

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL EN LA DIABETES TIPO 2: IMPORTANCIA DE LA SELECCIÓN TERAPEUTICA

TREATMENT OF HYPERTENSION IN TYPE 2 DIABETES: IMPORTANCE OF THERAPEUTIC SELECTION

Carlos A. Feldstein, Antonio O. Olivieri, Ximena Manglano

Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clinicas José de San Martín, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires

ABSTRACT

BACKGROUND: Type 2 diabetes and essential hypertension are the most common causes of end-stage renal disease in Argentina. Over 887 organ transplantations performed in the year 2004, 577 were kidney transplants. In urban and rural populations hypertension was more prevalent in type 2 diabetics, in particular systolic hypertension.

Outcome studies are used to measure clinically meaningful primary end points, such as mortality and cardiovascular morbidity. Our current knowledge of the effects of antihypertensive agents on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes has been achieved from subgroups included in large-scale studies.

SCOPE: The present study, based on a search of MEDLINE literature in the period 1990-2005, revised major randomised studies with the purpose of finding out which are the most advisable therapeutic strategies against this morbid association. The majority of patients require 2 to 4 antihypertensive medications to achieve BP levels that correlate with diminished progression of target organ damages. Despite the advantages of renin-angiotensin system inhibitors the initial choice of medications should be based on the evidences of target organ damages. In those patients without any evidence of complications, the primary goal seems to be achieving their BP to <130/80 mm Hg beyond the differences

among antihypertensive drugs classes, while in those with target organ damage evidences maintain BP <120/75 mm Hg.

Keywords: hypertension, type 2 diabetes, therapeutic selection

RESUMEN

ANTECEDENTES: La hipertensión y la diabetes son las causas más comunes de insuficiencia renal terminal en Argentina. Sobre 887 trasplantes de órganos efectuados en el año 2004, correspondieron 577 a trasplantes renales. En poblaciones urbanas y rurales argentinas la hipertensión tiene una prevalencia más alta en diabéticos, siendo el tipo más frecuente la hipertensión sistólica.

Los estudios sobre la evolución se utilizan para estimar los puntos finales altamente significativos desde la perspectiva clínica. Nuestros conocimientos actuales sobre los efectos del tratamiento de la hipertensión en la diabetes tipo 2 se fundan en los resultados obtenidos en estudios longitudinales randomizados.

AMBITO: El presente trabajo, basado sobre una búsqueda en el periodo 1990-2005 de la literatura MEDLINE, revisa los estudios randomizados con el objetivo de determinar cuáles son las mejores estrategias terapéuticas en esta asociación mórbida. La mayoría de los pacientes requieren dos a cuatro drogas

antihipertensivas para enlentecer la progresión de daño de órganos nobles. La elección inicial de las drogas a utilizar debería fundarse sobre la presencia o no de complicaciones en órganos blanco. En aquellos pacientes sin evidencias de complicaciones, el objetivo primario es alcanzar niveles de PA <130/80 mm Hg, mas allá de las diferencias que existen entre las distintas clases de fármacos, mientras que en aquellos con afectaciones de órgano blanco se requiere mantener la PA en <120/75 mm Hg.

Palabras Claves: hipertensión arterial, diabetes tipo 2, selección terapéutica

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es aproximadamente dos veces más frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos, afectando a más del 60% de los pacientes con DM tipo 2.(1) La mayoría de estos pacientes tienen sobrepeso-obesidad y en ellos la HTA tiene mayor incidencia que en los obesos no diabéticos.(2) En Argentina no se hallaron diferencias entre zonas urbanas (3) y rurales (4) en la prevalencia de HTA en la DM, que es mas elevada que en la población general. En un estudio efectuado en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires el 30 % de los diabéticos tipo 2, tenían antecedentes de HTA previos al diagnóstico de la DM, la HTA constituyó el factor de riesgo cardiovascular mas frecuente y la hipertensión sistólica aislada fue la mas prevalente.(5) La etiopatogenia de la HTA difiere en los dos grandes tipos de DM. Así, en la DM tipo 1 hay una estrecha relación entre HTA y nefropatía diabética y, la prevalencia de HTA en los pacientes sin nefropatía es similar a la hallada en la población no diabética.(6) En cambio, en la DM tipo 2 la HTA se asocia con sobrepeso-obesidad e insulino-resistencia y, aproximadamente en el 50% la HTA aparece antes de que se detectara microalbuminuria u otros signos de nefropatía. (7) Por otra parte, en la HTA esencial hay mayor prevalencia de DM e intolerancia a la glucosa. (8). Cuanto mas elevada sea la presión sistólica (PAS), la

nefropatía diabética se desarrolla mas agresivamente.(9) Las complicaciones más importantes de la asociación mórbida DM tipo 2-HTA aparecen a nivel macrovascular (enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférico) y microvascular (retinopatía, nefropatía o neuropatía). (9) En el estudio del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires los hipertensos esenciales con DM tipo 2 mostraron mayor incidencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que los normotensos diabéticos.(5) La retinopatía diabética tuvo mayor prevalencia y severidad en los diabéticos con HTA que en los diabéticos normotensos (5). El riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) es 3,7 veces mayor en diabéticos con microalbuminuria respecto a los que no la presentan. En presencia de microalbuminuria se duplica el riesgo de padecer IAM, accidente cerebrovascular (ACV) (10), mortalidad de origen cardiovascular (11) y por otras causas (12). La prevalencia mundial de la enfermedad renal terminal está aumentando de manera alarmante. La causa más frecuente de insuficiencia renal crónica (IRC) terminal es la diabetes mellitus (17,5%) seguida de la hipertensión y otras nefropatías vasculares. (13) En Argentina en el año 2003 las estadísticas del Ministerio de Salud indican una mortalidad total por DM de 9148 sobre 278.997 defunciones por causas definidas. (14) Sobre 887 trasplantes de órganos efectuados en el año 2004 correspondieron 577 a trasplantes renales y 9 a trasplantes de riñón y páncreas. Para no llegar a esta situación de riesgos y costos elevados es necesario combatir agresivamente los factores principales que conducen a la falla renal terminal como la hiperglucemia y la HTA. Hay consenso en que la protección renal en la DM tipo 2 debe ser iniciada en forma muy precoz, aún antes que la microalbuminuria esté presente. El objetivo del presente trabajo, basado en la búsqueda en el periodo 1990-2005 de literatura MEDLINE, es la revisión de lo que hemos aprendido de los estudios randomizados sobre el armamentarium y las estrategias terapéuticas para la asociación mórbida DM-HTA hasta el final del 2004.

RECOMENDACIONES Y ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

El JNC 7 (15), la European Society of Hypertension, la World Health Organization/International Society of Hypertension (16) y la American Diabetic Association (17) recomiendan que la PA debe ser reducida y mantenida en $< 130/80$ mm Hg en los diabéticos hipertensos. Si junto con la HTA hay proteinuria o una reducción del filtrado glomerular se recomienda alcanzar y mantener la PA en $< 120/75$ mm Hg. Como puede apreciarse, los niveles recomendados de PA son inferiores que en hipertensos no diabéticos. (15,16) Los diabéticos con PA mas baja tienen mejor pronóstico. (18)

Cambios en el Estilo de Vida: en todos los pacientes con DM e HTA es imprescindible optimizar el control de la hiperglucemia y la dislipemia, promover el abandono del tabaquismo, combatir el sedentarismo y el sobrepeso-obesidad. La mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son sensibles a la sal y en los que tienen HTA el flujo plasmático renal disminuye cuando el consumo de sal es elevado. Se recomienda reducir el consumo diario de sodio a 2.300 mg o sea, 6 g de sal (19), la adopción de dietas ricas en potasio y calcio similares a las del Dietary Approaches to Stop Hypertension (20), la realización de actividad física aeróbica moderada a intensa, la moderación en el consumo de bebidas alcohólicas y la supresión del tabaquismo. Esas medidas reducen la PA, aumentan la eficacia del tratamiento farmacológico antihipertensivo y disminuyen el riesgo cardiovascular.

Tratamiento Farmacológico

El Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) el estudio randomizado que incluyó mayor número de hipertensos de > 55 años, que tuvieron al menos otro factor de riesgo de cardiopatía coronaria, mostró que los diuréticos tiazídicos resultaron mas efectivos para prevenir especialmente la insuficiencia cardiaca durante el tratamiento de la hipertension en comparación con los calcioantagonistas (CA) y los inhibidores de enzima convertidora (IECA). (21) Del total de

31.512 hipertensos, 13.101 pacientes eran diabéticos. Después de un seguimiento promedio de 4,9 años, los eventos que se fijaron como puntos finales primarios (cardiopatía coronaria fatal e infarto de miocardio no fatal) no fueron significativamente diferentes entre los grupos tratados con diurético (11.5%), calcioantagonista (11.3%), o IECA (11.4%). Sin embargo, la clortalidona indujo mayor número de diabetes mellitus de novo, especialmente en aquellos que al ser incluidos no tenían síndrome metabólico. Pero, los grupos tratados con amlodipina y con lisinopril tuvieron mayor incidencia de insuficiencia cardiaca comparados con el que recibió clortalidona (con amlodipina, riesgo relativo -RR- 1.39, 95% intervalo de confianza [CI] 1.22-1.59) ó con lisinopril (RR 1.15, 95% CI 1.00-1.32). Un resultado sorprendente fue que el grupo tratado con lisinopril tuvo mayor incidencia de ACV (RR 1.15, 95% CI 1.02-1.30), y enfermedades cardiovasculares combinadas (RR 1.10, 95% CI 1.05-1.16). Mas del 60% de los pacientes requirió 2 o mas drogas para lograr un adecuado control de la PA. Hubo diferencias entre los 3 grupos de tratamiento en la PAS alcanzada (la PAS final fue 2 mm Hg mas alta en el grupo con lisinopril y 8 mm Hg mas elevada en los tratados con amlodipina, en comparación con clortalidona). Sin embargo, en el grupo tratado con clortalidona la DM de novo ocurrió mas frecuentemente (11.6%) que en los que recibieron amlodipina (9.8%) o lisinopril (8.1%). Aun así, y como la clortalidona redujo las complicaciones de la HTA mas que los otros dos antihipertensivos, los investigadores del ALLHAT sugirieron que los diuréticos son agentes antihipertensivos de primera elección en los diabéticos con HTA. (22)

La importancia que tiene per se la reducción adecuada de la PA con las distintas clases de drogas antihipertensivas fue también comprobada en el estudio Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE), que comparó ese bloqueante de los receptores AT1 de la angiotensina II (BRA) con un CA (amlodipina). (23) En el VALUE, la PA alcanzada fue significativamente menor en el grupo tratado con amlodipina. En un

análisis post hoc que se efectuó para ajustar esas diferencias en la PA alcanzada entre los dos grupos, la incidencia de accidentes cardiovasculares y ACV fue similar.(23-25) Esos resultados sugieren que el beneficio de alcanzar un adecuado control de la PA en 6 meses son mas importantes que las sutiles diferencias observadas en los efectos metabólicos entre las drogas utilizadas.

IECA: la mayoría de los estudios realizados respaldan el empleo de esta clase de antihipertensivos en los diabéticos tipo 2 desde el inicio del tratamiento, aun sin HTA, y en presencia o no de microalbuminuria.(26-28) Los IECA disminuyen la microalbuminuria por diversos mecanismos, sin alterar el metabolismo hidrogenocarbonado ni lipídico: a) reducen la presión intraglomerular por dilatación predominante de las arteriolas eferentes, b) disminuyen la PA sistémica y, c) retardan el engrosamiento de la membrana basal de los capilares glomerulares y la declinación del filtrado glomerular. En el Captopril Prevention Project (CAPPP) se distribuyeron randomizadamente 572 diabéticos hipertensos ya sea a captopril o a diuréticos/beta-bloqueantes. Captopril redujo la incidencia de ACV y de nefropatía diabética. El grupo tratado con captopril mostró una significativa reducción en los accidentes que constituyeron los puntos finales primarios (RR .59, $P = .018$) y en la mortalidad total (RR .54, $P = .034$).(28) En el estudio ABCD, 470 diabéticos hipertensos fueron asignados aleatoriamente ya sea a nisoldipina o enalapril.(29) Aunque no hubo diferencias en la incidencia de insuficiencia cardíaca, ACV ni en la mortalidad cardiovascular total, se comprobó una mayor incidencia de infarto de miocardio en el grupo tratado con nisoldipina (RR 7.0, 95% CI, 2.3-21.4).

El Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) asignó 380 diabéticos hipertensos ya sea a fosinopril o amlodipina.(30) Luego de un seguimiento de 3,5 años, los pacientes que recibieron fosinopril tuvieron un riesgo menor de evolución combinada al infarto agudo de miocardio, ACV, o de angina de pecho que requirió internación que el grupo tratado con el

calcioantagonista (14/189 vs. 27/191; RR .49, 95% CI .26-.95). La administración de 10 mg diarios de enalapril a pacientes normotensos con DM tipo 2 y nefropatía redujo el deterioro de la función renal y la microalbuminuria. (31) En el HOPE, ramipril disminuyó la incidencia de muerte por IAM o ACV y la necesidad de diálisis en un 24% de los pacientes.(32) También, la incidencia de nefropatía descendió un 17%.(32) La administración de ramipril en diabéticos hipertensos disminuyó la morbimortalidad por causa cardiovascular más de lo que podría atribuirse a la mera reducción de la PA. (33)

BRA: el Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) randomizó 1.715 hipertensos con nefropatía diabética a irbesartan, amlodipina, o a placebo.(34) El BRA redujo los puntos finales fijados (duplicación de la creatinina sérica, insuficiencia renal crónica terminal, y muerte) en 20% comparado con placebo ($P = .02$) y en 23% comparado con amlodipina ($P = .0006$). Pero, no hubo diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares en los tres grupos tratados.(34) El estudio Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) asignó randomizadamente 1.513 pacientes con nefropatía diabética a losartan o a placebo.(35) El punto primario final (la duplicación de la creatinina sérica, la insuficiencia renal crónica terminal, o muerte) se redujo en 16% en el grupo que recibió losartan ($P = .02$). Estos dos estudios muestran que los BRA poseen un efecto protector renal en diabéticos hipertensos con nefropatía previa. Dichos BRAs redujeron el riesgo de decremento en la función renal en 50% y retardaron la evolución de la disfunción renal establecida a la insuficiencia renal terminal. Los estudios clínicos con irbesartan y losartan demostraron sus efectos protectores sobre el glomérulo renal. Los BRAs redujeron el riesgo de decremento en la función renal en 50% así como la evolución de la disfunción renal establecida a la insuficiencia renal terminal.

El estudio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)

incluyó 9.193 pacientes con HTA e hipertrofia ventricular izquierda que fueron randomizados a losartan o atenolol. (36) Hubo una marcada reducción en el grupo que recibió losartan (RR .87, 95% CI .63-.89, $P = .001$) de los eventos primarios finales (muerte, infarto de miocardio, o ACV (RR .87, 95% CI .77-.98, $P = .021$). Durante el estudio se diagnosticó DM de reciente comienzo en 6% de los pacientes que recibieron losartan y en 8% de los que recibieron atenolol ($P = .001$), sugiriendo que el BRA posee un efecto favorable sobre la insulino-resistencia. (37) Cuando se analizó solamente lo que ocurrió con los 1.195 diabéticos, los beneficios de losartan parecieron mas remarcables, con una reducción significativa no solo en los puntos primarios finales (RR .76, 95%CI .58-.98, $P = .031$), sino también en la mortalidad cardiovascular (RR .63, 95% CI .42-.95, $P = .028$) y en la mortalidad total (RR .61, 95% CI .45-.84, $P = .002$). (38) Pero, en esa población diabética tratada con losartan no hubo disminución significativa en la incidencia de ACV (RR .79, 95% CI .55-1.14, $P = .204$). La PAS alcanzada con losartan fue inferior a la obtenida con atenolol en el total de pacientes (1,1 mm Hg) y en los diabéticos (2 mm Hg). Un meta-análisis del efecto de los BRA en los diabéticos hipertensos en comparación con los otros antihipertensivos mostró que aquellos disminuyen la incidencia de nefropatía y de insuficiencia renal terminal pero no reducen la mortalidad total o la morbimortalidad cardiovascular. (39) Esta misma conclusión que involucra a los antihipertensivos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA y BRA) se infiere del metanálisis de los resultados del VALUE y el ALLHAT. (40) Aún cuando hay pocos estudios que hayan comparado la eficacia reno-protectora de los IECA y los BRA, un estudio comparativo a 5 años entre enalapril y telmisartan en 250 pacientes con DM tipo 2 y afectación renal leve no mostró diferencias significativas entre los efectos de ambas drogas que retrasan la progresión a la falla renal terminal. (41) En una comparación de dos meta-análisis de estudios clínicos investigando el efecto de los inhibidores

del sistema renina-angiotensina, en forma similar tanto con IECA como con BRA reducen la aparición de diabetes tipo 2 de novo tanto en pacientes con hipertensión arterial como en aquellos con insuficiencia cardiaca (42) Tanto los IECA como los BRA pueden producir hiperkalemia, sobre todo en los diabéticos con una falla en la función renal en la que ya existe una reducción en la excreción del potasio.

Diuréticos: la hidroclorotiacida en dosis de 12.5 - 25 mg/día es un fármaco efectivo para reducir la PA. Sus efectos adversos mas frecuentes incluyen dislipidemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipokalemia, e hipomagnesemia. Los resultados de los estudios ALLHAT y LIFE apoyan firmemente que uno de los fármacos necesarios para alcanzar el objetivo apropiado del tratamiento de la HTA en la DM debe ser un diurético en dosis reducidas. (22, 36)

CA: los dihidropiridínicos pueden aumentar la proteinuria por su acción relajante de las arteriolas aferentes del glomérulo, fenómeno que provoca un incremento de la presión intraglomerular. (43-45) Por ese motivo, en presencia de proteinuria no sería apropiado el empleo de los dihidropiridínicos como monoterapia y tendrían que asociarse con IECA o BRA. Los no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamil) disminuyen la proteinuria, por lo que aun en presencia de proteinuria pueden ser utilizados en los diabéticos hipertensos. (46,47) La efectividad de los dihidropiridínicos en diabéticos hipertensos se puso en evidencia en el Hypertension Optimal Treatment (HOT) study en que se administró felodipina a todos los pacientes, adicionando otras clases de antihipertensivos e incrementando las dosis en cuatro etapas, para alcanzar los niveles de PAD buscados. Se efectuaron comparaciones entre el grupo en que se estableció como objetivo la reducción de la PAD a < 90 mmHg y los dos grupos en que el propósito fue disminuir la PAD a niveles mas bajos (< 85 y < 80 mmHg). Los beneficios mas importantes de la mayor reducción de la PAD se observaron en los diabéticos hipertensos (RR 0,53 para accidentes cardiovasculares,

y 0,67 para muerte de origen cardiovascular). (48)

b-bloqueantes: estas drogas demostraron reducir la morbimortalidad cardiovascular, pero como tienen efectos adversos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos plasmáticos, enmascarando además los síntomas de hipoglucemia en el paciente con HTA y DM, no serían recomendables como fármacos de primera línea en esta asociación mórbida. En un estudio de 12.550 hipertensos no diabéticos conducido durante 6 años los b-bloqueantes aumentaron los riesgos de desarrollo de DM. (49) El Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 (STOP-Hypertension 2) incluyó 719 diabéticos con HTA, asignándolos randomizadamente a tres grupos: b-bloqueantes/diuréticos, IECA y CA. (50) No hallando diferencias en la mortalidad cardiovascular total entre los grupos asignados a diferentes clases de drogas. Algunos estudios comprobaron que el empleo de b-bloqueantes en la HTA de la DM resulta beneficioso. (51) Así, en el UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) los 758 pacientes randomizados a un estricto control de la PA que fueron asignados ya sea a atenolol o a captopril. (26) No se comprobó diferencias entre ambos grupos en la incidencia de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ACV, en ninguno de los puntos finales en la evolución de la diabetes, daño microvascular, o mortalidad total. Esto sugiere que un b-bloqueante y un IECA son igualmente efectivos para la protección de órganos blanco en esta asociación mórbida. Asimismo, el nebivolol, un b-bloqueante selectivo con propiedades vasodilatadoras por aumento de la producción de óxido nítrico, tiene un moderado efecto reductor sobre los niveles glucémicos en pacientes con HTA y DM. (52) En los diabéticos hipertensos que tienen insuficiencia cardíaca asociada ha quedado demostrada la eficacia del carvedilol, que además incrementa la sensibilidad a la insulina. (53) Los b-bloqueantes son de elección en pacientes con HTA y DM que padecen angor, hayan tenido un IAM reciente y como agentes de prevención secundaria de un segundo IAM.

Un tema que tiene cierta relevancia es cómo afectan las distintas clases de antihipertensivos la función sexual en el hombre. Hay evidencias que sugieren que la HTA puede también asociarse con falla en la función sexual masculina ya de por sí afectada por la DM. Asimismo, los b-bloqueantes y los diuréticos pueden tener el potencial de incrementar la disfunción sexual, mientras que los IECA y los CA serían neutrales respecto a esta condición. Los BRA no parecen afectar o aun producen una mejoría en la función sexual. (54)

Combinación de fármacos antihipertensivos: en la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 e HTA es necesario asociar dos a cuatro fármacos antihipertensivos de diferentes clases para lograr la reducción adecuada de la PA. Sobre este particular, la National Kidney Foundation recomienda usar un IECA asociado a un diurético tiazídico si la creatinina sérica es $<1,8$ mg / dl y la PA $>150/100$ mmHg, pero si la creatinina es $>1,8$ mg/dl, se debe iniciar el tratamiento con un IECA y un diurético de asa. (54) En el estudio PREMIER que incluyó 481 diabéticos hipertensos, se utilizó la asociación perindopril e indapamida observándose una reducción significativamente más importante de la albuminuria (42% versus 27%) y de la PA que empleando enalapril como monodroga. (56) El estudio CALM mostró los beneficios de la asociación de lisinopril y candesartan sobre la utilización de cada droga por separado en pacientes portadores de DM tipo 2, HTA y microalbuminuria. (57)

CONCLUSIONES

La mayoría de los estudios que han comparado la eficacia de distintas clases de drogas antihipertensivas han mostrado solo mínimas diferencias entre ellas respecto a su eficacia. Las evidencias surgidas de esos estudios sugieren que los diuréticos tiazídicos, b-bloqueantes, IECA, BRA, y CA reducen los eventos clínicos. En los diabéticos tipo 2- hipertensos la elección de la clase de droga

antihipertensiva debería efectuarse sobre la base de la presencia o no de complicaciones y por ende, la necesidad de proteger ese sistema u órgano blanco. Una aprensión que debería abandonarse es aquella que pesa sobre los diuréticos tiacídicos, cuya eficacia como potentes antihipertensivos ha sido probada y por ende, tienen que ser parte de la mayoría de los regímenes medicamentosos en los diabéticos hipertensos.

En aquellos pacientes con cardiopatía coronaria debería incluirse un b-bloqueante o un CA. (58-60) En particular, aquellos que tuvieron un infarto agudo de miocardio tienen que recibir un b-bloqueante, pues se han demostrado fehacientemente sus beneficios en la prevención de nuevos accidentes cardiovasculares.(61) En los que tienen disfunción o insuficiencia cardíaca, debería instituirse el tratamiento inicialmente con diurético y, un IECA o un BRA y, una vez sin edemas un b-bloqueante.(62,63) Si hay historia de accidente isquémico transitorio o de ACV, se prefiere un diurético o un CA.(64,65) Cuando el objetivo es la renoprotección mas aun si hay microalbuminuria, aunque no halla elevación de las cifras tensionales, los antihipertensivos mas adecuados para prevenir la progresión a la insuficiencia renal terminal son los BRAs y los IECAs.(66) El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, usando IECA y/ o BRA, posee efectos beneficiosos sobre la rigidez arterial que parecen ser independientes de sus efectos antihipertensivos. Estos fármacos han mostrado su eficacia también para el tratamiento de la hipertensión sistólica. (67) Una de las principales conclusiones del presente trabajo es que la elección adecuada del tratamiento antihipertensivo debería basarse en el cuadro clínico del paciente. Se incrementará la dosis de los agentes antihipertensivos, si es preciso hasta alcanzar los niveles terapéuticos máximos tolerados, en forma mas gradual en ancianos y, efectuando las asociaciones mas convenientes para alcanzar los objetivos buscados, manteniendo la PA en < 130/80 mm Hg en aquellos sin daño de órgano blanco y buen control de la DM, mientras que en aquellos con

complicaciones renales, cerebrovasculares o cardiovasculares manteniendo la PA en < 120/75 mm Hg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care*; 1988,11:821-7.
2. Burlando G, Sánchez RA, Ramos FH, Mogensen CE, Zanchetti A., on behalf of the Latin American Experts Group. Latin American Consensus on diabetes mellitus and hypertension. *J. Hypertens* 2004, 22: 2229-41.
3. Gagliardino J, Olivera E, Barragan H, Hernandez R. Diabetes mellitus and hypertension, clinical and epidemiological aspects in the population of La Plata. *Medicina (Buenos Aires)*; 1995, 55: 421-30.
4. Sereyday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loreda L, Braguinsky J, Cobenas C, et al, Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab*; 2004,30:335-9.
5. Feldstein CA, Arpa A. La hipertensión arterial como factor de riesgo en las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus. *Rev Clin Española*; 1992, 190: 243-8.
6. Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in diabetes study (HDS): I. 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 - 17.
7. Stas SN, El-Atat FA, Sowers JR. Pathogenesis of hypertension in diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*; 2004, 5: 221-5.
8. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol*; 2005, 42 (Suppl 1): S17-25.
9. Ritz E: Hypertension in diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Am Heart J*; 1993,19:1514-9.
10. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria

and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*; 2001, 286: 421-6.

11. Norgaard K, Rasmussen E, Jensen T, Giese J, Feldt-Rasmussen B. Nature of elevated blood pressure in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Essential hypertension. Am.J.Hypertens*; 1993, 6: 830-6.

12. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*; 2000, 160, 1093-100.

13. Farreras Valentí P, Rozman C. *Medicina Interna*, Elsevier Madrid, 2004, p 882. 11ª ed.

14. Ministerio de Salud Pública de la República Argentina. Dirección de Estadística e Información de Salud-Anuario 2003. ISSN 1668-9054.

15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*; 2003, 289:2560-72.

16. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*; 2003, 21:1983-92.

17. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*; 2003, 26:S80-S82.

18. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*; 2000, 321: 412-9.

19. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review): *Diabetes Care*; 2002, 25: 134-47.

20. Svetkey LP, Simons-Morton DG, Proschan MA, Sacks FM, Conlin PR, Harsha D, et al. Effect of the dietary approaches to stop hypertension and reduced sodium intake on blood pressure control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*; 2004, 6:373-81.

21. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*; 2005, 165:1401-9.

22. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, 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, 165:936-46.

23. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, Hansson L, Henis M, Ekman S et al; VALUE Trial Group. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE Trial. *Blood Press*; 2001, 10:83-91.

24. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*; 2004, 363:2022-31.

25. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*; 2004, 363:2049-51.

26. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*; 1998, 317: 713-20.

27. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A. et al. Effect of ACE inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet*; 1999,353:611-6.
28. Niskanen L, Hedner T, Hasson L, Lanke J, Niklason A. CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker based treatment regime: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*; 2001,24:2091-6.
29. 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 noninsulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*; 1998,338:645-52.
30. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G., et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomised Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*; 1998,21:597-603.
31. Ravid M, Brosch D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*; 1998, 128:982-8.
32. 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 substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet*; 2000, 355: 253- 9.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*; 2000, 342:145-53.
34. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JC, Rouleau JL., et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*; 2003, 138:542-9.
35. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*; 2001, 345:861-9.
36. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*; 2002,359:1004-10.
37. Moser M. Results of ALLHAT. Is this the final answer regarding initial anti-hypertensive drug therapy? *Arch Intern Med*; 2003,163:1269-73.
38. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*; 2002,359:995-1003.
39. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med*; 2004, 21:18-25.
40. Marshall SM. Inhibition of the renin-angiotensin system: added value in reducing cardiovascular and renal risk? *Diabet Med*; 2004, 21:1-3.
41. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jerwell J, et al: Angiotensin-Receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*; 2004, 351: 1952-61.
42. Scheen AJ. Similar reduction in new cases of type 2 diabetes with angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor: comparison of meta-analyses of prospective randomised trials. *Rev Med Liege*; 2005, 60: 424-8

43. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*; 2000, 356:366-72.
44. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or coamilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension*; 2003,41:431-6.
45. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet*; 2000, 356:359-65.
46. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled ONset Verapamil Investigation of Cardiovascular End points (CONVINCE) trial. *JAMA*; 2003,289:2073-82.
47. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*; 2003,290:2805-16.
48. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers?. *J Hypertens*; 2003, 21(4):797-804.
49. Gress TW, Neito FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med*; 2000, 342:905-12.
50. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer F, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens*; 2000,18:1671-5.
51. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens*; 2001,14: 310 S-S6.
52. Agrawal R, Lichtental A, Milbredt C. Nebivolol, a selective beta-blocker with vasodilating properties, exhibits positive effects on glucose metabolism in hypertensive patients with diabetes. *Am J Hypertens*; 2001, 14 (Suppl1): A 103.
53. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*; 1996, 94:2807-16.
54. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs*; 2005, 65:773-86.
55. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*; 2000, 36:646-61.
56. Mogensen CE, Viberti GC, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al. Effect of low-dose perindopril / indapamide on albuminuria in type 2 diabetes. The PREMIER study. *Hypertension*; 2003, 41: 1063-71
57. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*; 2000, 321: 1440-458.- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake

DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*; 2000,102:1503-10.

59. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*; 2001,103:1721-6.

60. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomised controlled trial. *JAMA*; 2004, 292:2217-26.

61. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*; 1999, 318:1730-7.

62. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the

development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*; 1992, 372:685-91.

63. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*; 1999, 353:2001-6.

64. Messerli FH, Grossman E, Lever AF. Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes? *Arch Intern Med*; 2003,163:2557-60.

65. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*; 2003, 362:1527-35.

66. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 2001, 345:910-2.

67. Stergiou GS. Angiotensin receptor blockade in the challenging era of systolic hypertension. *J Hum Hypertens*; 2004,18:837-47.