución de la progresión de normoalbuminuria a albuminuria ("micro albuminuria") y de "microalbuminuria" a albuminuria manifiesta. Además hubo reducción de la progresión de la retinopatía diabética y de la aparición de eventos cerebrovasculares. En ambos grupos hubo una VFG estable a lo largo de cinco años cuando la terapia se usó antes de la aparición de "macro albuminuria" pero, después que esta apareció la función renal se deterioró progresivamente, en ambos grupos, aunque a un ritmo más lento en comparación con un mal control de PA. Luego, nuevamente lo más importante es el control de la PA. Además el estudio mostró que un tratamiento agresivo de la PA, con metas <128/75mmHg puede dar lugar a efectos beneficiosos con respecto a la incidencia de AVC, progresión de la retinopatía y la aparición de micro y macroalbuminuria, independientemente del anti HT utilizado, bloqueador de calcio o IECA.

El aliskiren, es un nuevo fármaco que actúa como inhibidor directo de la renina (DRI) se ha ensayado en nefropatía diabética. Lamentablemente en los estudios clínicos fue utilizado como terapia dual, asociado a IEC o a un ARA2, con la que se asoció a efectos adversos. Parving (23) en el estudio ALTITUDE demostró con esta terapia dual hubo una reducción importante de la albuminuria y que su efecto anti HT de esta era mayor que con monoterapia. Sin embargo, con aliskiren hubo más efectos adversos, hiperkalemia y el 18,3% de los pacientes asignados a aliskiren vs el 17,1% de los asignados a placebo presentaron eventos terminales: muerte cardiovascular, paro cardíaco con reanimación, infarto del miocardio no mortal, AVC no mortal; hospitalización no planificada por insuficiencia cardiaca; ERC etapa 5 renal terminal, muerte atribuible a la insuficiencia renal, o la necesidad de terapia de reemplazo renal o alza de la creatinina sérica al doble del valor basal.

No obstante creemos que el uso de aliskiren como monoterapia sigue siendo una alternativa válida en pacientes que tengan efectos adversos no renales por IECA o ARA2 (tos o alergias).

En resumen, estos estudios y otros, aquí no analizados demuestran:

1) El tratamiento de la HTA en diabéticos no sólo entrega los beneficios que obtiene cualquier hipertenso con la terapia sino además, revierte la microalbuminuria o retardan el paso de micro a macro albuminuria.

2) Cuando hay macro albuminuria, incluso en rango nefrótico, esta disminuye e incluso en algunos enfermos puede haber regresión del síndrome nefrótico.

3) Algunos pacientes con ERC etapa 4, se pueden beneficiar de la terapia si su creatinina y niveles de potasio se siguen estrictamente para reducir o suspender la terapia en caso de kalemias >5,5mEq/L en forma persistene o deterioro manifiesto de la VFG.

4) El bloqueo del eje RAA no sólo tiene efecto beneficioso a nivel de la barrera de filtración, reduciendo la micro o macroalbuminuria sino además, retardan la progresión del deterioro de la VFG de estos pacientes, muy especial si se usan precozmente.

5) Los fármacos que bloquean el SRAA en cualquiera de sus niveles, tienen un beneficio agregado al de sólo reducir la PA y son los medicamentos de uso obligado en un diabético, salvo eventos adversos que hagan prohibitivo su uso

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

TRATAMIENTO

Meta PA:

Las nuevas guías clínicas de tratamiento de la HTA, tanto las europeas (24) como las norteamericanas (25) señalan que a pesar de la existencia de trabajos aislados que muestran la eficacia de reducir la PA a valores ≤130/80mmHg, algunos comentados en este artículo, después de ser estos analizados en forma crítica, no hay evidencia clara del beneficios de iniciar el tratamiento anti HT con niveles de PAS<140mmHg, ni hay evidencia de la utilidad de cifras de PAS<130mmHg como meta de la terapia.

El que se requiera iniciar terapia con PA normal por la sola presencia de microangiopatía diabética a nivel renal, retiniana o en nervios periféricos y que las metas de estas sean menores que las de la población general tampoco está claro. Si bien, como señalamos en este artículo, la aparición de "microalbuminuria" se retrasa o si está presente se reduce con la terapia anti HT, especialmente con bloqueadores del eje RAA, los ensayos clínico en hipertensos y normotensos diabéticos micro albuminúricos han sido incapaces de demostrar consistentemente que la reducción de la proteinuria también se acompañado de una reducción en los eventos cardiovasculares mayores. El estudio ADVANCE (26) mostró que por cada reducción a la mitad de la relación albuminuria/creatininuria hay una disminución en un 20% de eventos cardiovasculares pero, curiosamente esta asociación fue similar en los pacientes con una mayor o menor PAS durante el seguimiento. Estos resultados son comparables con los del estudio RENAAL (27) en el que se demostró que en 327 pacientes que el tratamiento con losartán redujo en un 25% la probabilidad de doblar la creatinina sérica y en un 35% la proteinuria, pero no tuvo efecto sobre la tasa de muerte y la morbilidad mortalidad cardiovascular fue similar en el grupo tratado con losartán como con placebo, aunque la tasa de primera hospitalización por insuficiencia cardiaca fue significativamente menor con losartán con una reducción del riesgo de 32%.

En base a estos antecedentes las recomendaciones de la ESH/ECS 2013 señalan que en base a las evidencias se debe iniciar el tratamiento antihipertensivo en todos los pacientes con diabetes cuya PAS media es >160mmHg y el tratamiento es también muy recomendable en pacientes diabéticos cuando la PAS es >140mmHg, con el objetivo de reducir de manera consistente la PAS a <140mmHg y la PAD a valores de 80-85mmHg. Esta aseveración está además apoyada por los resultados de los estudios HOT (8) y el *United Kindon Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (7).

Es posible que por los trabajos que han mostrado reducción de la albuminuria y detención de la progresión de la retinopatía diabética, el clínico quiera optar por un tratamiento más estricto de la PA con metas de PAS≤130mmHg pero, quien toma esa opción debe estar consciente que no con reducciones extremas de la PA, mejora la sobrevida de los pacientes y si puede aumentar la mortalidad en grupos de riesgo de accidentes vasculares, ancianos y pacientes con daño ateromatoso significativo como lo mostró el estudio ACORD (28). En ese estudio se realizó por no existir pruebas sólidas que reducir la PAS a valores <135 a 140mmHg en diabéticos, sea favorable. En un total de total de 4733 participantes con diabetes tipo 2 se siguió a dos grupos de pacientes, asignados en forma aleatoria a una meta de PAS<120 mmHg, terapia intensiva o a un segundo grupo con meta de PAS<140 mmHg, terapia estándar. El objetivo principal del trabajo fue comparar la incidencia de aparición de infarto de miocardio no fatal, AVC no fatal o muerte por causas cardiovasculares (Eventos terminales). La media de seguimiento fue de 4,7 años. Después de un año, la PAS promedio fue de 119,3 mm Hg en el grupo de terapia intensiva y 133,5 mmHg en el grupo de tratamiento estándar. La tasa anual de eventos terminales fue 1,87% en el grupo de terapia intensiva y 2,09% en el grupo de terapia estándar. Las tasas anuales de muerte por cualquier causa fueron 1,28% y 1,19% en los dos grupos, respectivamente. Las tasas anuales de accidente cerebrovascular fueron 0,32% y 0,53% en los dos grupos, respectivamente. Los eventos adversos graves atribuidos al tratamiento antihipertensivo ocurrieron en 3,3% del grupo de terapia intensiva y 1,3% del grupo de terapia estándar. En suma, en los pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares, una terapia antihipertensiva que tenga como meta una PAS<120mmHg, en comparación con <140mmHg, no redujo la tasa de complicaciones cardiovasculares mayores fatales y no fatales.

La observación anterior es consistente con que los dos únicos ensayos que mostraron reducción de mortalidad cardiovascular en diabéticos, llevaron la PAS a 139 mmHg (29, 30).

Varios ensayos muestran que el beneficio de reducción de eventos CV en diabéticos hipertensos en relación con la terapia anti HT, se va perdiendo a medida que se alcanzan cifras de PAS en la parte inferior del tramo 139-130mmHg (31).

Otros investigadores analizando los datos del estudio ONTARGET (32) y del Registro Nacional Sueco de diabetes (33), también concluyen que el beneficio de la terapia anti HT no aumenta con cifras de PAS<130mmHg.

Proteinuria masiva y beneficio de la terapia anti HT

En presencia de proteinuria masiva, si hay beneficio en obtener cifras de PAS<130mmHg ya que se enlentece la

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

velocidad de progresión de la insuficiencia renal pero, antes de planificar terapias intensivas (34) el clínico se debe preguntar cuál es el riesgo de accidentes vasculares en el paciente en particular, ya que si es alto, el precio de reducir la velocidad de progresión de una nefropatía diabética establecida, puede ser muy caro, un accidente vascular o muerte.

Elección de fármacos

Este tema ha sido largamente analizado en este artículo por lo cual nos limitaremos a dar recomendaciones:

1. Todo anti hipertensivo es útil en prevenir las grandes complicaciones complicaciones de la HTA en diabéticos (35).

2. En pacientes diabéticos, el tratar la HTA con fármacos que bloqueen eje RAA tiene un beneficio adicional al del sólo bajar la PA.

3. Los ensayos disponibles han empleado IEC en DM tipo 1 y ARA2 en la tipo 2.

4. No son recomendables la mezclas de un IEC más un ARA2.

5. Los IDR (Aliskiren) se pueden usar como monoterapia si no es posible emplear IECA o ARA2, pero emplearlo como único fármaco para bloquear el ERAA y no asociado a alguno de los otros.

6. No asociar espironolactona a los bloqueadores del ERAA.

7. Si los bloqueadores del ERAA usados como monoterapia fracasan en lograr la meta de PA deseada, asociar primero un diurético y luego un Ca Bloq.

8. Como los β Bloq bajan la sensibilidad a la insulina, su uso en diabéticos se debe reservar para pacientes con enfermedad coronaria y/o insuficiencia cardíaca, en dosis reducida en este último caso.

CONCLUSIÓN

Existe un gran número de estudios clínicos y experimentales en diabéticos y en modelos animales, tendientes a entender la relación entra HTA y daño renal más el de otros parénquimas y así, poder tomar medidas racionales para prevenir o amortiguar las complicaciones producidas por HTA y DM. Como siempre ocurre en el avance del conocimiento, alguno trabajos son contradictorios frente a otros, en especial en lo referente a umbral de inicio y metas de la terapia anti HT. Creemos que de toda esta información se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1. El control de la PA es una herramienta fundamental para reducir los riesgos de complicaciones macrovasculares y microvasculares especialmente a nivel renal en diabéticos.

2. La meta a alcanzar con la PA siempre debe ser al menos menor de 140/90mmHg en todo paciente y pudiendo ser menor 130/80mmHg cuando esta PA es bien tolerada y no hay factores de riesgo de accidentes isquémicos cerebrales o cardíacos por hipoperfusión de estos órganos con PA muy baja. Si hay "macroalbuminuria" la meta debe ser un PA<130/85mmHg y nuevamente, si la PA es bien tolerada y no hay factores de riesgo de accidentes isquémicos, hay varios trabajos que muestran la utilidad de alcanzar cifras ≤125/75mmHg en reducir la proteinuria, retinopatía y neuropatía DM. Sin embargo, el impacto de estas cifras en el retardo de inicio de hemodiálisis o mortalidad a largo plazo, no ha sido demostrado y si que en adultos mayores y particularmente en aquellos con alto riesgo de AVC isquémico, metas tan estrictas pueden aumentar la letalidad.

3. El tratamiento anti HT debe incluir un IECA en DM 1 o un ARA2 en DM2 siempre que la VFG permita su uso y que las cifras de potasio alcanzadas sean menores de 5,0 mEq/litro.

4. El tratamiento de la HTA es una de las herramientas necesarias para reducir las complicaciones vasculares de los diabéticos, pero además son mandatorias las siguientes intervenciones para:

- Suspender el tabaquismo.
- Reducir peso y circunferencia de la cintura con medidas no farmacológicas.
- Control de la HbA1c llevándola a valores 7%, pero no menores en población de riesgo de hipoglicemia.
- Obtener valores de colesterol LDL<100mg/dL.
- Si el HDL es <40mg/dL, intentar su aumento con medidas no farmacológicas y considerar uso de fibratos, si los triglicéridos están elevados.
- Control de la micro y macroalbuminuria con la mayor dosis posible de IEC o ARA2.
- Uso de Aspirina, 81 a 100mg al día en prevención primaria, una vez que se alcancen cifras de PAS<160mmHg.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Turner, RC; Holman RR, Matthews DR, Bassett PA, Coster R, Stratton IM et als. Hypertension in diabetes study (HDS).1. Prevalence of hypertension in newly presenting type-2 diabetic-patients and the association with risk-factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993;11: 309 - 317).*
2. *Norman Kaplan and Ronald G Victor. Clinical Hypertension, XI th Edition Wolters Kluwer, pg 287 - 291, Philadelphia PA, 2015.*
3. *Epstein M, Sowers JR. Diabetes Mellitus and Hypertension. Hypertension 1992; 19:403-18.*
4. *Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, N y Strom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes Diabetologia 2009; 52:1258-1264.*
5. *The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension" J Hypertension 2013; 31: 1320 - 1321.*
6. *Poblete H, Sociedad Chilena de Nefrología, Registro de diálisis. XXXIV Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile, al 31-8-2014. http://www.asodi.cl/inf%C3%B3rmate-y-comparte/biblioteca/cuenta-hemodialisis/finish/6-cuentas-hemodialisis/820-cuenta-final-xxxiv-hdc-2014).*
7. *UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.*
8. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius s, et al for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.*
9. *Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney International, 2002; 61:1086-97.*
10. *Rennke HG, Denker BMRenal Pathophysiology, The Essentials, 2nd Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pgs 267-290.*
11. *T. H. Hostetter, J. L. Olson, H. G. Rennke, M. A. Venkatachalam, and B. M. Brenner. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am. J. Physiol. 1981; 241: F85-F93.*
12. *Anderson S, Rennke HG, García DL et al Short and long term effects of antihypertensive theraphy in the diabetic rats Kidney International 1989; 36: 526.*
13. *Benner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am. J. Physiol. 1985; 249 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 18): F324-F337.*
14. *Zatz R, Meyer T.W., Rennke HG, Brenner BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1985; 82: 5963-5967.*
15. *Mahmoud Barazi1, Harneet Kaur and Sharma Prabhakar Diabetic Glomerulopathy en Sharma S. Prabhakar (editor) "An Update on Glomerulopathies -Clinical and TreatmentAspects", Rijeka, Croatia, InTech 2011 version "Online www.intechopen.com Pg 327- 368.*
16. *Berkman J and Rifkin H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): Report of a case-Metabolism 1973; 22: 715-722.*
17. *Béroniade V.C. , Lefebvre R., Falardeau P. Unilateral Nodular Diabetic Glomerulosclerosis: Recurrence of an Experiment of Nature. Am J Nephrol 1987;7:55-59.*
18. *Hans-Henrik Parving, Allan R Andersen, Ulla M Smidt, Eva Hommel, Elisabeth R Mathiesen, Per A Svendsen Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Brit Med J 1987; 294; 1444 - 47.*
19. *Lewis E. J, Hunsicker L.J, Bain R.P and Rohde RD The effect of angiotensing converting-enzime inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-62.*
20. *Hans-Henrik Parving, Hendrik Lehnert, Jens Bröchner-Mortensen, Ramón Gomis, Steen Andersen and Peter Arner. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8).*
21. *Durruty P., Krause P., Pérez F., García de los Ríos M., López G., Durruty G. Microalbuminuria en diabeticos Insulino-dependiente: Prevención de la nefropatía diabética: Rev Medica de Chile 1990; 118: 1319).*
22. *Hebert LA, Bain RP, Verme D. Remision of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. Kidney Int 1994;46:1688).*
23. *Parving H, Brenner B, McMurray J, de Zeeuw D , Haffner S, Solomon S et al. "Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes" N Engl J Med 2012;367:2204-13).*
24. *The Task Force for the management ofarterial hypertension of the European Society ofHypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31: 1320 - 1321.*
25. *James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman W, Dennison-Himmelfarb Ch, RN, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.*
26. *Ninomiya T , Perkovic V, de Galan, B , Zoungas S, Pillai A., Jardine M. Et al. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. J Am Soc Nephrol 20: 1813-1821, 2009.*
27. *Brenner B , Cooper M, de Zeeuw D, William D, Mitch W, Parving H et als. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes In patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.*
28. *The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure*

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 02/06/2016. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575-1585.

29. *Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial" European Heart Journal 2011; 32: 1500-1508.*
30. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. Lancet 2000; 355: 253-59.*
31. *Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global EndpointTrial Circulation 2011;124: 1727-36 201.*
32. *Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue Jet al (ONTARGET Investigators). Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET J Am Coll Cardiol. 2012; 59:74-83.*
33. *Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register. J Hypertens 2012; 30:2020-30.*
34. *Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification ofDiet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330:877-884).*
35. *Agodoa L, Baigent C, Black H, Boissel JP, Brenner B, Brown M, et al on behalf of Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med. 2005;165:1410-19.*