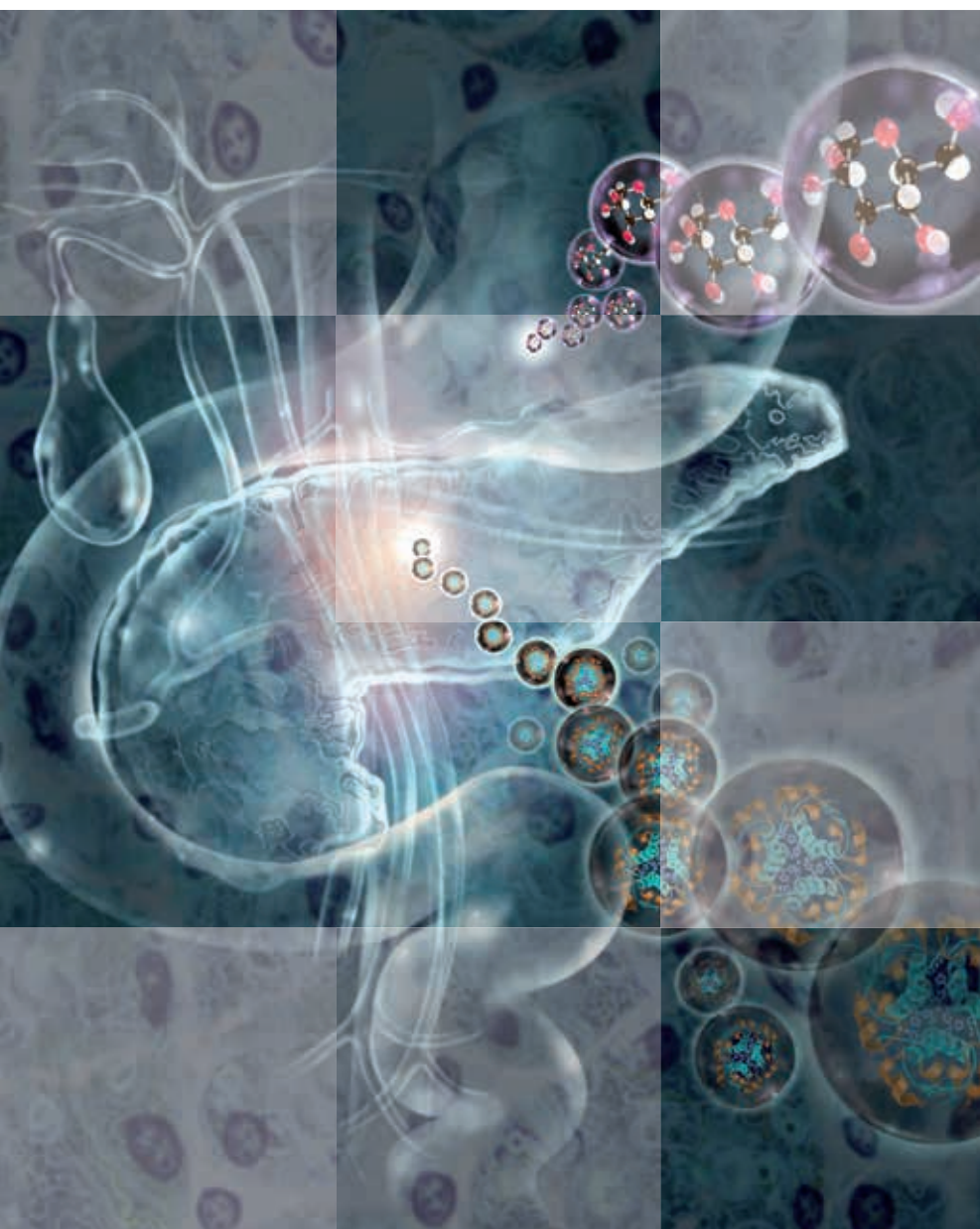


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



El tratamiento de la HTA en la persona con diabetes tipo 2

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

José Antonio Gimeno Orna

Pedro Armario

Fernando Malo García

Antoni Dalfó Baqué

Juan Antonio Arroyo Díaz



SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
José Manuel Millaruelo Trillo

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
www.euromedice.net

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2016: De los autores.
© Copyright de la edición 2016: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como imagen general de la temática tratada en esta publicación, la ilustración de la portada muestra que la insulina es producida por las células de los islotes en el páncreas y actúa al unísono con la glucosa para regular la energía en las células del cuerpo.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

- Repercusión de la hipertensión en el paciente con diabetes mellitus tipo 2: lesiones de órgano diana** 2
José Antonio Gimeno Orna
- El primer fármaco antihipertensivo en un paciente con diabetes** 5
Pedro Armario
- Las combinaciones de antihipertensivos más útiles en un paciente con diabetes mellitus tipo 2** 8
Fernando Malo García
- Estrategias terapéuticas de la hipertensión arterial en la persona con diabetes mellitus tipo 2** 12
Antoni Dalfó Baqué
- Hipertensión arterial resistente en el paciente diabético** 17
Juan Antonio Arroyo Díaz

Repercusión de la hipertensión en el paciente con diabetes mellitus tipo 2: lesiones de órgano diana

José Antonio Gimeno Orna

FEA Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo (FR) bien definido de aparición de eventos cardiovasculares totales. El metaanálisis del PSC¹ (con datos de 61 estudios prospectivos que incluyeron entre los años 1950 y 1990 a un millón de personas en prevención primaria) demostró que, entre las edades de 40 y 70 años, un incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) o de 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) aproximadamente duplicaba el riesgo de mortalidad cardiovascular y que el efecto era más marcado sobre enfermedad cerebrovascular (ACV) que sobre enfermedad coronaria. En el programa CALIBER², el cual incluyó a 1,25 millones de pacientes coetáneos sin evento cardiovascular prevalente, la *hazard ratio* (HR) de eventos cardiovasculares, ajustada para edad y sexo, fue de 1,26 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,25-1,28) para un aumento de 20 mmHg de PAS y de 1,23 (IC del 95 %: 1,21-1,24) para un incremento de 10 mmHg de PAD. Las HR se debilitaban a medida que avanzaba la edad.

Un aspecto importante es el umbral a partir del cual se eleva el riesgo. En el análisis del PSC¹ el incremento de riesgo era progresivo a partir de cifras de presión arterial (PA) de 115/75 mmHg. En el programa CALIBER² el 20 % de los pacientes llevaba tratamiento hipotensor, y se encontró que el menor riesgo cardiovascular se producía en pacientes con PAS de 90-115 mmHg y PAD de 60-75 mmHg, sin efecto en J excepto para mortalidad cardiovascular en mayores de 80 años.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La HTA y la diabetes mellitus (DM) tipo 2 frecuentemente se asocian: los pacientes con HTA tienen más riesgo

de desarrollar DM y viceversa. El nexo causal puede ser la resistencia a la acción de la insulina. En esta situación, la hiperinsulinemia resultante es capaz de afectar a la regulación de la PA por varios mecanismos: activación preferente de la vía de la MAPK frente a la PI3-K (lo que se traduce en producción elevada de endotelina y defecto de óxido nítrico), aumento de reabsorción de sodio y agua en la parte distal de la nefrona y activación del sistema simpático. Además, la propia hiperglucemia puede activar el sistema renina-angiotensina renal³.

INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Brownlee⁴ formuló una hipótesis que permitía unificar las complicaciones micro y macrovasculares de la DM. Aunque puede considerarse que el factor iniciador de las complicaciones es la hiperglucemia, la HTA actuaría como un factor acelerador de estas. Por ello, en los pacientes con DM que además tienen HTA, hay mayor prevalencia de retinopatía, nefropatía, enfermedad coronaria y ACV³.

En el estudio UKPDS⁵ se estratificaron los pacientes en dependencia de su cifra media de hemoglobina glucosilada y PAS (tabla 1). La interacción entre ambos FR fue significativa para las complicaciones microvasculares (lo que sugería que el efecto perjudicial de la HTA es más marcado en pacientes con mejor control glucémico), pero no para las macrovasculares (lo que hace pensar que en este caso el efecto del control glucémico y del control de la PA son aditivos). La importancia de realizar un tratamiento combinado viene reflejada en los datos del estudio ADVANCE⁶: los pacientes aleatorizados a tratamiento intensivo simultáneo de glucemia y PA, frente a aquellos asignados a tratamiento convencional de ambos FR, tenían menor tasa de mortalidad (HR: 0,82; IC del 95 %: 0,68-0,99).

Tabla 1. Tasas/1000 pacientes-año (ajustadas para raza, edad, sexo y duración de la diabetes) de complicaciones crónicas en el UKPDS en dependencia de las cifras de presión arterial (mmHg) y HbA_{1c} (%). Se presenta el riesgo relativo de la categoría de HbA_{1c} ≥ 8 % y PAS ≥ 150 mmHg frente a la categoría de HbA_{1c} < 6 % y PAS < 130 mmHg (todos, p < 0,05)

	HbA _{1c} < 6 % PAS < 130 mmHg	HbA _{1c} < 6 % PAS ≥ 150 mmHg	HbA _{1c} ≥ 8 % PAS < 130 mmHg	HbA _{1c} ≥ 8 % PAS ≥ 150 mmHg	Riesgo relativo
Cualquier complicación de la diabetes	24	56	67	120	5,2
Muerte relacionada con la diabetes	7	15	16	40	6,7
Mortalidad total	13	27	22	46	4,1
Infarto de miocardio	10	21	21	38	4,1
Enfermedad cerebrovascular	1	6	4	12	12,8
Enfermedad microvascular	3	11	26	46	16,3

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PAS: presión arterial sistólica.

EFICACIA DE LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

El metaanálisis de Bangalore et al.⁷ intentó evaluar la eficacia de un intenso control de la PA en pacientes con DM tipo 2 incluyendo estudios en los que la PAS alcanzada en el grupo intensivo debía ser ≤ 135 mmHg y en el grupo convencional ≤ 140 mmHg. En los 37 736 pacientes revisados no hubo diferencia significativa entre los grupos en la aparición de enfermedad coronaria, pero sí en la de ACV, especialmente cuando la PAS fue < 130 mmHg (HR = 0,53; IC del 95 %: 0,38-0,75). Es de destacar que una PAS < 130 mmHg mostró mayor incidencia de efectos secundarios y una tendencia hacia un incremento de mortalidad cardiovascular (HR = 1,11; IC del 95 %: 0,82-1,52). La estrategia de conseguir una PA cuanto más baja mejor solo fue eficaz para prevenir ACV (reducción del riesgo de un 3 % por cada 1 mmHg de descenso de PAS).

La necesidad del tratamiento individualizado se ha visto reforzada por la publicación del metaanálisis de Emdin et al.⁸, con la recopilación de datos de más de 100 000 pacientes, que demuestra que la obtención de una PAS < 130 mmHg puede ser beneficiosa para prevenir ACV e incrementos de la excreción de albúmina urinaria (tabla 2).

CONCLUSIONES

La presencia de HTA es frecuente en el paciente con DM tipo 2 e incrementa el riesgo de complicaciones crónicas micro y macrovasculares. El tratamiento simultáneo de ambos FR puede mejorar el pronóstico de los pacientes.

Tabla 2. Asociación de 10 mmHg de descenso de PAS y riesgo de eventos micro y macrovasculares estratificado por PAS alcanzada en el grupo activo de cada ensayo en el metaanálisis de Emdin et al.⁸. Se incluyeron 43 ensayos y 100 354 participantes con diabetes mellitus tipo 2

EVENTO	Estrato (mmHg)	PAS alcanzada (mmHg)	HR	IC del 95 %	p interacción
Mortalidad total	≥ 130	138	0,75	0,65-0,86	0,001
	< 130	123	1,06	0,90-1,25	
Enfermedad cardiovascular	≥ 130	138	0,74	0,64-0,85	0,002
	< 130	123	0,96	0,88-1,05	
Enfermedad coronaria	≥ 130	138	0,70	0,58-0,83	0,004
	< 130	123	0,97	0,85-1,10	
Enfermedad cerebrovascular	≥ 130	138	0,76	0,64-0,90	0,69
	< 130	121	0,72	0,57-0,90	
Insuficiencia cardíaca	≥ 130	138	0,75	0,59-0,95	0,07
	< 130	121	1,00	0,81-1,23	
Insuficiencia renal	≥ 130	139	0,74	0,52-1,06	0,16
	< 130	119	1,01	0,78-1,32	
Retinopatía diabética	≥ 130	137	0,84	0,70-1,01	0,59
	< 130	120	0,90	0,75-1,08	
Albuminuria	≥ 130	137	0,71	0,64-0,79	0,002
	< 130	122	0,86	0,81-0,90	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica.

Por ello, con grado de evidencia A, es necesario tratar la HTA del paciente con DM tipo 2 para prevenir la enfermedad macro⁹ y microvascular¹⁰ (retinopatía y nefropatía).

BIBLIOGRAFÍA

1. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodríguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
3. Ferrannini E, Cushman W. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
5. Stratton IM, Cull CA, Adler AL, Matthews DR, Neil HAW, Holman RR. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.
6. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2068-74.
7. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose. *Circulation* 2011;123:2799-810.
8. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
9. American Diabetes Association. Cardiovascular disease risk management. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S60-71.
10. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S72-S80.

El primer fármaco antihipertensivo en un paciente con diabetes

Pedro Armario

Área de Atención Integrada de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral. Universitat de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) conlleva un aumento del riesgo cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo convencionales¹. Un metaanálisis de 102 estudios prospectivos² ha demostrado que la DM eleva unas dos veces el exceso de riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (subtipos principales) y muertes atribuidas a causas vasculares, independientemente de otros factores de riesgo convencionales, respecto a los normotensos. La hipertensión arterial (HTA) es más común en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, tanto en los pacientes con DM tipo 1 (DM1) como en los pacientes con DM tipo 2 (DM2), aunque las razones de esta mayor prevalencia es distinta en ambos tipos de DM. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado de forma consistente que el exceso de HTA en los pacientes con DM disminuye con la edad, es mayor en mujeres que en hombres y tiende a desaparecer en pacientes ancianos mayores de 70 años. Estos hallazgos se podrían atribuir a dos hechos: por un lado, a que algunos pacientes con HTA y DM (especialmente los varones) habrían fallecido por enfermedad cardiovascular y, por otro lado, a que un comienzo tardío de la DM es un indicador de menor riesgo³. La HTA está presente en más del 50 % de los pacientes con DM y contribuye significativamente tanto a la enfermedad microvascular como a la macrovascular. El riesgo de eventos cardiovasculares es cuatro veces mayor en los pacientes con ambos tipos de DM y HTA, en comparación con los controles³.

EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PACIENTES DIABÉTICOS

La elevación de la presión arterial (PA) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica. Un gran número de ensayos clínicos ha demostrado los beneficios de la reducción de la

PA para prevenir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y estos son directamente proporcionales a los niveles de PA obtenidos^{4,5}. Existe una cierta controversia sobre qué cifras de PA se han de obtener mediante tratamiento antihipertensivo. La guía para el manejo de la HTA de 2013 de la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)⁶ recomienda una PA sistólica < 140 mmHg y una PA diastólica < 85 mmHg. Emdin et al.⁷ han evidenciado en un reciente metaanálisis de 40 ensayos clínicos con 100 354 participantes diabéticos que, entre los sujetos con una PA basal de 140 mmHg o mayor, cada 10 mmHg de descenso de la PA sistólica se asoció a una reducción del riesgo relativo (RR) de mortalidad, RR: 0,87 (intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,78–0,95); de eventos cardiovasculares, RR: 0,89 (IC del 95 %: 0,83–0,95); y enfermedad coronaria, RR: 0,88 (IC del 95 %: 0,80–0,98); así como otros beneficios sobre la albuminuria y la retinopatía. A pesar de ello, la PA está mal controlada en la mayoría de los países. Hay varios factores que se han asociado con un mal control, algunos de los cuales implican las características de los propios pacientes, como los factores socioeconómicos o estilos de vida inadecuados, pero otros factores son atribuibles a inercia terapéutica o esquemas terapéuticos inadecuados, ligados a la comorbilidad asociada o a la propia entidad, como en la HTA resistente (tabla 1), la cual tiene una prevalencia mayor en pacientes diabéticos^{8–10}.

La HTA en los pacientes diabéticos es con frecuencia de difícil control, por lo que suele requerir combinación de al menos dos o tres antihipertensivos, tal como recomiendan las guías. La guía de la ESH/ESC para el manejo de la HTA¹⁰ señala que, debido a la mayor eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para reducir la excreción urinaria de albúmina, sería razonable el uso de estos fármacos (inhibidores de la enzima convertora de angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA II], pero no los dos en combinación), solos o frecuentemente asociados, u otros grupos antihipertensivos de primera línea, como los diuréticos tiazídicos o

Tabla 1. Factores asociados a la hipertensión arterial de difícil control

- **Asociados al paciente:**
 - Mala adherencia a los cambios de estilo de vida
 - Mala adherencia a la medicación
- **Asociados al médico o estructura sanitaria:**
 - Inercia terapéutica
 - Problemas estructurales
- **Asociados al esquema terapéutico:**
 - Falta de utilización de esquemas terapéuticos óptimos
 - Coste de la medicación
 - Efectos adversos
- **Asociados a la enfermedad:**
 - Hipertensión de difícil control por su comorbilidad asociada
 - Hipertensión resistente

*thiazide-like*¹¹ (o diuréticos de asa en pacientes con reducción del filtrado glomerular por debajo de 30–40 ml/min) o bien los antagonistas del calcio.

El beneficio de los inhibidores del SRAA va más allá de la reducción de la PA, ya que produce también mejoras en la resistencia en la insulina, la inflamación, el estrés oxidativo y la función vascular. Los diuréticos tiazídicos o *thiazide-like* han sido y son fármacos de primera línea en el tratamiento de la HTA, y aunque su uso puede producir mayor resistencia a la insulina y otros efectos metabólicos (debido a una estimulación del SRAA y del sistema nervioso simpático), estos efectos son dependientes de la dosis y se ven atenuados cuando se usan de forma combinada con inhibidores del SRAA¹.

Existe una fuerte evidencia de que los inhibidores del SRAA son la primera línea terapéutica en los pacientes con HTA y DM que desarrollan microalbuminuria, aunque la evidencia para la prevención o el retraso del desarrollo de microalbuminuria (en DM1 o DM2) es menos clara. En los estudios BENEDICT¹² y ROADMAP¹³ se objetivó que en pacientes con DM, HTA y normoalbuminuria (< 30 mg/g de creatinina) el bloqueo del SRAA con un IECA (en el primer estudio) o con un ARA II (en el segundo) retrasaba el comienzo de la microalbuminuria (30–300 mg/g), pero, por otro lado, el estudio DIRECT¹⁴ no consiguió dicho objetivo.

Asimismo, en un metaanálisis¹⁵ de 72 333 pacientes que no presentaban DM basal, el uso de los IECA o ARA II redujo el riesgo de DM2 en un 27 y un 23 %, respectivamen-

te. Estos resultados se han visto confirmados en otros estudios prospectivos, aunque no en todos¹⁶.

La nefropatía diabética ocurre tanto en la DM1 como en la DM2, y el desarrollo de microalbuminuria o de proteinuria franca es el marcador de progresión de esta, como posterior desarrollo de reducción del filtrado glomerular. Los efectos beneficiosos del tratamiento con IECA o ARA II parecen ser independientes del estadio clínico de la nefropatía diabética, aunque queda por demostrar que un inicio precoz del tratamiento produzca una reducción del riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica terminal. No obstante, ello requeriría un tamaño de la muestra muy grande y un seguimiento muy largo, por lo que los efectos probados en marcadores subrogados (como son la microalbuminuria o proteinuria) serían suficientes para la utilización de estos fármacos como primera línea en los sujetos diabéticos con HTA, al menos en los que presentan albuminuria. Actualmente se están desarrollando nuevas técnicas genómicas, proteómicas y metabolómicas que quizá ayuden a identificar al subgrupo de pacientes que más podría beneficiarse de estos fármacos. En estos momentos está en marcha el proyecto European PRIORITY¹⁷, con el objetivo de identificar de una forma precoz a los pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones diabéticas y poder aplicar así tratamientos preventivos. Existen otras aproximaciones terapéuticas más allá del bloque del SRAA que podrían tener beneficios en la progresión de la nefropatía diabética que se escapan a esta revisión, pero que han sido recientemente revisadas por Fernández-Fernández et al.¹⁷.

PUNTOS CLAVE

- La elevación de la PA es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica.
- Un metaanálisis de 40 ensayos clínicos en pacientes diabéticos ha evidenciado que, en los sujetos con una PA sistólica basal superior o igual a 140 mmHg, cada 10 mmHg de descenso de la PA se asoció a una reducción del RR de eventos cardiovasculares y de mortalidad, así como a otros beneficios sobre la albuminuria y retinopatía.
- Existe una fuerte evidencia de que los inhibidores del SRAA son la primera línea terapéutica en los pacientes con HTA y DM que desarrollan microalbuminuria, aunque la evidencia para la prevención o retraso del desarrollo de microalbuminuria (en DM1 o DM2) es menos clara.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012;380:601-10.
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
3. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014;43:103-22.
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338b:b1665.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015 pii: S0140-6736(15)01225-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. [Epub ahead of print.]
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
7. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
8. Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. *J Hypertens* 2013;31(Suppl 1):S9-12.
9. Oliveras A, De la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28:213-7.
10. Armario P, Blanch P, Castellanos P, Hernández del Rey R, Jericó C, Rap O, et al. Resistant hypertension in diabetes mellitus. *J Endocrinol Diab* 2015;2:1-5.
11. Olde Engnerink RH, Frenkel WJ, Van den Bogaard B, Brester LM, Vogt L, Van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality. Systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.
12. Ruggenti P, Perna A, Ganeca M, Ene-Iordache B, Remuzzi G; BENEDICT Study Grup. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3472-81.
13. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
14. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11-20.
15. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe Jr. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-6.
16. Roscioni SS, Lambers HJ, De Zeeuw D. The effects of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:77-87.
17. Fernández-Fernández B, Ortiz A, Gómez-Guerrero C, Egido J. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy-beyond the RAS. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:325-46.

Las combinaciones de antihipertensivos más útiles en un paciente con diabetes mellitus tipo 2

Fernando Malo García

Médico de familia. Centro de Salud de Ares. Área Sanitaria de Ferrol. La Coruña

Puesto que alrededor del 39 % de los pacientes de nuevo diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son ya hipertensos en ese momento (de los cuales aproximadamente la mitad no presenta alteración de la secreción renal de albúmina)¹, que la asociación de DM2 e hipertensión arterial (HTA) multiplica la progresión de enfermedad renal, de retinopatía y de neuropatía diabéticas por cinco o seis veces² y que multiplica el riesgo cardiovascular (CV) del hipertenso por dos a cuatro veces más³, estamos obligados a tratar a estos pacientes con la mayor intensidad posible.

La realidad del tratamiento antihipertensivo de los diabéticos tipo 2 en nuestro país es que solo el 26,1 % de ellos recibe monoterapia farmacológica, y el resto (73,9 %) recibe dos, tres, cuatro o más fármacos para lograr o mantener las cifras de presión arterial (PA) en objetivos (tabla 1).

Tabla 1. Tipos de terapias antihipertensivas y sus grados de control⁴

Terapia	Total de pacientes	Buen control	Mal control
MONOTerapia	26 %	27,6 %	23,9 %
DOBLE terapia	45,5 %	45,1 %	46,0 %
TRIPLE terapia	21,4 %	27,0 %	30,1 %
CUATRO o más	7 %	-	-

Nuestro tratamiento, además de lograr el objetivo de PA establecido, debe mejorar los factores de riesgo CV o, cuando menos, no agravarlos. Esto quiere decir que debemos individualizar el uso de antihipertensivos en función de las comorbilidades que tienen o que, previsiblemente, tendrán nuestros pacientes con DM2⁵.

Tanto inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), betabloqueantes (BB), diuréticos tiazídicos o de asa o ahorradores de K⁺, bloqueadores de los canales del calcio (CA) y algún otro de acción central son eficaces en el

descenso de la PA, por lo que debemos aprovechar sus características para combinarlos buscando nuestro objetivo (tabla 2).

Tabla 2. Antihipertensivos más frecuentemente utilizados (adaptada de la guía clínica de hipertensión arterial. Fisterra.com)⁶

IECA	Captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, ramipril y benazepril
ARA II	Irbesartán, olmesartán, valsartán, telmisartán, candesartán y losartán
Bloqueadores adrenérgicos	
Alfa	Doxazosina
Beta:	
Cardioselectivos	Atenolol, bisoprolol y metoprolol
No cardioselectivos	Propranolol
Alfa-beta	Carvedilol, labetalol
Antagonistas del calcio	
Dihidropiridínicos	Amlodipino, felodipino, lercanidipino, manidipino, nifedipino y nitrendipino
No dihidropiridínicos	Diltiazem y verapamilo
Diuréticos	
Tiazídicos	Clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida
De asa	Furosemida y torasemida
Ahorradores de K ⁺	Espironolactona y amilorida
Simpaticolíticos de acción central	Clonidina y metildopa

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

DOBLE TERAPIA

La combinación de fármacos es más recomendable que la elevación de dosis del fármaco inicial, puesto que se

consigue un descenso mayor y más rápido de la PA y se evita la aparición de efectos secundarios que, frecuentemente, están en relación con la dosis.

De acuerdo con los resultados de algunos estudios de que disponemos en los que se comparan eficacia y efectos sobre eventos CV con una cohorte importante de pacientes con DM2 (6946 pacientes), la reducción de eventos CV fue significativamente mayor en el grupo de IECA + CA (benazepril + amlodipino) que en el de IECA + tiazida en baja dosis (benazepril + hidroclorotiazida)^{7,8}. En ello nos apoyamos para aconsejar la combinación de IECA + CA como primera opción (tabla 3).

Tabla 3. Combinación de antihipertensivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con riesgo cardiovascular muy alto (adaptada de la guía clínica de hipertensión arterial. Fistera.com)⁶

Recomendable	-IECA + diurético tiazídico/de asa - ARA II + diurético tiazídico/de asa - IECA + CA - ARA II + antagonista del calcio - CA hidropiridínico + diurético tiazídico - CA hidropiridínico + diurético tiazídico
Aceptable	- Diurético tiazídico + betabloqueante - Diurético tiazídico + diurético ahorrador de K ⁺
Menor eficacia	- IECA + betabloqueante - ARA II + betabloqueante - Agentes de acción central + betabloqueante
No recomendable	- IECA + ARA II - IECA/ARA II + diurético ahorrador de K ⁺ - CA no dihidropiridínico + betabloqueante

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CA: bloqueador de los canales del calcio IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Ante la disyuntiva de elegir ARA II o IECA, hay discordancia entre unos estudios y otros; no obstante, un metaanálisis publicado en 2013 que incluye a diabéticos y no diabéticos encuentra que IECA y ARA II reducen mortalidad y eventos CV en cifras similares^{9,10}, tanto en pacientes con DM2 como sin DM2.

Considerando la similitud entre IECA y ARA II, también es válida la asociación ARA II + CA.

La combinación de IECA con diuréticos tiazídicos en dosis bajas supone una reducción o prevención de algunas complicaciones metabólicas asociadas a la terapia diurética como hipopotasemia, hiperlipidemia e hiperuricemia^{11,12}, y resulta ser muy eficaz. Hay que considerar, sin embargo, la función renal, de tal modo que las cifras del filtrado glomerular nos van a indicar el tipo de diurético que se ha de emplear. Si el filtrado glomerular es mayor de 30 ml/min añadiremos una tiazida y si es menor de 30 ml/min añadiremos un diurético de asa.

Debemos descartar la asociación de IECA y ARA II porque no mejora los beneficios en enfermedad CV y aumenta los efectos adversos (hiperpotasemia o progresión de enfermedad renal terminal)¹³.

La combinación de IECA o ARA-II con BB no tiene efectos antihipertensivos complementarios, pero en pacientes con DM2 que han sufrido un infarto de miocardio o tienen insuficiencia cardíaca está indicada como prevención secundaria, puesto que ha demostrado una reducción de mortalidad^{14,15}. El BB de elección es carvedilol, porque aumenta la sensibilidad a la insulina (~ 9 %) y la progresión de la albuminuria es menor, en ambos casos con respecto a metoprolol¹⁶.

Tanto los diuréticos tiazídicos como los BB tienen efectos metabólicos no deseables, y cuando se administran en combinación, se acrecientan dichos efectos adversos, por lo que debemos evitar esta combinación en pacientes con síndrome metabólico y cuando hay alto riesgo de incidencia de diabetes. La asociación sí puede ser adecuada en combinación con más fármacos en pacientes con enfermedad CV^{13,14}.

Otro tipo de antihipertensivos como los diuréticos ahorradores de K⁺, los alfabloqueantes adrenérgicos periféricos y los agentes centrales pueden ser útiles en las terapias combinadas¹⁷.

Los diuréticos ahorradores de K⁺ pueden conllevar riesgo de hiperpotasemia *per se* y, combinados con IECA/ARA II, aumentan el riesgo, por lo que no es una combinación aconsejable; así como tampoco lo es la de CA no dihidropiridínico + BB, debido a su acción bradicardizante.

TRIPLE TERAPIA

Como se aprecia en la tabla 1, más del 20 % de los pacientes con DM2 + HTA necesita un tercer fármaco en busca del objetivo de PA.

La combinación de un diurético tiazídico + IECA/ARA II + CA es la combinación más razonable de tres fármacos, aunque pueden incluirse antihipertensivos de otras clases, como los $\beta\beta$ y alfabloqueantes, en algunas circunstancias clínicas^{13,17,18} (doxazosina en prostáticos, por ejemplo), como hemos comentado anteriormente.

Todavía tendremos pacientes que precisen un cuarto fármaco antihipertensivo, por lo que procederemos añadiendo alguno perteneciente a los grupos terapéuticos restantes y atendiendo, por supuesto, a los efectos secundarios y contraindicaciones en relación con la situación clínica del paciente.

Una consideración aparte merecen los estudios de cronoterapia de la HTA que ponen de relieve que *la media de descanso* (período de sueño nocturno) *de la PA sistólica es el predictor más significativo de eventos CV*, en comparación con la PA clínica convencional y las medias de actividad de 24 horas derivadas de la monitorización ambulatoria de la PA^{18,19}.

Hasta en un 17 % se redujo el riesgo CV por cada 5 mmHg de reducción de la media de descanso de la PA sis-

tólica, con independencia de los cambios en la PA clínica o en la media de actividad calculada a partir de la monitorización ambulatoria PA. En concordancia con estos datos, se ha comprobado que la toma de la medicación antihipertensiva al acostarse redujo en mayor medida la media de descanso de la PA sistólica, lo cual tiene una trascendencia clínica muy importante y es muy fácil de llevar a cabo²⁰.

La modificación cronoterapéutica de la administración de medicamentos antihipertensivos utilizados en combinación, con la toma de al menos uno de los antihipertensivos al acostarse (si no todos), en comparación con la toma convencional de todo el tratamiento por la mañana, ha demostrado que disminuye la morbimortalidad CV²¹.

PUNTOS CLAVE

- Solo una tercera parte de los pacientes con DM2 hipertensos alcanza objetivos terapéuticos de PA, ya sea con monoterapia o con terapia combinada.
- La toma de antihipertensivos al acostarse reduce eventos CV de pacientes con DM2 hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2006. *Arq Bras Cardiol* 2007;89.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
4. Barquilla García A, Llisterri Caro JL, Prieto Díaz MA, Alonso Moreno FJ, García Matarín L, Galgo Nafría A, et al. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria: Estudio PRESCAP-Diabetes 2010. *Semergen* 2015;41:13-23.
5. Bakris GL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. In *UpToDate*, Waltham, MA; 2015 Disponible en: URL: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitussource=search_result&search=treatment+of+hypertensionin+patients+with+diabetes+mellitus&selectedTitle=3%7E150. Último acceso: 20 de enero de 2016.
6. Grupo de Trabajo sobre Hipertensión Arterial de la Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria. Hipertensión arterial. Barcelona: Fisterra.com; 2014. Disponible en : <http://www.fisterra.com.mergullador.sergas.es:2048/guias-clinicas/hipertension-arterial/> (último acceso: 20 de enero de 2016).
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359(23):2417-28.
8. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.
9. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(2):131-42.
10. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. 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(19):2560-72.
12. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983;5:III132.
 13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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* 31;2013:1281-357.
 14. De la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2008;131(3):104-16.
 15. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002003.
 16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2227-36.
 17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, 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(5):507-20.
 18. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Portaluppi F, Fernández JR. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens* 2014;28(10):567-74.
 19. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013;30(1-2):280-314.
 20. Moyá A, Crespo JJ, Ayala DE, Ríos MT, Pousa L, Callejas PA, et al. Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Chronobiol Int* 2013;30:116-31.
 21. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.

Estrategias terapéuticas de la hipertensión arterial en la persona con diabetes mellitus tipo 2

Antoni Dalfó Baqué

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico asistencial. Centro de Atención Primaria Gòtic. Barcelona

Las estrategias terapéuticas en el abordaje de la hipertensión arterial (HTA) en el paciente diabético deben comprender tanto las pertinentes modificaciones del estilo de vida (MEV) como el posible tratamiento farmacológico, con la finalidad de conseguir una adecuada reducción de las cifras de presión arterial (PA).

Está claro que el objetivo primario en el manejo de la HTA es maximizar la reducción de la morbimortalidad y no empeorar la calidad de vida del paciente. La indicación de unas cifras objetivo de PA se recomiendan y se han recomendado como herramientas operativas útiles y de referencia en distintas guías de práctica clínica.

La guía de la European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology¹ aconsejaba valores inferiores a 140/85 mmHg. La revisión Cochrane², también de 2013, indica que la mejor evidencia disponible a partir de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) señala que las cifras óptimas deben ser inferiores a 140/90 mmHg. Esta revisión analizó tanto la PA sistólica como la PA diastólica, con hallazgos similares para ambas variables. Así, la pequeña reducción aislada en el accidente cerebrovascular que se asociaba a unos objetivos más bajos de PA sistólica debía sopesarse frente a una mayor presencia de adversos graves. Concluían los autores manifestando: «Por tanto, metas más bajas de PA que se recomiendan para diabéticos con HTA en muchas guías clínicas no son compatibles con la evidencia de los ECA».

Por último, en el año 2015, la American Diabetes Association (ADA) enfatizó que el objetivo terapéutico para la PA diastólica cambió hace pocos años de 80 a 90 mmHg para la mayoría de pacientes diabéticos ya que refleja mejor la evidencia disponible de los resultados de los ECA, si bien en determinadas situaciones podrían ser adecuadas unas cifras ligeramente inferiores³.

MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

Son de vital importancia y no deben olvidarse. Han demostrado su beneficio tanto en el descenso de la PA como en la necesidad de administrar menos fármacos antihipertensivos o menores dosis de estos.

Las principales incluyen:

- Moderación de la ingesta de sal.
- El aumento de la actividad física.
- La pérdida de peso, en caso de sobrepeso u obesidad.
- Moderación de la ingesta de alcohol.

Sal

La reducción de la ingesta de sal no deja de ser un tratamiento dietético para prevenir la HTA o bien conseguir en el paciente hipertenso la reducción de la PA.

En Estados Unidos se ha popularizado la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)⁴, que incluye la reducción de sodio y un ligero aumento de la ingesta de potasio.

Más práctico en nuestro medio es, sobre la base del tratamiento dietético del diabético, proceder a una reducción adicional de sodio que siempre deberá individualizarse. Grado de recomendación (GR) B.

La American Heart Association recomienda 1500 mg/día para las personas afroamericanas, hipertensas, diabéticas, afectas de enfermedad renal crónica y para los mayores de 51 años.

No obstante, algunos estudios^{5,6}, han justificado la precaución respecto a la restricción de sodio universal a 1500 mg en esta población. Para las personas diabéticas e hipertensas,

establecer un objetivo de la ingesta de sodio de 2300 mg/día debe considerarse más factible y siempre con una valoración individual del paciente.

En cualquier caso, si queremos lograr que el paciente se adhiera a esta recomendación, deberemos tener en cuenta la satisfacción respecto a no perder el sabor de los alimentos (y, por tanto, ofrecer alternativas a la sal aconsejando el uso de otras especias: orégano, perejil, limón, ajo, vinagre, etc.), la disponibilidad, el coste de los productos bajos en sodio (cabe recordar que muchos de ellos son productos elaborados y preparados) y, lógicamente, conseguir una nutrición adecuada⁷.

Actividad física

La evidencia apoya que a todos los individuos, incluyendo a aquellos con diabetes, se les debe animar a reducir el tiempo de sedentarismo, que no sea más de 90 minutos seguidos (GR B), y al mismo tiempo y en ausencia de contraindicaciones, a los adultos con diabetes mellitus tipo 2 se les debe animar a realizar ejercicio físico (preferiblemente aeróbico) al menos cuatro veces por semana (GR A) y de una duración aproximada de 45 minutos cada sesión.

El profesional sanitario evaluará a los pacientes y verá si hay contraindicación para determinados tipos de ejercicio o una predisposición para otras lesiones. Así, deberíamos tener extrema precaución o contraindicarlo en HTA no controlada, neuropatía autonómica y neuropatía periférica grave, historia de lesiones en el pie y en la retinopatía proliferativa inestable.

Si no existe contraindicación, se animará para la realización individual o colectiva. En este apartado de la educación sanitaria es fundamental, al ser protagonista, el papel de enfermería⁸.

Peso

La pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad es una tarea que, asimismo, redundará en un mejor control metabólico y una mayor reducción de la PA del paciente. Se recomienda la pérdida de, al menos, 4 kg de peso en los pacientes con un índice de masa corporal ≥ 27 kg/m², ya que podría ser la medida más efectiva en estas condiciones (GR A).

Es aconsejable en nuestro medio recomendar, junto con la realización de ejercicio, una dieta mediterránea (en este

caso hipocalórica), ya que su cumplimiento se relaciona claramente con una reducción de la mortalidad total y de la mortalidad cardiovascular⁹, una menor incidencia de HTA y un mayor control de la PA en los hipertensos¹⁰.

Aparte del peso, la medición del perímetro abdominal, correlacionado también con el pronóstico cardiovascular, puede ser de utilidad y estímulo para el paciente que debe perder peso.

Alcohol

La moderación en el consumo de alcohol debe aconsejarse entre los bebedores, ya que está bien documentada la relación entre HTA no controlada y el abuso de esta sustancia.

No puede aconsejarse sobrepasar las 2 unidades al día en el caso de los hombres, y 1 unidad al día en el caso de las mujeres (GR A).

Y, por supuesto, no existe ningún argumento que permita promover el consumo de alcohol en población no bebedora^{11,12}.

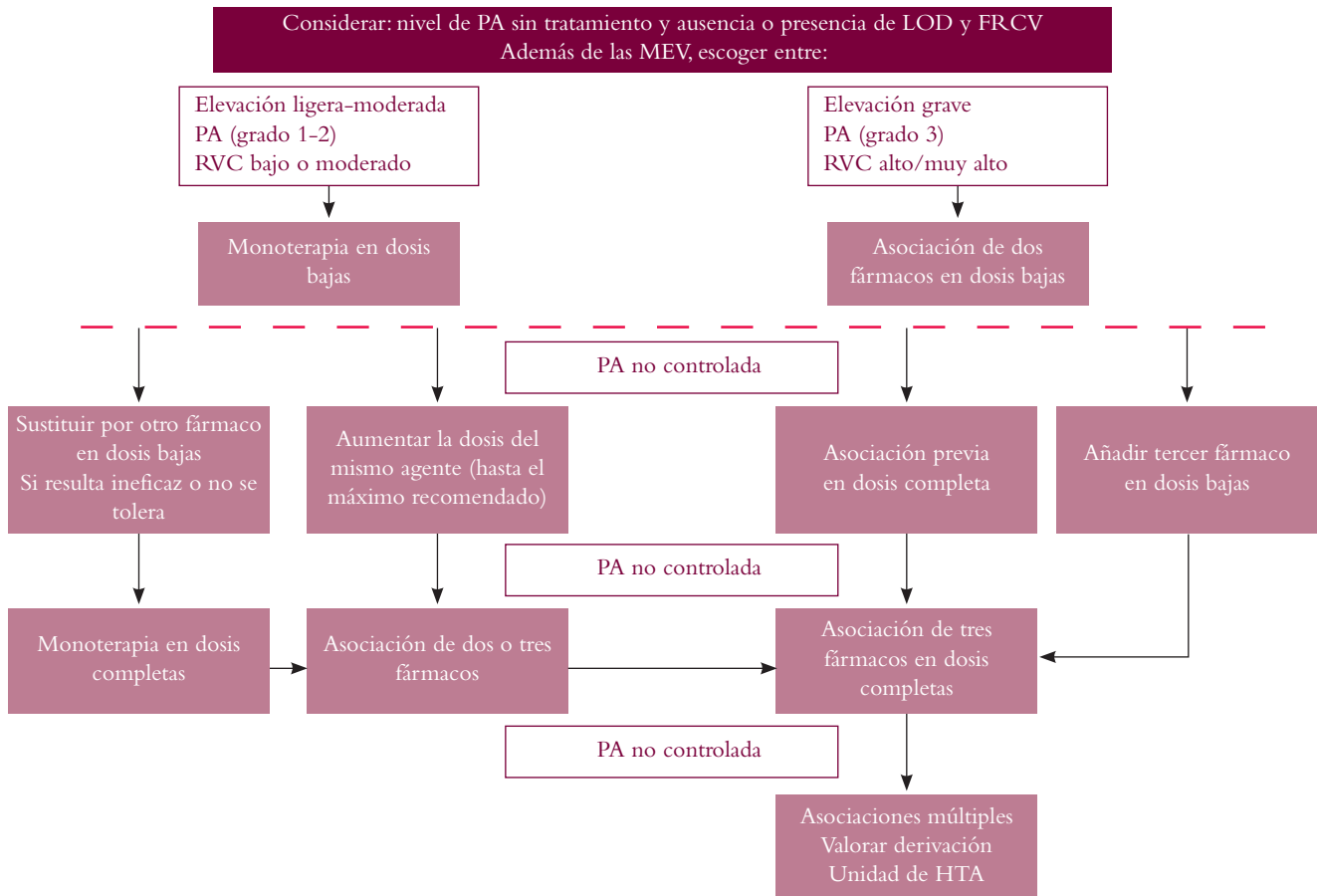
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Ante la falta de reducción óptima de las cifras de PA, o en ocasiones ya de forma inicial, se deberá proceder al tratamiento farmacológico.

Son distintas las consideraciones que deben efectuarse, y, de hecho, constituyen la base estratégica para conseguir el objetivo terapéutico:

- El inicio del tratamiento farmacológico no debe hacernos olvidar que las MEV deben proseguir, ya que potencian el efecto antihipertensivo y favorecen que podamos precisar menos fármacos¹³.
- La elección del tratamiento farmacológico deberá considerar las características del paciente, tanto respecto a la diabetes mellitus y la HTA como a la comorbilidad asociada y que pueda afectar a la evolución de los factores de riesgo (por ejemplo: obesidad).
- Dependiendo de las características farmacocinéticas o farmacodinámicas del tratamiento, no deberemos aguardar más de cuatro a ocho semanas para proceder a una reevaluación y modificación si procede, para no caer en la denominada inercia terapéutica.
- Así, en caso de no lograr una reducción de la PA, procederemos al aumento, sustitución o adición de otro fármaco (figura 1).

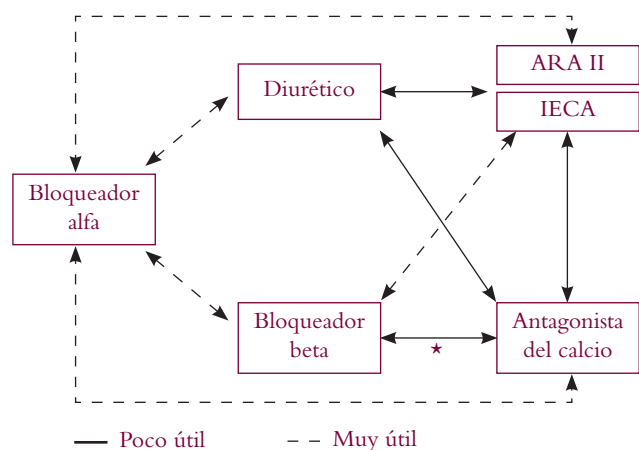
Figura 1. Actuación terapéutica en la hipertensión arterial (adaptada de la European Society of Hypertension/European Society of Cardiology)



FRCV: factor de riesgo cardiovascular; LOD: lesión de órgano diana; MEV: modificaciones del estilo de vida; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

- Debemos siempre valorar, en cada visita, el cumplimiento terapéutico. El incumplimiento, aunque ha descendido en nuestro país¹⁴, constituye la primera causa de fracaso terapéutico. Si este fuera el caso, deberíamos plantear al paciente esta posible situación, explicándole que es frecuente, así como el riesgo que este hecho conlleva. Debemos aplicar todas las tácticas de la entrevista motivacional y tratar de encontrar, conjuntamente con él, las soluciones más adecuadas.
- En el caso de que no haya respuesta hipotensora, hemos de valorar si los fármacos que utilizamos son de acción sinérgica (figura 2) y la no existencia de interacciones medicamentosas que puedan influir (sobre todo ingesta de antiinflamatorios no esteroideos).
- Si confirmamos el cumplimiento terapéutico (de las MEV y del tratamiento farmacológico, si es el caso), ante la adecuada sinergia de los fármacos (cuando estén con más de un antihipertensivo) y

Figura 2. Asociaciones racionales de antihipertensivos (adaptada de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària¹⁶)



* Dihidropiridinas, evitar verapamilo o diltiazem.

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina.

ante una falta de reducción de las cifras de PA en la consulta, deberemos confirmar que no nos encontremos ante un efecto de bata blanca. Estaría indicada entonces la medida ambulatoria de la PA, ya sea mediante automedida de la PA o monitorización ambulatoria de la PA, habitualmente durante 24 horas. La utilización de estas exploraciones complementarias puede favorecer, además, la sensibilización del paciente.

- En una parte importante de los hipertensos, y más en el caso de los diabéticos, es preciso administrar tres fármacos. Salvo contraindicación específica, deberemos considerar que se incluya un agente que actúe en el sistema renina-angiotensina, un bloqueante de los canales del calcio y un diurético tiazídico. Con el tratamiento antihipertensivo podremos alcanzar una PA por debajo de 140/90 mmHg en más del 80 % de los pacientes diabéticos e hipertensos¹⁵.

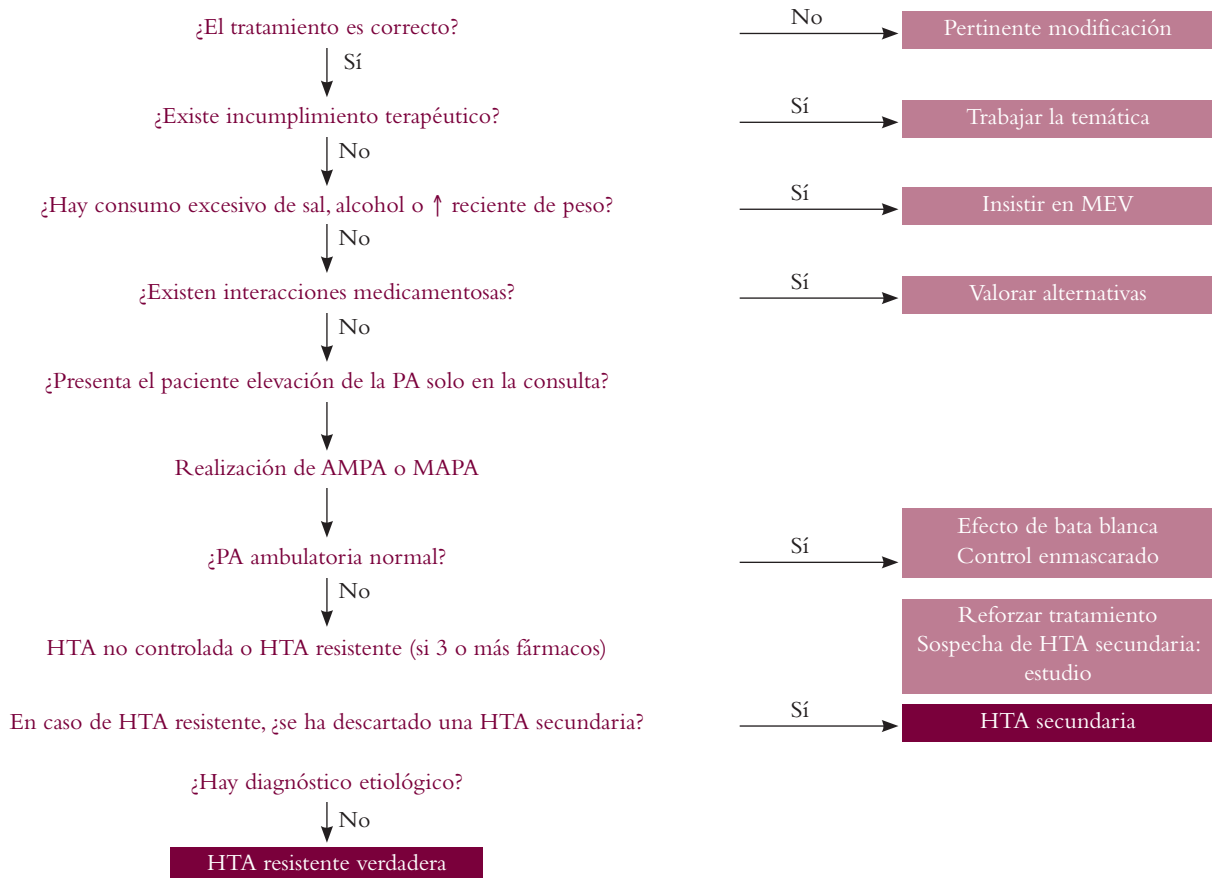
En la figura 3 se muestra un algoritmo de manejo ante la falta de control de la PA.

En definitiva, el abordaje integral del paciente diabético e hipertenso es la base para el adecuado control. De acuerdo con las necesidades, procederemos a las pertinentes MEV y tratamiento farmacológico.

PUNTOS CLAVE

- Una adecuada estrategia en las MEV debe tener en cuenta las características del paciente diabético e hipertenso, individualizarlas y marcar una priorización.
- Así, en personas con sobrepeso u obesidad, serían más indicadas las medidas dietéticas y el ejercicio, mientras que en personas de más de 51 años deberíamos hacer hincapié en la dieta hiposódica.
- Un adecuado seguimiento permitirá evaluar el cumplimiento, la obtención o no de resultados y la aplicación de las medidas correctoras más adecuadas.
- El trabajo en equipo es fundamental, así como hacer partícipe al paciente, en la medida de que sea posible, de las distintas decisiones.

Figura 3. Algoritmo de manejo diagnóstico y terapéutico del paciente hipertenso no controlado y de la hipertensión arterial resistente



AMPA: automedida de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; MEV: modificaciones del estilo de vida; PA: presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
2. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S49-93.
4. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:55-7.
5. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al.; FinnDiane Study Group. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:861-6.
6. Ekinçi EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:703-9.
7. Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. *Am J PrevMed* 2012;42:174-9.
8. Dalfó A, Gibert E, Vila MA, Sabartés T. Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial. ¿Es relevante el papel del personal de enfermería? *Aten Primaria* 2000;26:180-3.
9. Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
10. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysoshoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003;21:1483-9.
11. Organización Mundial de la Salud. Alcohol. Nota descriptiva n.º 349. Enero 2015. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/es (último acceso: 23 de febrero de 2016).
12. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Le Mont-sur-Lausanne, Switzerland: World Health Organization; 2011. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf (último acceso: 23 de febrero de 2016).
13. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279:839-46.
14. Espinosa García J, Martell Claros N, Llerena Ruiz A, Fernández Bergés Gurrea D. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. *Semergen* 2012;385:292-300.
15. Bakris JL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *UpToDate* (actualización 2015). Último acceso: 24 de enero de 2016.

Hipertensión arterial resistente en el paciente diabético

Juan Antonio Arroyo Díaz

Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es mucho más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general. Así, en la diabetes mellitus tipo 1 puede afectar hasta al 10-30 % de los pacientes y es un elemento clave en la aparición y progresión de la nefropatía diabética. En la diabetes mellitus tipo 2 puede afectar hasta al 60-80 % de los pacientes y es la responsable del 85 % del riesgo cardiovascular global de estos pacientes.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

La HTA resistente o refractaria se define como la persistencia de una presión arterial (PA) igual o superior a 140/90 mmHg a pesar del tratamiento concomitante con tres o más fármacos antihipertensivos de diferentes clases (uno de ellos diurético) en dosis máximas¹⁻³.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PSEUDORRESISTENTE Y SUS CAUSAS

Siempre, ante cualquier paciente con HTA resistente, tenemos que descartar la HTA pseudoresistente, que se define como la HTA resistente al tratamiento debido a otros factores, de los cuales los más importantes son:

- **Medición inadecuada de la PA:** para una correcta medición de la PA es importante que el paciente esté sentado y en silencio de 3-5 minutos, la utilización de un manguito adecuado que cubra todo el brazo, apoyar el brazo a la altura del corazón durante la medición y medir en ambos brazos.
- **Mala adherencia al tratamiento antihipertensivo:** se ha demostrado que un 35-50 % de los pacientes con HTA resistente tiene una mala adherencia al tratamiento^{4,5}.

- **Tratamiento antihipertensivo subóptimo:** en un estudio con 468 877 pacientes, se diagnosticó que, de ellos, 44 684 (9,5 %) tenían HTA resistente. Sin embargo, solo a 22 189 de ellos (aproximadamente el 50 %) se les había prescrito tratamiento antihipertensivo óptimo⁶.
- **Pobre adherencia a las medidas higiénico-dietéticas:** como la reducción de la ingesta de sal o la pérdida de peso, tan importante en los pacientes diabéticos.
- **HTA de bata blanca o HTA clínica aislada:** bastante frecuente en la práctica clínica habitual y que se define cuando se toma la PA alta en consulta y normal en domicilio. En cuatro estudios realizados con pacientes con HTA resistente se observó una prevalencia entre el 37 y el 44 % de HTA de bata blanca⁷⁻¹⁰. Estos pacientes tienen menos lesión de órgano diana y menos riesgo cardiovascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Cuando hablamos de HTA resistente en la población diabética, lo único que la diferencia de la HTA resistente en la población no diabética es que es cuatro o cinco veces más frecuente y de más difícil control, y esto se debe a una serie de características fisiopatológicas que presentan los pacientes diabéticos, entre las que podemos considerar^{11,12}:

- **Aumento de la sensibilidad a la sal y expansión del volumen plasmático:** esta se incrementa con la edad y con el exceso de peso (la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene sobrepeso u obesidad). Esta característica hace que el uso de diuréticos sea muy útil, y con frecuencia necesario, en el control de la PA del paciente diabético.

- **Aumento del tono simpático:** los diabéticos tienen un incremento de la actividad simpática asociado a la elevación de los niveles de insulina (resistencia a la insulina). Este incremento causa una mayor absorción de Na^+ en el riñón, lo que produce un aumento del volumen plasmático que contribuye a la HTA.
- **Ausencia del descenso nocturno de la PA:** la población diabética presenta con mayor frecuencia la pérdida del ritmo circadiano de la PA (patrón *non-dipper*). Se ha demostrado que este tipo de pacientes *non-dipper* tiene mayor riesgo cardiovascular y padece una HTA de control más difícil.
- **Incremento de la rigidez arterial:** se cree que se debe tanto a una arteriosclerosis aumentada como al depósito de productos proteicos glicosados. Esta rigidez es la responsable del incremento de la PA sistólica (PAS) y la presión de pulso que presentan estos pacientes. Así, en los pacientes con HTA resistente es más difícil controlar la PAS que la PA diastólica (PAD). Por ejemplo, en el estudio ALLHAT, con más de 33 000 pacientes hipertensos tratados con diferentes fármacos antihipertensivos, solo el 67 % consiguió una PAS < 140 mmHg, mientras que el 92 % alcanzó una PAD < 90 mmHg¹³.
- **Presencia de microalbuminuria.** Sabemos que esta es un marcador inicial de nefropatía e indica peor pronóstico en los pacientes diabéticos hipertensos. Algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) tienen una acción doble sobre la disminución de la PA y de la microalbuminuria, por lo que este tipo de fármacos tiene un efecto beneficioso en el manejo de la HTA en el paciente diabético.

PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

No se conoce con exactitud la prevalencia de la HTA resistente, ni en los diabéticos ni en la población general, y esto se debe principalmente a que muchos de estos pacientes tienen HTA pseudoresistente, casi siempre por mala adherencia al tratamiento o por tratamientos inadecuados. En un estudio realizado en Estados Unidos sobre una población seleccionada, la prevalencia de HTA resistente fue del 12,8 %¹⁴. En otro estudio realizado en nuestro país, también con población seleccionada, la prevalencia fue del 12,3 %⁷.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Al igual que en la población general, en los pacientes diabéticos existen factores cuya existencia predispone a HTA resistente o de difícil control. Entre ellos tenemos¹⁰:

- HTA sistólica.
- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Edad avanzada.
- Obesidad.
- Raza negra.
- Enfermedad renal crónica.

Entre los factores, potencialmente reversibles, que contribuyen a la aparición de HTA resistente se incluyen:

- **Tratamiento antihipertensivo subóptimo:** ya comentado. Es una causa frecuente de HTA resistente¹, casi siempre debido a una falta de tratamiento diurético adecuado^{2,15,16}. Se ha comunicado que solo el 18 y el 27 % de los pacientes con HTA resistente fueron tratados con tres fármacos antihipertensivos (uno de los cuales era diurético) por médicos generales y cardiólogos, respectivamente¹⁷.
- **Estilo de vida y dieta:** la obesidad, una dieta rica en sal, el sedentarismo y el consumo excesivo de alcohol contribuyen a la aparición de HTA resistente.
- **Fármacos:** muchos fármacos pueden aumentar la PA y en algunos casos alterar la respuesta a los fármacos antihipertensivos. Los fármacos implicados con más frecuencia, por su consumo frecuente, son los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2¹⁸. Los antiinflamatorios no esteroideos, además de elevar la PA, pueden interferir en el efecto antihipertensivo de prácticamente todos los fármacos antihipertensivos, a excepción de los antagonistas del calcio¹⁷.
- **HTA secundaria:** en todo paciente con HTA resistente siempre hay que descartar la existencia de una causa secundaria de base. Son signos de sospecha de HTA secundaria: elevación grave de la PA, inicio brusco de la elevación de la PA, empeoramiento brusco de una HTA previa y pobre respuesta al tratamiento antihipertensivo. Las causas más frecuentes de HTA secundaria son: hiperaldosteronismo primario, estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño. Causas menos habituales son: el feocromocitoma, el síndrome de Cushing y la coartación aórtica. Así, por ejemplo, el hiperaldosteronismo primario se ha objetivado en un 10-20 % de los pacientes con HTA resistente¹⁹⁻²¹. Por otra parte,

se recomienda en pacientes con HTA resistente descartar el síndrome de apnea obstructiva del sueño si tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad, ronquidos frecuentes o somnolencia diurna^{22,23}.

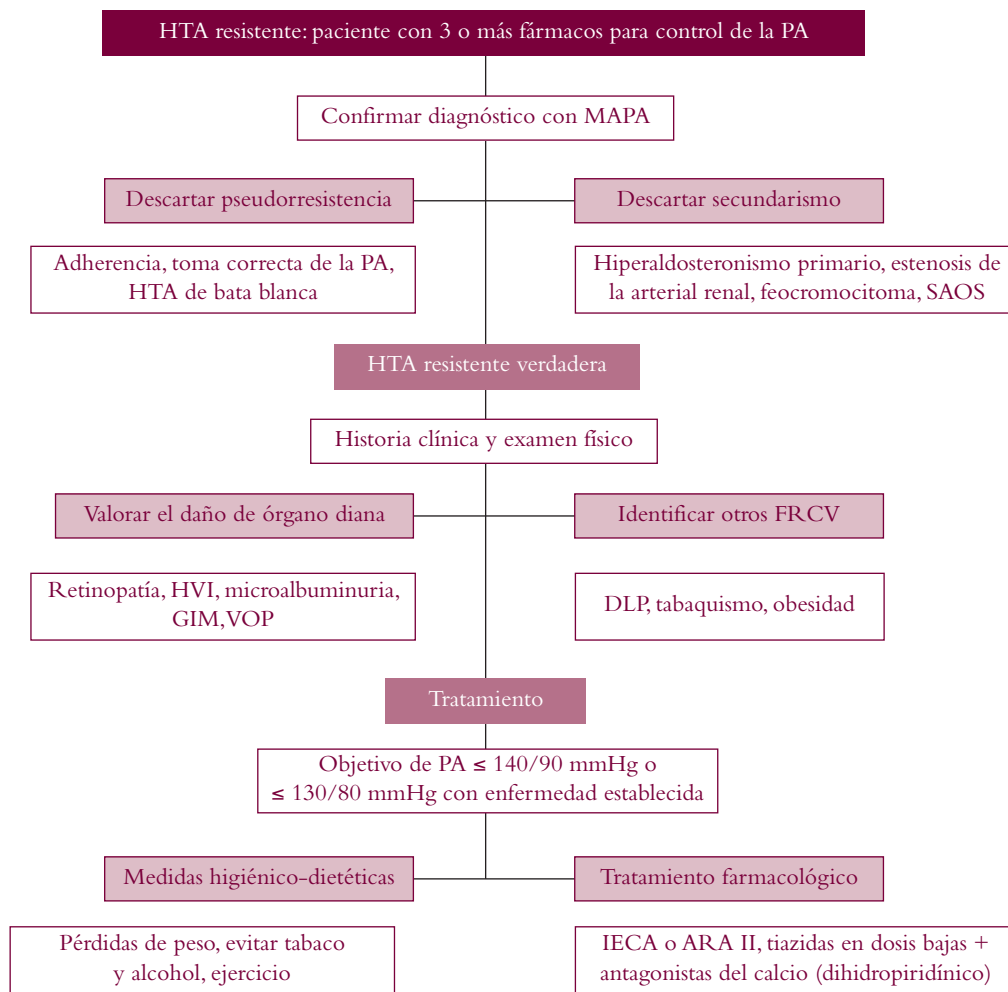
EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE (FIGURA 1)

La evaluación de los pacientes con sospecha de HTA resistente debe basarse, en primer lugar, en confirmar el diagnóstico de resistencia verdadera al tratamiento y tratar de identificar factores que contribuyen a ella. En segundo lugar, valorar el daño de órgano diana incluyendo retinopa-

tía, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad renal, y, por último, identificar otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Para ello debemos realizar:

- **Historia clínica:** debe ser exhaustiva y ha de documentar la edad de inicio, duración, gravedad y progresión de la HTA. Se debe hacer constar el tratamiento antihipertensivo, así como su adherencia a este. Se debe preguntar por los efectos adversos del tratamiento y por síntomas de causas secundarias de HTA como el feocromocitoma y el síndrome de Cushing. También se debe preguntar por otros factores de riesgo asociados para calcular el riesgo cardiovascular.
- **Examen físico:** debe incluir una adecuada toma de la PA (como ya se ha comentado antes), así como la realización de un fondo de ojo en busca de retinopatía.

Figura 1. Evaluación de los pacientes con hipertensión resistente



ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DLP: dislipemia; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GIM: grosor de la íntima-media; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; VOP: velocidad de onda del pulso.

Siempre hay que palpar los pulsos periféricos y buscar soplos en carótidas, abdomen y arterias femorales o ilíacas para descartar enfermedad arteriosclerótica. La existencia de diferencias entre la toma de la PA en brazos y piernas puede sugerir coartación de la aorta.

- **Monitorización ambulatoria de la PA:** siempre hay que realizarla cuando se sospecha HTA resistente para:
 - Confirmar el diagnóstico.
 - Descartar pseudorresistencia, especialmente HTA de bata blanca.
 - Sospecha de HTA nocturna, más frecuente en la población diabética obesa.
- **Laboratorio:** en todo paciente diabético con HTA resistente se debe determinar en suero: ionograma, función renal, glucosa, hemoglobina glucosilada y perfil lipídico; en orina: microalbuminuria o proteinuria. También debe determinarse la actividad de renina plasmática y aldosterona, así como la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas, con la finalidad de descartar HTA secundaria. En un estudio realizado en 1616 pacientes con HTA resistente, el 11 % tenía criterios de hiperaldosteronismo primario, en el cual, solo el 46 % presentó hipopotasemia¹⁹.
- **Radiología:** a la mayoría de los pacientes diabéticos con HTA resistente se les debe realizar un eco-Doppler de arterias renales para descartar estenosis, particularmente en pacientes con enfermedad arteriosclerótica en otros lechos vasculares. Puede sospecharse por presencia de soplos abdominales o un empeoramiento de la función renal al iniciar tratamiento con IECA o ARA II.

TRATAMIENTO MÉDICO (FIGURA 2)

El tratamiento de la HTA resistente en el paciente diabético debe ser precoz e intensivo, tanto para prevenir la enfermedad cardiovascular como para prevenir la aparición o progresión de la enfermedad renal y la retinopatía diabética.

Las medidas higiénico-dietéticas, como la pérdida de peso, el incremento de la actividad física, evitar el tabaco y el alcohol y una dieta pobre en sodio y grasas saturadas y ricas en frutas y verduras son incluso más importantes en los diabéticos que en la población general hipertensa²⁴.

Muchos ensayos clínicos como el UKPDS, ADVANCE y HOT han puesto de manifiesto el beneficio del tratamiento de la HTA en el diabético con reducción significativa de

los eventos y mortalidad cardiovascular, así como retraso en la aparición y progresión de la nefropatía diabética²⁵⁻³².

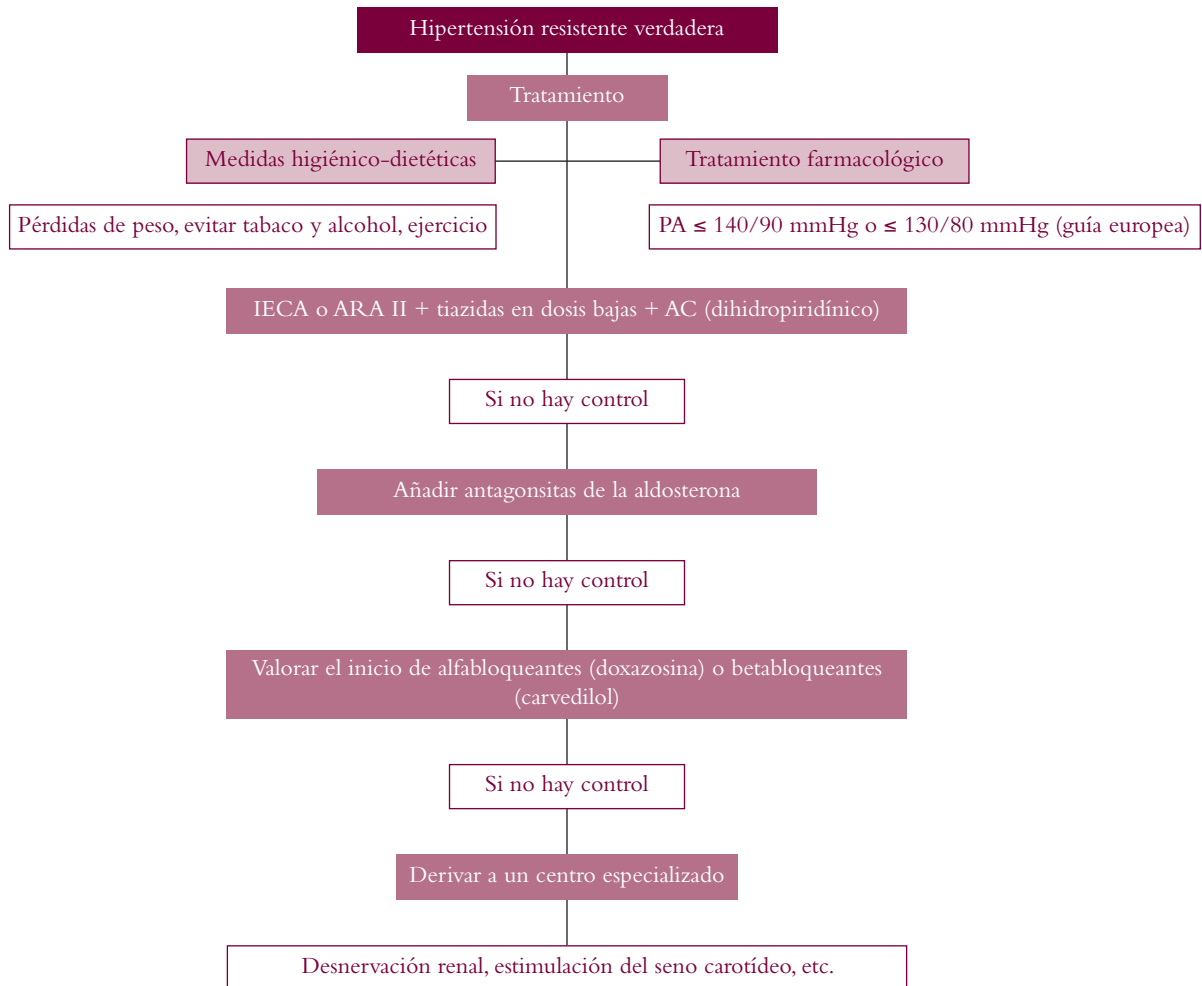
En el momento actual, la mayoría de guías clínicas no recomienda, en la población diabética, descensos de la PA distintos a los del resto de la población hipertensa, y los objetivos se especifican en 140/90 mmHg. De todas maneras, la guía europea de 2013² es algo más exigente y específica que, para pacientes diabéticos, debe buscarse un objetivo de PAS < 140 mmHg y un objetivo de PAD < 85 mmHg.

El cambio, en cuanto a cifras objetivo en la diabetes, se basa sobre todo en los resultados del estudio ACCORD, en el que se aleatorizó a un gran número de pacientes diabéticos con un objetivo de PA por debajo de 120/80 mmHg frente a otro convencional por debajo de 140/90 mmHg. En los resultados se observó que, a pesar de conseguir los objetivos de PA en ambos grupos, no se demostró ningún beneficio claro de la reducción más intensa de la PA³³. Un metaanálisis de los ensayos ACCORD BP, ABCD y HOT sugiere que el tratamiento intensivo de la PA con objetivo < 120 mmHg en pacientes diabéticos reduce significativamente la incidencia de accidentes cerebrovasculares, pero no reduce el riesgo de mortalidad ni de infarto de miocardio³⁴.

El tratamiento farmacológico de la HTA resistente en el diabético tiene que ser siempre combinado con tres o más fármacos antihipertensivos:

- **IECA o ARA II:** deben estar presentes, si no existe contraindicación, en cualquier combinación, dado que se ha visto que además de bajar la PA reducen la microalbuminuria y retrasan la progresión de la enfermedad renal con mayor eficacia que otros fármacos antihipertensivos. Sin embargo, la combinación de IECA con ARA II realizada en el ONTARGET y ALTITUDE no se tradujo en ningún beneficio, sino todo lo contrario: aumentó el número de episodios hipotensivos sintomáticos y hubo un empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia que, en algunos casos, requirió la terapia renal sustitutiva^{35,36}. Por dicho motivo, actualmente el doble bloqueo del sistema renina-aldosterona (SRA) está contraindicado en los pacientes diabéticos.
- **Diuréticos:** un diurético tiazídico (incluida la clortalidona) debe formar parte siempre de la combinación de tratamiento antihipertensivo en la HTA resistente del diabético a pesar de sus conocidas complicaciones metabólicas. Los resultados del estudio ALLHAT indican que la clortalidona (o la hidroclorotiazida) en dosis bajas es un fármaco útil y seguro³⁷. Ya se ha comentado el beneficio que produce sobre

Figura 2. Tratamiento de la hipertensión resistente



AC: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; PA: presión arterial.

la reabsorción del sodio y la expansión del volumen, alteración muy frecuente en la población diabética. En el estudio PATHWAY-3³⁸ se pudo constatar que la adición de amilorida a la hidroclorotiazida suponía a las 24 semanas un significativo mejor control de la PA y mejor perfil metabólico. Ello supone que la disminución de la hipopotasemia secundaria a diuréticos tiazídicos mediante la adición de ahorradores de potasio aporta beneficios clínicos considerables.

- **Antagonistas del calcio:** tienen, sobre todo los dihidropiridínicos, un efecto neutro sobre el metabolismo lipídico y glucídico y una demostrada eficacia en el tratamiento de la HTA en el diabético. En el estudio ACCOMPLISH, la combinación de IECA con amlodipino produce mejor protección cardiovascular en pacientes diabéticos que la combinación de IECA con dosis bajas de hidroclorotiazida³⁹.

- **Antagonistas de los receptores de la aldosterona (espironolactona y eplerenona):** estos fármacos, además de alargar la supervivencia y mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular tras un infarto, son efectivos cuando se añaden a la combinación de IECA o ARA II, diuréticos tiazídicos y antagonistas del calcio. En un estudio publicado recientemente (estudio PATHWAY-2), la adición a un tratamiento triple de espironolactona fue mucho más efectiva que la adición de alfa o betabloqueantes en el tratamiento de la HTA resistente⁴⁰. A la vista de estos resultados, hoy día solo deberíamos considerar una HTA como refractaria cuando sus cifras de PA no se puedan controlar con una combinación de fármacos que incluya los antagonistas de los receptores de la aldosterona (evidentemente, siempre que no hubiese contraindi-

cación para su uso, como sería en el caso de pacientes con deterioro de la función renal o tendencia a la hiperpotasemia).

- **Otros fármacos:** los alfabloqueantes tienen efecto favorable sobre el metabolismo glucémico y lipídico y una clara utilidad en el varón con prostatismo, pero tienen el inconveniente de que pueden producir hipotensión ortostática, que se observa con cierta frecuencia en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica. Los betabloqueantes pueden enmascarar la respuesta fisiológica a la hipoglucemia y pueden empeorar la claudicación intermitente. Sin embargo, no se debe dudar en utilizarlos cuando hay alguna indicación añadida que aconseje su uso, como es el caso de la cardiopatía isquémica. En un estudio se ha demostrado que el carvedilol es particularmente eficaz en el tratamiento del hipertenso diabético⁴¹.

COMENTARIO FINAL

La incidencia y prevalencia de la HTA resistente es mucho mayor en el paciente diabético que en el no diabético. Para considerar que un paciente tiene HTA resistente siempre tenemos que descartar HTA pseudo-resistente y HTA secundaria. Después del diagnóstico debemos buscar lesión de órganos diana (incluyendo retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad renal) e identificar la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto al objetivo de PA, hoy en día no hay ninguna evidencia de que los pacientes diabéticos debieran tener la PA más optimizada que los pacientes no diabéticos. La mayoría de las guías recomienda mantener una cifras de PA por debajo de 140/90 mmHg. La guía europea de 2013 especifica que, para pacientes diabéticos, debe buscarse un objetivo de PAS < 140 mmHg y un objetivo de PAD < 85 mmHg.

En cuanto al tratamiento de la HTA resistente en el diabético, no difiere en grandes rasgos del tratamiento en pacientes no diabéticos. Los principales puntos que se deben considerar son la modificación más intensiva del estilo de vida promoviendo la pérdida de peso hasta llegar a un peso ideal, las dietas saludables, la práctica habitual de ejercicio y la prevención y el tratamiento del hábito de fumar. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la dieta «mediterránea» en pacientes con alto riesgo cardiovascular disminuye la mortalidad cardiovascular⁴². Es trascendental el control de la obesidad que presenta la gran mayoría de los pacientes con diabetes: pequeñas pérdidas de peso pueden causar una gran mejora metabólica, así como un descenso importante de la PA. Otro punto importante que se ha de considerar es que debemos tratar todos los factores de riesgo asociados. Y, por último, el tratamiento farmacológico en la HTA resistente del diabético tiene que ser precoz e intenso. La mayoría de los pacientes necesita más de dos fármacos para el control de la PA. Las combinaciones iniciales deberían llevar, siempre que no hubiera contraindicación, un IECA o ARA II (nunca asociarlos en un paciente diabético), un diurético tiazídico en dosis bajas o una tiazida asociada a amilorida y un antagonista del calcio dihidropiridínico. Cuando no se consiga un control óptimo con dosis máximas de estos fármacos se debería añadir un antagonista del receptor de la aldosterona, siempre que no esté contraindicado. Si con ello no se consigue un control de la PA, se pueden añadir otros fármacos, como los alfa y betabloqueantes, siempre y cuando no estén contraindicados. Si con todas estas medidas no se alcanza el control de la PA, debe remitirse al paciente a un centro especializado para realizar un estudio a fondo y plantearse la posibilidad de medidas excepcionales, como la desnervación renal, la estimulación del seno carotídeo o la anastomosis arteriovenosa central-iliaca.

Por último, cabe comentar que hoy día no existe ninguna duda de que el control de la HTA resistente, así como el control de todos los factores de riesgo asociados, disminuye la morbimortalidad cardiovascular y retrasa la aparición y progresión de la nefropatía diabética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:510-26.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31:1281-357.

3. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:7-12.
4. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31:766-74.
5. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855-61.
6. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013;62:691-7.
7. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostido M, De la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
8. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005;18:1534-40.
9. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
10. De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, De la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30:1211-6.
11. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
12. Pascual Izue JM. Tratamiento del hipertenso diabético. En: Coca A, Aranda P, Redón J, editores. *Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2009. p. 313-7.
13. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:393-404.
14. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
15. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
16. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14-26.
17. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:199-205.
18. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-41.
19. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimion P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921-6.
20. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
21. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26.
22. Gonçalves SC, Martínez D, Gus M, De Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62.
23. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bosignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Euro Respir J* 2013;41:523-38.
24. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl):S49-57.
25. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
26. 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.
27. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S4-10.
28. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003;138:593-602.
29. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138:587-92.
30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf 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.

31. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. 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.
32. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. 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;165:1410-9.
33. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
34. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-303.
35. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
36. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of Aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
38. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(2):136-47.
39. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
40. Williams B, MacDonals TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
41. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Philips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
42. Estruch R, Ros E, Salas Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.



Trabajando juntos por un mundo más sano