

Resumen

Actualmente la enfermedad cardiovascular es sin duda una de las principales causas de mortalidad alrededor del mundo. Dentro de los factores de riesgo para sufrir este tipo de patología se encuentran la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, que cada día se diagnostican con mayor frecuencia. No obstante, es interesante la asociación que se observa en una cantidad considerable de pacientes que presentan ambas enfermedades, lo cual ha llegado a plantear a los investigadores la posibilidad de un nexo fisiopatológico que las ligue entre sí. En este artículo se analizan estos mecanismos, así como la definición de hipertensión arterial en diabetes mellitus, el abordaje inicial, normas de tratamiento y análisis de los distintos agentes farmacológicos útiles en el manejo de esta patología dado que en base a la evidencia disponible la terapéutica es distinta entre un paciente hipertenso y diabético y uno solamente hipertenso.

Palabras claves: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, tratamiento, fisiopatología.

Abstract

Nowadays cardiovascular disease is without a doubt one of the main causes of mortality around the world. Among the risk factors to suffer this kind of pathology are arterial hypertension and diabetes mellitus which are diagnosed more frequently each day. Nevertheless, there is an interesting association observed in a considerable amount of patients who present both diseases, which has led investigators to think of the possibility of a physiopathologic nexus that links them together. This article analyzes these mechanisms as well as the definition of arterial hypertension in diabetes mellitus; the initial approach, treatment procedures, and analysis of the different pharmacological agents useful for handling this pathology, as, based on the available evidence, the therapeutics is different for a hypertense and diabetic patient and one that is only hypertense.

Keywords: Hypertension, diabetes mellitus, treatment, physiopathology.

Introducción

Aproximadamente la cuarta parte de la población mundial es hipertensa y la prevalencia de diabetes tipo 2, que es la más frecuente, ronda el 6-8% de la población adulta ¹Tanto la hipertensión como la diabetes son factores de riesgo independientes para enfermedad cardiovascular. Cuando coexisten tienen un efecto multiplicador en el riesgo de complicaciones tanto macro como microvasculares²La diabetes mellitus es una de las enfermedades que mayor riesgo comporta para el desarrollo de enfermedad coronaria, estimándose que

¹ Coca A, Aranda P, Marín R, Calvo C. Hipertensión arterial y diabetes no insulino dependiente. En Casos Clínicos en Hipertensión Arterial. 2º ed. Barcelona, España. Masson. 2000, pag 101-106.

² 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. CMAJ 1999; 161 (12 Supl): S9-S10.

en relación con la población general es entre dos y cuatro veces superior,³ siendo la causa del 86% de las muertes en personas con diabetes. A su vez, incrementos de 5 mmHg en las cifras de tensión arterial, sea en la sistólica o la diastólica, están asociados a un aumento en la enfermedad cardiovascular en 20-30%.

La hipertensión arterial es una comorbilidad extremadamente frecuente en los diabéticos, afectando el 20-60% de la población con diabetes mellitus. La prevalencia de hipertensión en la población diabética es 1,5-3 veces superior que en no diabéticos. La hipertensión contribuye en el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes. El tiempo y la presentación de la hipertensión difieren entre los diabéticos tipo 1 y los diabéticos tipo 2. En los pacientes con diabetes tipo 1, la hipertensión se desarrolla después de varios años de evolución de la enfermedad y usualmente refleja el desarrollo de nefropatía diabética, indicado por niveles elevados concomitantes de albúmina urinaria y, en etapas tardías, por una disminución en la tasa de filtración glomerular. Afecta aproximadamente el 30% de los pacientes. En pacientes con diabetes tipo 2, la hipertensión puede estar presente al momento del diagnóstico o aun antes de desarrollarse la hiperglicemia y a menudo es parte de un síndrome que incluye intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia y enfermedad arterial coronaria, constituyendo el denominado síndrome X o síndrome metabólico.^{4 5}

Hay evidencia epidemiológica extensa que indica que los individuos diabéticos con hipertensión tienen un riesgo marcadamente incrementado de sufrir enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y retinopatía diabética.⁶ Aún más dramática es esta asociación cuando se analizan los resultados de un estudio realizado en el que se demostró que pacientes con hipertensión sistólica moderada e intolerancia a la glucosa en ayunas (sin ser diabéticos como tales) tienen una mortalidad mayor por eventos cardiovasculares⁷

Fisiopatología.

La fisiopatología de hipertensión en diabetes es variada. En el caso de pacientes con nefropatía establecida, el volumen de líquido extracelular está expandido como consecuencia de un aumento en el sodio corporal total y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona está disminuida, por lo que la hipertensión es volumen dependiente, similar a otras nefropatías. En ausencia de nefropatía diabética se ha reportado sodio corporal total

³ Esmatjes E, Vidal J. Repercusión cardiaca de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 661-670

⁴ Arauz-Pacheco C, Parrot MA, Raskin P. The Treatment of Hypertension in Adult Patients With Diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25 (1):134-147.

⁵ American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl 1): S33-S43

⁶ AHA Scientific Statement. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.

⁷ Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002; 40 (4): 458-463.

aumentado con actividad normal o baja del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En diabetes mellitus tipo 2, donde la hipertensión arterial es más frecuente, se desarrolla un estado de resistencia a la insulina secundario, en muchas ocasiones, a un estado de hiperactividad alfa-adrenérgica y vasoconstricción periférica. Este estado de deficiente metabolización periférica de la glucosa lleva a un hiperinsulinismo secundario y a disminución en el aclaramiento de insulina. La hiperinsulinemia puede aumentar la presión arterial por uno o varios de los siguientes mecanismos. Primero produce retención renal de sodio por medio de un aumento en su reabsorción a nivel tubular (por lo menos de forma aguda) y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático. Otro mecanismo es la hipertrofia del músculo liso vascular secundario a la acción mitogénica de la insulina, que produce remodelado vascular. La insulina modifica el transporte de iones a través de la membrana celular, incrementando así los niveles de calcio citosólico de los tejidos vasculares, lo que ocasiona un estado de hiperreactividad vascular a los agentes vasoconstrictores. Finalmente, se sabe que la capacidad de la insulina para inducir vasodilatación, efecto demostrado en cultivos de células endoteliales a través del aumento en la síntesis de óxido nítrico, está reducida en situaciones de insulinoresistencia y de diabetes, probablemente por inactivación del óxido nítrico o por una reducción de la capacidad del endotelio vascular para sintetizarlo.

Tratamiento.

La evidencia disponible actualmente demuestra que los pacientes diabéticos se benefician más que el resto de la población de una disminución en la presión arterial.⁸ Hay dos estudios clásicos en los que se logró demostrar que la disminución de la presión arterial en diabéticos es beneficiosa. En The Hypertension Optimal Treatment (HOT) study ⁹se incluyeron 1501 pacientes diabéticos, que constituyeron el 8% de la totalidad de la población. En este grupo se demostró que en aquellos cuya meta era lograr presión arterial diastólica menor o igual a 80 mmHg, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores se redujo importantemente así como la mortalidad cardiovascular, comparado con las personas cuya meta era presión arterial diastólica menor o igual a 90 mmHg. En UK Prospective Diabetes Study ¹⁰758 pacientes fueron asignados a un control estricto de presión arterial logrando cifras de 144/82 mmHg, comparado con un grupo de 390 pacientes con control menos estricto y cifras de 154/87 mmHg. Aunque la diferencia de presión arterial diastólica fue de solo 5 mmHg, el control estricto resultó en una reducción significativamente mayor de complicaciones como muerte por diabetes e infartos cerebrales y

⁸ Bakris G, Sowers J, Epstein M, Williams M. Hypertension in patients with diabetes. Why is aggressive treatment essential?. *Postgrad Med* 2000; 107(2): 53-64.

⁹ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.

¹⁰ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317 (7160): 703-713.

desarrollo de complicaciones microvasculares. Para recalcar aún más este hecho, se sabe que el control de la glicemia para alcanzar niveles de hemoglobina glicada de 7% tiene significativamente menos impacto en la reducción del riesgo cardiovascular que el control de la presión diastólica en 85 mmHg.

El JNC VI establece que la meta de la prevención y el manejo de la hipertensión es reducir la morbilidad y la mortalidad al mínimo posible. Este objetivo puede ser logrado a través de modificaciones en el estilo de vida, solamente o con tratamiento farmacológico.

Tratamiento no farmacológico.

Las modificaciones en el estilo de vida ofrecen el potencial de prevenir la hipertensión, son efectivas en la disminución de la presión arterial y pueden reducir otros factores de riesgo cardiovascular a un bajo costo y con riesgo mínimo. Los pacientes deben ser estimulados agresivamente para adoptar estas modificaciones en el estilo de vida, particularmente si tienen factores de riesgo adicionales como la diabetes mellitus. Aun cuando las modificaciones en el estilo de vida solas no son adecuadas en controlar la hipertensión, pueden reducir el número y dosis de los medicamentos antihipertensivos necesarios para el manejo de esta condición. Las recomendaciones son las siguientes:

- 1) Pérdida de peso. La reducción de peso puede disminuir la presión arterial independientemente de la ingesta de sodio y puede también mejorar la glicemia y el perfil lipídico. La pérdida de 1 kg de peso reduce la presión arterial en aproximadamente 1 mmHg. No se ha analizado por separado los efectos de la reducción de peso en diabéticos hipertensos.
- 2) El consumo de alcohol debe ser restringido a 30 mL (1 onza) de etanol por día en hombres y 15 mL (0,5 onzas) de etanol por día en mujeres o personas de bajo peso
- 3) Incrementar la actividad física aeróbica a 30-45 minutos por día, la mayoría de los días de la semana, o, según la AHA 3 a 4 veces por semana. Recientemente han sido estudiados los efectos del ejercicio en las consecuencias cardiovasculares de la diabetes e hipertensión estableciendo que hay una mejoría en la sensibilidad a la insulina, presión arterial y en la función vasodilatadora endotelial.¹¹
- 4) Reducir la ingesta de sodio a 2,4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio. Esto no ha sido evaluado en la población diabética.
Sin embargo, estudios realizados en hipertensión esencial han mostrado que reducciones de aproximadamente 5 mmHg en la presión sistólica y 2-3 mmHg en la presión diastólica con restricción moderada en la ingesta de sodio (de 4,6 g a 2,3 g de sodio por día) Reducciones tan importantes de 230-460 mg de sodio por día reducen la presión arterial en 10-12 mmHg. Además hay una mejor respuesta a la terapia

¹¹ Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002; 288 (13): 1622-1631.

farmacológica cuando existe una restricción concomitante en el consumo de sodio

- 5) Mantener una adecuada ingesta de potasio de aproximadamente 90 mmol por día, ya que se ha visto que la inadecuada ingesta de potasio puede aumentar la presión arterial
- 6) Mantener una adecuada ingesta de calcio y magnesio
- 7) Suspender el tabaquismo y reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol
- 8) Reducir el estrés emocional, ya que éste puede aumentar la presión arterial. Se recomiendan técnicas de relajación, aunque no hay evidencia que soporte el uso de estas técnicas en la prevención y tratamiento de la hipertensión.

Estas recomendaciones no sólo son útiles en la prevención y manejo de la hipertensión arterial, sino que de acuerdo con un estudio publicado, las modificaciones en el estilo de vida redujeron la incidencia de diabetes tipo 2 en personas de alto riesgo hasta en un 58%, siendo más efectiva que el uso de metformina, que mostró una reducción del 31%.¹²

Tratamiento farmacológico.

Las cifras de tensión arterial mayores o iguales de 120/80 mmHg están asociadas con un incremento en los eventos cardiovasculares y la mortalidad en personas con diabetes. Por lo tanto, la meta en estos pacientes debe ser alcanzar cifras de presión arterial menores o iguales a 130/80 mmHg. Algunos expertos recomiendan que en diabéticos con nefropatía incipiente (microalbuminuria, 30-300 mg/24 horas), nefropatía abierta (macroalbuminuria, más de 300 mg/24 horas) e insuficiencia renal (no incluye la etapa terminal) la meta en las cifras de presión arterial debe ser de 125/75 mmHg.¹³ Para pacientes ancianos el control estricto de la presión arterial (< 130/70 mmHg) asociado a terapia hipolipemiente previene el deterioro de la función renal.¹⁴ Las guías propuestas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) establecen que en pacientes con presión arterial sistólica entre 130-139 mmHg y presión arterial diastólica entre 80-89 mmHg se debe de iniciar con las medidas de modificación en el estilo de vida por un plazo de tres meses. Si en este lapso de tiempo la presión arterial continúa por encima de 130/80 mmHg, se recomienda la terapia farmacológica. En pacientes con presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg deben iniciarse de inmediato las modificaciones en el estilo de vida junto con la terapia farmacológica.

En la actualidad existe una gran cantidad de fármacos antihipertensivos, sin embargo, la evidencia sugiere que no todos ellos son los más apropiados para pacientes diabéticos con hipertensión, debido a que hay que considerar la

¹² Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction In The Incidence Of Type 2 Diabetes With Lifestyle Intervention Or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393-403

¹³ Parmar MS. Chronic renal disease. *BMJ* 2002; 325:85-90.

¹⁴ Narita T, Kakei M. Aggressive antihypertensive treatment and serum lipid lowering therapy are necessary to prevent deterioration of the renal function even in elderly type 2 diabetic patients with persistent albuminuria. *Gerontology* 2002; 48 (5): 302-308.

comorbilidad que implica la asociación de estas patologías. Los medicamentos de elección son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II (ARA II), diuréticos de tipo tiazida en bajas dosis, calcio-antagonistas y los beta bloqueadores.¹⁵

Los IECA son los agentes de primera línea para el tratamiento de la hipertensión en pacientes diabéticos con o sin nefropatía, incluso se ha sugerido que tienen efectos benéficos independientemente de sus propiedades antihipertensivas. Son particularmente efectivos en retardar la progresión de la insuficiencia renal, reduciendo las acciones de la angiotensina II sobre la hemodinámica renal, factores de crecimiento locales y quizás sobre la permeabilidad glomerular. Junto con los ARA II, mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen el hiperinsulinismo. Los calcio-antagonistas o los diuréticos de tipo tiazida a dosis bajas (por ejemplo, la hidroclorotiazida 12.5 mg/día) pueden ser agregados si no se alcanzan las metas de presión arterial. Estos medicamentos se prefieren ya que se ha demostrado que reducen la tasa de eventos cardiovasculares y la progresión de la enfermedad renal con muy pocos efectos adversos sobre el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa. Los beta bloqueadores también reducen los eventos cardiovasculares y retardan la progresión de la enfermedad renal, a tal punto que el atenolol demostró reducciones de la proteinuria similares a las producidas por los IECA.

¹⁶ Sin embargo, tienen el inconveniente que ocasionan más efectos secundarios, en comparación con los IECA. Deben de ser considerados como alternativa en pacientes con diabetes y enfermedad arterial coronaria establecida, aquellos que han sufrido infarto al miocardio y en casos de intolerancia a los IECA por angioedema, hipercalemia o tos. Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II son otra alternativa. Tienen la ventaja de que su tolerabilidad es de las mejores entre todos los antihipertensivos conocidos, tienen efecto renoprotector en la nefropatía diabética que en el caso específico del valsartán es independiente de la reducción de la presión arterial.¹⁷

En general, todos los agentes disponibles producen una reducción de aproximadamente 10-15 mmHg en la presión arterial sistólica y 5-10 mmHg en la presión arterial diastólica. La mayoría de los pacientes diabéticos con hipertensión requieren la asociación de varios fármacos para alcanzar los valores deseados de tensión arterial¹⁸

¹⁵ Sowers JR, Williams M, Epstein M, Bakris G. Hypertension in patients with diabetes. Strategies for drug therapy to reduce complications. *Postgrad Med* 2000; 107 (4): 47-60.

¹⁶ UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.

¹⁷ Viverti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106 (6): 643-645

¹⁸ Konzen SL, Devore VS, Bauer DW. Controlling hypertension in patients with diabetes. *Am Fam Physician* 2002; 66 (7):1209-1214.

Dificultades en el tratamiento de la hipertensión en diabetes mellitus.

La falla en lograr un control adecuado de la hipertensión y la diabetes, a menudo implica un problema de adherencia del paciente. Hay implicaciones de tipo socioeconómico y conductuales. Es sabido, que no basta únicamente con la sola información del problema, ya que por ejemplo, en Estados Unidos, a pesar del conocimiento universal de que el ejercicio es "bueno" y el tabaquismo es "malo", hay un incremento importante en la prevalencia de la obesidad y el consumo de cigarrillos. Debido a que la hipertensión usualmente progresa en forma silenciosa, a los pacientes se les hace difícil entender por qué es peligrosa. Por otra parte, los efectos adversos de los medicamentos disminuyen la adherencia del paciente al tratamiento y éste falla. La complejidad del tratamiento también juega un papel importante, sobre todo en pacientes diabéticos hipertensos, ya que deben de tomar varios medicamentos a la vez. En todo este contexto, es vital reconocer que el éxito a los ojos del médico (adecuado control de la presión arterial) puede ser visto como una falla a los ojos del paciente (disminución de su bienestar debido a los efectos adversos de la terapia, tanto farmacológica como no farmacológica).

Sin embargo, lo más interesante del caso es existen barreras en los médicos que impiden el adecuado control de estos pacientes. Por ejemplo, se ha visto que los médicos de atención primaria son muy lentos en adoptar las medidas recomendadas para el manejo de diabéticos. Muchos de estos profesionales creen que la diabetes es una enfermedad cuyo manejo es mucho más difícil que el de otras enfermedades, a menudo dudan de la eficacia del tratamiento y creen que las complicaciones sucederán sin importar lo que se haga. Al igual que los pacientes, muchos médicos creen que la cura es peor que la enfermedad, debido a los efectos adversos que esto acarrea y se ha publicado que los médicos de atención primaria no siguen las guías recomendadas para un abordaje escalonado en el manejo de la hipertensión.

De todo esto se deduce que el médico debe ser más agresivo en el tratamiento y educación de los pacientes y que no debe de ser temeroso en aumentar las dosis de los medicamentos para lograr las metas de presión arterial deseadas.

Conclusión:

La diabetes tipo 2 al igual que la hipertensión puede mantenerse asintomática durante años por lo que es necesario que todas las personas, especialmente diabéticas, se controlen periódicamente las cifras de presión arterial y viceversa.

En los jóvenes y niños, los síntomas de diabetes suelen ser más claros y llamativos que en los adultos y ancianos, por lo que es frecuente, en estos últimos, que el diagnóstico se haga de una forma casual, al practicarse un análisis rutinario por cualquier otro motivo.

Bibliografía:

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -- 2015. *Diabetes Care*. 2015;38:S1-S76. PMID: 25537706 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537706.

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482004000200007