

Objetivo de control de presión arterial en el diabético tipo 2. ¿Cuanto más bajo, mejor?

Patxi Ezkurra Loiola

Centro de Salud Zumaia. Guipúzcoa

Entre los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), al menos un 40% son hipertensos en el momento del diagnóstico, y aproximadamente en la mitad de esos pacientes la elevación de la presión arterial (PA) ocurre antes del comienzo de la microalbuminuria. La hipertensión está asociada fuertemente con la obesidad, y los pacientes con hipertensión tienen un riesgo aumentado de morbimortalidad cardiovascular¹.

Los objetivos de control de la PA en los pacientes con DM2 difieren entre las distintas Guías de Práctica Clínica (GPC)²⁻⁷. Vemos que en las diferentes GPC los niveles de PA sistólica (PAS) recomendados se encuentran entre 130 y 140 mmHg, y en cuanto a los niveles de PA diastólica (PAD), entre 80 y 90 mmHg (tabla 1).

Durante los últimos años, en las distintas GPC ha existido una tendencia a recomendar objetivos inferiores de la PA. Esta tendencia está basada en la suposición de que el uso de fármacos para disminuir la PA a un valor menor de 140/90 mmHg resultará en una reducción de la morbimortalidad cardíaca y cerebrovascular similar a la observada en algunos estudios poblacionales⁸.

El tema principal para los profesionales de la salud es saber el nivel de presión arterial a partir del cual los beneficios obtenidos por la reducción en términos de morbimortalidad

cardiovascular superan a los inconvenientes derivados de la toma del tratamiento y sus posibles efectos secundarios. Esta hipótesis necesita ser probada y validada por ensayos controlados específicamente diseñados.

La evidencia en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) al respecto se basa en el estudio ABCD en normotensos e hipertensos^{9,10}, HOT¹¹, UKPDS 38¹², MICRO-HOPE¹³ y ADVANCE¹⁴. Recientemente, el estudio ACCORD¹⁵, en su rama de tratamiento de la presión arterial, ha añadido luz en cuanto al umbral de la PAS recomendable en los pacientes con DM2.

Sin embargo, tal y como podemos apreciar en la tabla 2, son pocos los estudios que han conseguido una PAS < 130 mmHg, si exceptuamos el pequeño estudio del ABCD en normotensos (n = 480)⁹.

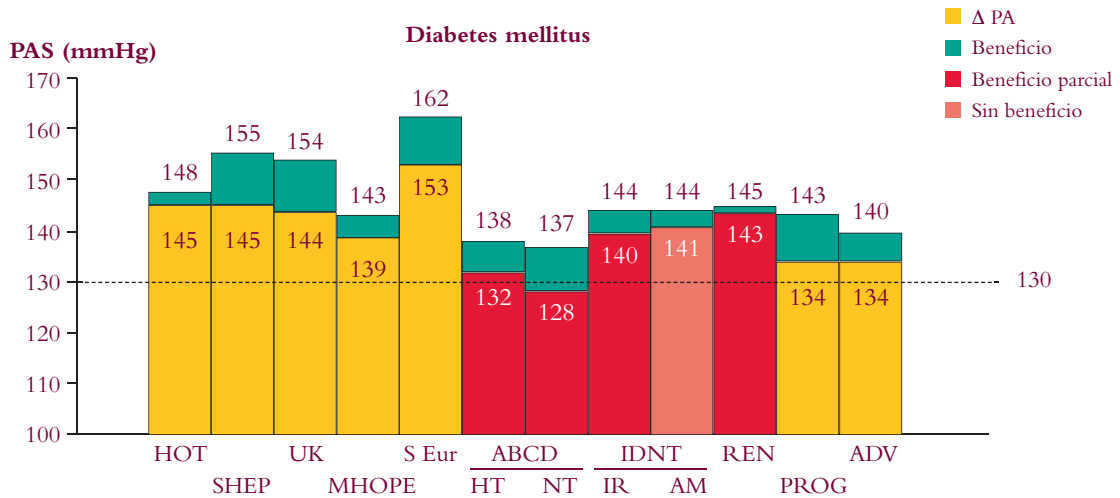
En el estudio ABCD en normotensos⁹, los pacientes tenían DM2. La rama de tratamiento intensivo se había fijado un objetivo de PAD < 10 mm sobre la PAD inicial frente al moderado (80-89 mmHg de PAD). El grupo intensivo recibió aleatoriamente nisoldipino o enalapril frente a placebo para el grupo moderado. La normotensión se definió como PAS < 160 mmHg. La mitad del grupo de placebo fue tratado con nisoldipino o enalapril por PAS o PAD > 160/90 mmHg. La variable principal fue el cambio en el

Tabla 1: Niveles de presión arterial recomendados por las distintas guías

	DM2 M. SANIDAD 2008	NICE 2008	SIGN 2009	ADA 2010	ESH/ESC 2009	CANADIAN 2008
Objetivos PAS/PAD (mmHg)	< 140 < 80	< 140 < 80	< 130 < 80	< 130 < 80	< 140 < 90	< 130 < 80
Objetivos si MA/IRC/ECV (mmHg)	< 130 < 80	< 130 < 80	Tan bajo como sea posible	< 130 < 80	< 130 < 80	< 130 < 80

DM2: diabetes mellitus tipo 2; MA: microalbuminuria; IRC: insuficiencia renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 2: Presión arterial sistólica conseguida en los distintos estudios sobre pacientes con diabetes mellitus tipo 2



El color amarillo indica las diferencias en la PAS conseguida entre el grupo con tratamiento más intensivo y el no intensivo. El verde, el naranja y el rojo indican, respectivamente, estudios con beneficio significativo en el grupo de tratamiento intensivo, sin beneficios significativos y ensayos con beneficios significativos del tratamiento intensivo limitado a algún objetivo secundario.

PAS: presión arterial sistólica.

Reappraisal of guidelines on hypertension management. Mancia et al. Journal of Hypertension 2009, Vol. 27 n.º 11.

aclaramiento de creatinina, que no resultó significativo. Al cabo de cinco años de seguimiento hubo diferencias significativas en la incidencia de accidente cerebrovascular agudo (ACVA), pero no en otros eventos cardiovasculares. Se consiguieron cifras medias de 137/81 mmHg en el grupo moderado frente a 128/75 mmHg en el intensivo. Los criterios de diabetes eran de glucemia basal ≥ 140 mg/dl.

El estudio HOT es un ensayo 3 x 2 en el que se aplicó un tratamiento antihipertensivo escalonado (felodipino más inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o beta-bloqueante más diurético) y una dosis baja de ácido acetil-salicílico o placebo a pacientes que partían con una PAD inicial de 100-115 mmHg. Estos pacientes se distribuyeron en tres grupos en función de los objetivos de la PAD que se debían alcanzar: ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg o ≤ 80 mmHg. En la subpoblación diabética de este estudio de 3.000 pacientes sobre un total de 19.000, y no en otros grupos, se encontró que el grupo con PAD ≤ 80 mmHg comparado con el grupo de PAD ≤ 90 mmHg presentaba una disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 0,49, $p = 0,005$), pero sin diferencias en la mortalidad total. Sin embargo, este estudio, base de las recomendaciones de PAD ≤ 80 mmHg en las distintas GPC, presenta serias dudas según la revisión sistemática y el metaanálisis de la Cochrane⁸.

Este análisis de subgrupos se realizó sin mencionarse en ninguno de los estudios preliminares del HOT entre los años 1993 y 1997. Los resultados del estudio aleatorio no

fueron significativos, por lo que los autores plantearon un estudio observacional adicional al estudio en el que, en función de los resultados de PAD conseguidos durante el seguimiento, establecieron los distintos grupos, en lugar de respetar los grupos seleccionados según los objetivos de PAD que se querían alcanzar al comienzo del ensayo. Por lo tanto, el estudio está muy sesgado para encontrar menos eventos cardiovasculares en los pacientes con PAD inferior, ya que, lógicamente, en ese grupo de pacientes se encuentran con mayor probabilidad pacientes que no tenían PA sostenida, o a los que se reduce la tensión más fácilmente con dosis de fármacos menores, pacientes con valores más bajos en la PA inicial y pacientes que muestran el mejor cumplimiento con el tratamiento farmacológico y no farmacológico. O sea, que los resultados no se analizan bajo el concepto de intención de tratar.

El estudio UKPDS 38, realizado en 1.148 pacientes con DM2, fue aleatorizado a objetivos $< 150/85$ o $< 180/105$ mmHg (al principio, $< 210/1.005$ mmHg) con el uso de captopril o atenolol como primera terapia. En el estudio, en el grupo intensivo se consiguió 144/82 frente a 154/87 mmHg en el grupo de objetivos más altos. Este estudio no nos sirve para recomendar PA $< 130/80$ mmHg, a pesar del menor riesgo de presentar cualquier evento relacionado con la diabetes (RR: 0,76 [IC: 0,62-0,92]) y un descenso de mortalidad relacionada con la diabetes (RR: 0,68 [IC 0,49-0,94]) en el grupo con objetivos $< 150/85$ mmHg. Asimismo, hay que decir que no puede considerarse un es-

tudio de tratamiento intensivo, ya que los objetivos del grupo menos intensivo durante los cinco primeros años del estudio (PA < 210/105 mmHg) lo equipara a estudios con puntos de corte sin ningún tratamiento en el comparativo y donde los resultados son más obvios, y no de diferencias en la intensificación de un tratamiento para lograr un objetivo más estricto.

En el estudio ADVANCE¹⁴ el objetivo era ver la reducción en los eventos macro y microvasculares producidos, independientemente de los niveles de PA de partida al ser tratados los pacientes con DM2 con una dosis fija de perindopril más indapamida frente a placebo. El estudio incluyó a 11.140 pacientes que tenían DM2 con una PA media de 145/81 mmHg, y que tras una media de 4,3 años de seguimiento redujeron su PA una media de 5,6/2,2 mmHg. Hubo una reducción del objetivo compuesto macrovascular y microvascular de un 9% (*hazard ratio* [HR]: 0,91 [0,83-1,00], $p = 0,03$), que sin embargo no fue significativo al separar ambos objetivos, el macrovascular (HR: 0,92 [0,81-1,04], $p = 0,16$), y el microvascular (HR: 0,91 [0,81-1,04], $p = 0,16$). Llama la atención la no disminución significativa en ACVA y en retinopatía diabética; en cambio, el comienzo de microalbuminuria se redujo un 21%. Los beneficios de la reducción fueron independientes de si el nivel de partida era mayor o menor de 140 mmHg, y en ningún momento del estudio se consiguieron cifras < 130/80 mmHg.

En el estudio ACCORD¹⁵, en su brazo de control de la PA, un total de 4.733 pacientes fueron asignados aleatoriamente a un objetivo de PAS < 120 mmHg o de PAS < 140 mmHg. Tras un seguimiento medio de 4,3 años y alcanzarse una PAS media en el grupo intensivo de 119,3 mmHg y una PAS media de 133,5 mmHg en el grupo control, no hubo diferencias significativas en ambos grupos respecto a la variable principal del estudio, que fue infarto agudo de miocardio no fatal, ACVA no fatal o muerte cardiovascular. Las tasas de ACVA (un objetivo secundario) se redujeron significativamente (HR: 0,59 [0,39-0,89], $p < 0,01$). Sin embargo, se produjo una tasa de efectos adversos mayor en el grupo intensivo que en el control: el 3,3% frente al 1,3% ($p < 0,001$).

En la revisión Cochrane⁸ sobre comparar objetivos de PA < 135/85 mmHg frente a objetivos estándar de PA < 140-160/90-100 mmHg en pacientes hipertensos, un análisis de sensibilidad en los pacientes diabéticos no

demostró reducción en ninguna de las medidas de resultados de mortalidad y morbilidad cardiovascular y no cardiovascular, y estos resultados fueron iguales en la población general de hipertensos.

Un metaanálisis¹⁶ sugiere que hay evidencia limitada de que el control intensivo de la PA frente a un control menos intensivo puede ser más beneficioso en la población diabética que en la no diabética.

Este juicio también lo comparte la revisión de la guía europea del manejo de la hipertensión (ESH/ESC)⁵, según la cual debería iniciarse el tratamiento cuando la PA es 140/90 mmHg o mayor. El inicio del tratamiento en el rango normal alto no se ve apoyado por los resultados de los estudios. No obstante, hay situaciones en las que pueden ser recomendables objetivos menores de 130/80 mmHg, fundamentalmente en microalbuminuria, basándonos en estudios como el STENO 2¹⁷, dentro de un abordaje multidisciplinar. Es muy difícil conseguir PA < 130/80 mmHg en los ensayos clínicos, y más en la realidad de los pacientes en consulta, por lo que no parece razonable la indicación de un objetivo difícilmente alcanzable.

En esta línea, cabe destacar el artículo de Mitka¹⁸ en el que se comentan los resultados preliminares en diabéticos con cardiopatía isquémica del estudio INVEST (trandolapril-verapamilo), presentados en el Congreso Americano de Cardiología de marzo 2010. Según estos resultados preliminares, niveles de PAS menores de 130 mmHg no aportan diferencias significativas en morbimortalidad cardiovascular respecto a niveles < 140 mmHg, y que niveles < 115 mmHg producen un aumento de la mortalidad cardiovascular.

Las complicaciones microvasculares en la diabetes en diferentes órganos se ven afectadas de diferente manera por el tratamiento. Los antihipertensivos ejercen un mayor efecto protector en caso de complicaciones renales, mientras que las evidencias de un efecto similar a nivel ocular o neuronal son menos consistentes⁵.

Según la evidencia de los ECA presentados, no creo que debieran recomendarse objetivos de presión arterial < 140/90 mmHg en pacientes hipertensos con DM2, aunque objetivos más estrictos (< 130/80 mmHg) podrían plantearse en pacientes con microalbuminuria dentro de un enfoque multidisciplinar.

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. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N.º 2006/08. Disponible en <http://www.guiasalud.es/viewGPC.asp?idGuia=429>.
3. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update) Clinical guideline. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>.
4. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(1):S1-S201. Disponible en http://www.diabetes.ca/for_professionals/resources/2008-cpg.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(1):S11-S61.
8. Arguedas JA, Pérez M, Wright J. Objetivos de la presión arterial para el tratamiento de la hipertensión. (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://update-software.com.CD004349>.
9. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
10. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof, 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(9118):1755-62.
12. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
13. 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.
14. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
15. The ACCORD study group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
16. 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(12):1410-9.
17. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
18. Mitka M. Aggressive lipid, hypertension targeting yields no benefit for some with diabetes. *JAMA* 2010;303:1681-3.