



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Coordinador
Pedro Armario García

CAPÍTULO V

Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica

JOSEP M. GALCERÁN
Servicio de Nefrología. Fundación Althaia.

Introducción

Aunque pueda parecer extraño agrupar 2 entidades tan diferentes como la diabetes y la enfermedad renal crónica (ERC) en un mismo capítulo, en realidad hay importantes similitudes que en el ámbito práctico lo justifican, sobre todo en cuanto a control tensional se refiere.

Cuando se observan los objetivos para la nefroprotección y prevención del riesgo cardiovascular en la ERC¹, el primer punto consiste en controlar la presión arterial hasta valores < 130/80 mmHg. El segundo punto es la mayor reducción posible de la proteinuria mediante fármacos contra el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El tercero, un óptimo control glucémico. El cuarto es el abandono del consumo de tabaco y el quinto y el sexto, el control lipídico (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] < 100 mg/dl) y antiagregación plaquetaria. Si repasamos estos 6 puntos observaremos que se parecen como 2 gotas

de agua a la pauta de actuación en caso de diabetes. Ciertamente, aun siendo entidades muy distintas, el abordaje terapéutico es muy similar (con particularidades importantes en cuanto a utilización de hipoglucemiantes orales, control de la anemia y del metabolismo fosfocálcico en el caso de la ERC), lo cual facilita enormemente recordar los protocolos de actuación.

Diabetes mellitus

Objetivo de presión arterial

El objetivo de control tensional en diabetes no es el habitual en la población general, sino más ambicioso: inferior a 130/80 mmHg^{2,3}. En realidad, en ningún gran estudio realizado en pacientes diabéticos hipertensos se ha alcanzado este valor de control⁴, así que dicha recomendación no se basa en pruebas científicas clínicas de alto nivel. Sin embargo, en diversos estudios se indica que la población diabética se beneficia de un control tensional más estricto que la población general. En el estudio HOT se observó que, mientras el grupo de pacientes sin diabetes no obtenía mayor beneficio por reducciones de presión arterial diastólica (PAD) por debajo de 85,2 mmHg, en los pacientes diabéticos sí se reducían los eventos cardiovasculares con la menor PAD conseguida (81,1 mmHg)⁵. En el estudio ABCD, con un reducido número de pacientes (470 diabéticos hipertensos), se obtuvo una menor mortalidad en el grupo de control intensivo (133/78 mmHg)⁶. Finalmente, en el estudio ADVANCE se demuestra el beneficio de reducir la PA a 136/73 mmHg⁷, más allá de lo que en su día estableció el estudio UKPDS⁸, y se argumenta con acierto que sólo fijándose objetivos ambiciosos de presión arterial nos podremos acercar a los resultados de control alcanzados en dichos estudios.

Tratamiento no farmacológico

Al igual que en población no diabética, se recomienda reducir la ingesta de sal, moderar el consumo de alcohol, corregir el sobrepeso y realizar actividad física^{2,3}.

Tratamiento farmacológico

En cuanto al tipo de fármacos utilizados, dado que el mayor beneficio se obtiene de la reducción tensional y es notable que pocos pacientes diabéticos la alcanzan^{9,10}, la recomendación más importante es utilizar combinaciones de fármacos, tantos como sea necesario para alcanzar el control < 130/80 mmHg.

Si realizamos un análisis algo más en profundidad, cabe comentar algunas particularidades que tienen importancia:

- Los antagonistas del SRAA (tanto inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina [IECA] como antagonistas del receptor AT_I de la angiotensina II [ARA II]) presentan un perfil metabólico que mejora la sensibilidad a la insulina¹¹, tienen una actividad preventiva y reductora de la proteinuria más allá de la mera reducción tensional¹²⁻¹⁵ y están recomendados tanto en el caso de la nefropatía diabética como en pacientes diabéticos sin afectación renal. Deberían estar siempre en el “cóctel” de fármacos utilizados y son de elección en los casos en que se controle eficazmente la PA con monoterapia^{2,3}. Los antagonistas del SRAA son teratogénos y están, pues, contraindicados durante el embarazo.
- Los bloqueadores de los canales del calcio o antagonistas del calcio (CA) tienen un perfil metabólico neutro y constituyen una combinación sinérgica con los antagonistas del SRAA^{11,3}. Algunos estudios muestran que dicha combinación presenta mejores resultados en el control glucémico que la asociación

de antagonistas del SRAA con diuréticos¹⁶, y recientemente, el estudio ACCOMPLISH, en el que se incluyó a 6.946 diabéticos (el 60,4% del total), mostró que con la combinación IECA-CA se obtenían mejores resultados cardiovasculares que con la combinación IECA-diurético¹⁷.

- Los diuréticos constituyen una asociación sinérgica con los antagonistas del SRAA, son eficaces para contrarrestar la retención de sodio que acontece en la diabetes, han formado parte de la base del tratamiento en grandes estudios de prevención microvascular y macrovascular en pacientes diabéticos⁷ y son la combinación de primer escalón recomendada en algunas guías². En contrapartida, empeoran la resistencia a la insulina y el control glucémico^{11,16}, y en algún estudio ya mencionado presentan peor resultado cardiovascular en comparación con CA cuando se utilizan en combinación con antagonistas del SRAA¹⁷.
- Los bloqueadores beta tienen alguna indicación específica como, por ejemplo, los pacientes con cardiopatía isquémica³, pero su combinación con antagonistas del SRAA no es sinérgica³, empeoran la resistencia a la insulina¹¹ y su combinación con diuréticos resulta particularmente hiperglucemiante³.
- Los bloqueadores alfa son metabólicamente neutros y, aunque no se aconsejan como combinación de primer escalón³, pueden usarse en asociaciones múltiples para alcanzar el control tensional objetivo.

Dada la importancia del antagonismo del SRAA en la diabetes y conociendo la capacidad del sistema para escapar a su bloqueo¹⁸, se ha hipotetizado que una neutralización en distintos niveles (bloqueo doble, triple, etc.) podría proporcionar resultados superiores al bloqueo simple. En referencia al bloqueo múltiple del SRAA, lo primero que debe señalarse es que no constituye una combinación antihipertensiva sinérgica¹⁹ y puede conllevar el riesgo de efectos secundarios, sobre todo renales²⁰. En la actualidad,

el bloqueo dual clásico (IECA + ARA II) sólo se recomienda para el control de la nefropatía con proteinuria que no responde suficientemente al bloqueo simple con adecuado control tensional²¹.

Recientemente se ha comercializado en España un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la renina, cuya descripción no corresponde a este protocolo. Los resultados disponibles hasta el momento indican que puede ser una combinación antihipertensiva más sinérgica que el bloqueo dual clásico²² y con una acción beneficiosa en pacientes con nefropatía diabética²³.

El abordaje terapéutico y los objetivos de control del paciente diabético con hipertensión arterial se resumen en la tabla I.

Si la presión arterial es refractaria al tratamiento con múltiples fármacos deben considerarse formas secundarias de hipertensión arterial.

Enfermedad renal crónica (ERC)

Se considera ERC significativa cuando el filtrado glomerular es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (grados 3-5)²⁴. La insuficiencia renal terminal o estadio 5 ($\text{FG} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) presenta particularidades importantes y no es objeto de este protocolo. Para hallar el filtrado glomerular estimado (FGe) se recomienda la fórmula MDRD y para estimar el aclaramiento, la de Cockcroft-Gault²⁵.

Objetivo de presión arterial

La hipertensión arterial no sólo comporta un riesgo cardiovascular en estos pacientes, sino que es el factor más importante de progresión de la insuficiencia renal^{1,26}. Dicha progresión depende

Tabla 1. Abordaje terapéutico y objetivos de control del paciente hipertenso con diabetes o ERC

	Diabetes		Enfermedad renal crónica	
	Sin nefropatía	Con nefropatía	Sin proteinuria	Con proteinuria
Objetivo de presión arterial	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg ^a	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg ^a
Fármaco de elección	Antagonista del SRAA	Antagonista del SRAA	Cualquiera	Antagonista del SRAA
Primera combinación recomendada	Diurético o CA	Diurético ^b o CA ^c	Cualquiera sinérgica	Diurético ^b o CA ^c
Posteriores combinaciones	El no utilizado en primera combinación. Posteriormente cualquier otro grupo	El no utilizado en primera combinación. Posteriormente cualquier otro grupo	Cualquiera sinérgica	El no utilizado en primera combinación. Posteriormente cualquier otro grupo
Otras medidas de prevención cardiovascular	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria	HbA1C < 7% Cese del tabaco cLDL < 100 mg/dl Antiagregación plaquetaria

CA: antagonista del calcio; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

^aEn caso de proteinuria > 1 g/24 h.

^bDiurético de asa si FGe < 30 ml/min/1,73 m².

^cLos CA no dihidropiridínicos tienen mayor actividad antiproteínúrica.

también de otras condiciones, entre las cuales es muy importante la magnitud de la proteinuria^{1,26}, que por otra parte también parece ser un factor de riesgo cardiovascular independiente³.

Como en el caso de la diabetes, la presión arterial deseable es < 130/80 mmHg. Ello está basado en estudios epidemiológicos que indican que la presión arterial asociada con una mejor supervivencia es una presión arterial sistólica (PAS) entre 110 y 129 mmHg²⁷, y en diversos estudios prospectivos en los que se ha observado que en pacientes con nefropatía proteinúrica, en muchas ocasiones diabética, la progresión de la ERC es menor cuanto más baja ha sido la presión arterial alcanzada^{28,29}. Por esto, las guías también recomiendan que, en caso de proteinuria > 1 g/dl, el objetivo de presión arterial sea todavía más ambicioso: < 125/75 mmHg^{1,3}.

Tratamiento no farmacológico

Como en el resto de pacientes hipertensos, se recomienda reducir la ingesta de sal, moderar el consumo de alcohol, corregir el sobrepeso y realizar actividad física^{1,3,26}.

Tratamiento farmacológico

La insuficiencia renal dificulta el control de la presión arterial y, al igual que en diabetes, habitualmente serán necesarias combinaciones de 2 o más fármacos para lograr el objetivo.

Con independencia de sus efectos sobre la presión arterial sistémica, los distintos grupos farmacológicos pueden ejercer acciones distintas sobre la hemodinamia glomerular. Aunque prevalece la importancia de reducir la presión arterial al valor objetivo, distintas estrategias farmacológicas pueden afectar de manera distinta al FGe o a la proteinuria.

- Los antagonistas del SRAA producen una vasodilatación más potente de la arteriola eferente, reduciendo más acusadamente la presión intraglomerular. Al ser el aumento de dicha presión glomerular un mecanismo de deterioro renal, estos fármacos se muestran de particular utilidad. Son más eficaces que otros grupos cuanto mayor sea el grado de proteinuria³⁰. Se consideran de elección para ERC con hipertensión y proteinuria (> 300 mg/g)^{1,3,26}. Sin embargo, debido a su comentado mecanismo de acción, pueden provocar reducciones agudas o subagudas del FGe e hiperpotasemia. Si la reducción del FGe no es mayor del 30% en 4 meses y el potasio sérico no es $> 5,5$ mEq/l, no es preciso interrumpirlos³¹.
- Los diuréticos reducen el volumen extracelular, aumentado habitualmente en los pacientes con ERC, y constituyen una combinación antihipertensiva sinérgica con los antagonistas del SRAA. Son la asociación de primer escalón recomendada por la mayoría de guías^{1,26}. La elección del tipo de diurético depende de la función renal y la cantidad de expansión de volumen. Las tiazidas no son eficaces en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m². En estos casos, y en los casos con edema importante, deben utilizarse diuréticos de asa. Los diuréticos conservadores de potasio deben ser utilizados con mucha precaución en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m² y en los tratados con antagonistas del SRAA u otros fármacos que puedan conllevar riesgo de hiperpotasemia como, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos.
- Antagonistas del calcio: a pesar de que en la ERC tradicionalmente han quedado situados tras los antagonistas del SRAA y los diuréticos, en parte por la menor capacidad antiproteinúrica que los CA dihidropiridínicos clásicos presentan en comparación a los primeros debido a su acción dilatadora más im-

portante de la arteriola aferente, diversas observaciones indican que su papel podría ser de mayor importancia. En primer lugar, las diferencias con los antagonistas del SRAA, incluso en nefropatías proteinúricas, se minimizan si se normaliza la presión arterial sistémica²⁹. En segundo lugar, los CA no dihidropiridínicos, y algunos nuevos dihidropiridínicos, modifican la hemodinamia glomerular de manera parecida a los antagonistas del SRAA y son, por tanto, más antiproteinúricos. Y finalmente, en análisis retrospectivos de estudios realizados en grandes poblaciones hipertensas sin proteinuria importante pero con un porcentaje considerable de disfunción renal se indica que los CA dihidropiridínicos podrían ser superiores a los diuréticos, e incluso a los mismos antagonistas del SRAA en cuanto a preservación de la función renal³².

- Bloqueadores beta, alfa y otros antihipertensivos son susceptibles de utilizarse en combinación con los anteriores para alcanzar el objetivo de presión arterial.

Las observaciones referentes al bloqueo múltiple del SRAA y a los inhibidores de la renina realizadas en el apartado de diabetes tienen igual aplicación en la ERC. En referencia al bloqueo múltiple, el riesgo que conlleva de reducción del filtrado glomerular obliga a una máxima precaución si se utiliza en pacientes con ERC.

El abordaje terapéutico y los objetivos de control del paciente con ERC e hipertensión arterial se resumen en la tabla I.

Cabe recordar que en ciertas circunstancias se recomienda el control por un especialista en nefrología: insuficiencia renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o progresiva ($> 30\%$ en 4 meses) o proteinuria $> 500\text{-}1.000 \text{ mg/g}$ a pesar de un correcto tratamiento antihipertensivo²⁶.

Bibliografía

1. Gorostidi M, Marin R. Tratamiento de la hipertensión arterial en enfermos con insuficiencia renal. Estadios 2 y 3 de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2004;24 Suppl 6:91-100.
2. ADA standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
3. 2007 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*. 2007;25:1105-87.
4. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens*. 2002;20:1461-4.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
6. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:645-52.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al, 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;370:829-40.
8. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317:703-13.
9. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AWK, Lam KSL. Diabetes Prevalence and Therapeutic Target Achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med*. 2009;122:443-53.
10. Goday A, De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J. Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2: Estudio TranSTAR. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:446-50.
11. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.

12. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
13. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. for the Irbesartan in patients with type-2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke W, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al, for the RENAAL Study Group. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
16. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:2592-7.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
18. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1982;4:966-72.
19. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*. 2005;45:880-6.
20. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
21. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148:30-48.
22. Oparil, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370:221-9.
23. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358:2433-46.

24. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 Suppl 1:S1-266.
25. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología.* 2006;26:658-65.
26. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43 Suppl 1: S1-290.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, et al; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244-52.
28. Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens.* 1999;1:141-7.
29. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3027-37.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al; AIPRD Study Group. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:1131-40.
31. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000;160:685-93.
32. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;42:67-75.