

Antagonista

M. BENDERSKY¹

La asociación HTA-DBT tipo 2 es frecuente y peligrosa para la integridad del aparato cardiovascular y renal.

Un gran espectro de complicaciones macrovasculares y microvasculares de la diabetes tipo 2 tienen una correlación elevada con las cifras tensionales. (1-3)

Los principales eventos mórbidos macrovasculares en estos pacientes se relacionan con el proceso aterogénico, IAM, ACV y arteriopatía periférica. Los principales daños microvasculares son la retinopatía y la nefropatía.

La prevalencia de diabetes aumenta en todo el mundo, debido a mayor sedentarismo y obesidad en la población, lo cual también contribuye a elevar la prevalencia de la asociación (HTA + DBT) día a día y esta situación es uno de los principales ejemplos de pacientes de alto riesgo cardiovascular en nuestros consultorios ("asociación mortal").

En el estudio SHEP (HTA sistólica aislada) la incidencia de eventos cardiovasculares fue el 71% mayor en diabéticos *versus* no diabéticos, de eventos coronarios el 112% mayor, de ACV el 92% mayor y de mortalidad total el 62% mayor en diabéticos. Este ensayo es un buen ejemplo del riesgo alto de los pacientes con ambas patologías y estos hallazgos se han repetido reiteradamente en otros grandes estudios (HOT, HOPE, etc.). (7, 9, 11)

Es indudable que en los pacientes hipertensos diabéticos el riñón es un órgano de especial cuidado, dada la mayor incidencia de disfunción renal (45% mayor que en no diabéticos - estudio HOT) y debido a la importancia de la función renal como factor de riesgo no sólo de insuficiencia renal, sino de morbimortalidad cardiovascular. La preservación de la función renal y el retardo de la aparición de disfunción o de insuficiencia son medidas de trascendencia en la estrategia terapéutica en estos pacientes. (3)

La buena noticia que compensa las anteriores es que el impacto preventivo de los tratamientos antihipertensivos es mayor en diabéticos que en no diabéticos, lo cual nos alienta y motiva fuertemente. (7)

Y el estudio UKPDS sugiere que el impacto preventivo es cuantitativamente mayor con control tensional estricto que con el control glucémico estricto. (14, 15)

Este mismo trabajo probó que el riesgo de eventos cardiovasculares en hipertensos diabéticos desciende en forma proporcional al descenso tensional y sigue descendiendo aun hasta una TAS de 120 mm Hg (descenso muy importante). También esto se corroboró en el estudio HOT en el hecho de que los resultados preventivos significativos en hipertensos diabéticos sólo surgieron en el grupo de pacientes con un descenso enérgico de la TAD hasta 81 mm Hg.

Dada la estrecha relación de las cifras tensionales con el pronóstico, en hipertensos diabéticos el descenso tensional enérgico es lo más importante. La idea generalizada, luego de analizar distintos resultados, es que en hipertensos diabéticos tipo 2, cuanto más baja la presión, mejor. (3)

Las guías de expertos coinciden en tratar de lograr una TA < 130/80 mm Hg, lo más cerca posible de la presión óptima de < 120/80 mm Hg, y si los pacientes tienen insuficiencia renal y proteinuria, cifras aun menores: TA < 120/75 mm Hg. (4-6)

Para lograr ese descenso tensional, la mayoría de los pacientes necesitan dos o tres fármacos y un cumplimiento estricto de las medidas no farmacológicas, sobre todo la dieta hiposódica, pues los diabéticos son más sensibles a la sal.

Por esa razón deberíamos plantearnos no cuál es el mejor fármaco inicial sino cuál es la mejor estrategia inicial, en la que incluiríamos, además de al menos dos fármacos antihipertensivos, todas las medidas antiaterogénicas que correspondan para tratar el riesgo cardiovascular del paciente en forma global.

Es importante en todo hipertenso, pero aún más en el diabético, que tiene un descenso tensional nocturno menor, que los fármacos respeten el ritmo circadiano con descensos nocturnos de entre 10% y 20% y con efecto que cubra las 24 horas para impedir ascensos peligrosos, sobre todo en las primeras horas de la mañana, en las que hay mayor vulnerabilidad cardiovascular.

Todas las guías de expertos concuerdan que en estos pacientes se pueden usar diuréticos, bloqueantes beta, antagonistas cálcicos, IECA y Ant At1. Todos ellos han demostrado en grandes ensayos que poseen efectos preventivos cardiovasculares y renales en hipertensos diabéticos. (3-6).

¹ Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial
Profesor de Farmacología, Universidad Nacional de Córdoba

En el metaanálisis del Proyecto Trialístico de la OMS, 2^{do} ciclo 2003, terminado recientemente, los distintos grandes ensayos evaluados en conjunto, que sumaron más de 70.000 pacientes, aunque con una duración de sólo 3-4 años, se muestra que no existen diferencias significativas entre los distintos tipos de fármacos para la prevención de eventos cardiovasculares, aunque hay tendencias de los antagonistas cálcicos a mostrar mayor valor preventivo de ACV y de los IECA en la prevención de eventos coronarios.

Los resultados del 2^{do} Estudio Nacional Australiano, en su subanálisis de pacientes hipertensos diabéticos, nos permite observar resultados favorables al enalapril *versus* hidroclorotiazida en la reducción de morbimortalidad y en la prevención de nuevos casos de diabetes. Así, el mayor impacto preventivo fue del 26% en eventos cardiovasculares y mortalidad total, y el riesgo relativo *versus* diuréticos fue de 0,66 para el primer evento cardiovascular y de 0,40 para el primer diagnóstico de IC. El riesgo de nuevos casos de diabetes fue del 31% menor con el IECA. (20)

¿Por qué bloqueantes del SRAA en hipertensos diabéticos?

1. Rescato primero la nefroprotección para discutirla en forma algo más profunda.

Uno de los principales factores de progresión de enfermedad renal es la hipertensión glomerular, que aparece cuando los hipertensos tienen vencida la barrera que significa la arteriola aferente, que en un principio no deja pasar la presión sistémica elevada al interior del glomérulo. Por esta razón, cualquier medida que descienda la TA sistémica protegerá el glomérulo y, por ende, la función renal.

El SRAA exacerbado favorece la HTA glomerular, pues la AII es vasoconstrictora eferente. La AII tiene una serie de otros efectos indeseables para el riñón, pues es proinflamatoria, factor de crecimiento celular y de fibrosis, directa e indirectamente a través de la aldosterona, y estos efectos son evidentes no sólo a nivel glomerular sino también tubular e intersticial.

Y el bloqueo de AII a nivel renal favorece la vasodilatación eferente, reduce la presión intraglomerular, descende la albuminuria y preserva la función renal retrasando la aparición de disfunción o de insuficiencia (efecto nefroprotector).

Esto se demostró en pacientes diabéticos con IECA (Microhope) y con sartanes (RENAAL, IRMA, IDNT), que demostraron nefroprotección aun en momentos bastante precoces de la evolución de la nefropatía diabética, con reducción de la microalbuminuria, que es un marcador temprano de disfunción glomerular y de riesgo cardiovascular elevado. (11-18)

En el estudio Microhope en pacientes de alto riesgo cardiovascular, la mayoría coronarios y además diabéticos, se logró una reducción de la incidencia de macroproteinuria del 24% con un IECA, ramipril *versus* placebo.

En el estudio IRMA II, realizado con pacientes en estadio precoz de su nefropatía diabética, en el estado de microalbuminuria, un antagonista del receptor AT1, irbesartán, demostró retardo de la aparición de macroalbuminuria (70%) en forma dosis dependiente durante los 2 años que duró el estudio.

En estadios ya más establecidos de disfunción renal, siempre en hipertensos diabéticos, los estudios RENAAL (losartán) e IDNT (irbesartán) demostraron que retardan la evolución de la nefropatía hacia la insuficiencia renal. (12, 13)

2. Los bloqueantes del SRAA son neutros desde un punto de vista lipídico y hay algunas evidencias de que mejoran la resistencia a la insulina, uno de los componentes fisiopatológicos del síndrome metabólico que tienen la mayor parte de los hipertensos diabéticos.

En los estudios HOPE (ramipril), ANBP 2 (enalapril) y LIFE (losartán), la incidencia de nuevos casos de diabetes se redujo *versus* placebo, hidroclorotiazida y atenolol, respectivamente, y en el reciente estudio ALLHAT la rama IECA (lisinopril) mostró una incidencia menor de elevaciones glucídicas que la clortalidona. Este efecto de retardo en la aparición de diabetes todavía no está suficientemente explicado, pero es probable que se relacione con mejor función endotelial. (16, 17, 19)

3. Los bloqueantes del SRA son los agentes más potentes en la regresión de la HVI, y en el trabajo LIFE, subestudio Diabetes, losartán a igual descenso tensional que atenolol, logró un nivel mayor de regresión de la hipertrofia y mayor protección de eventos, sobre todo ACV, en forma muy significativa.

4. Los efectos antifibróticos del bloqueo del sistema RA son parte de la explicación del mayor impacto sobre la masa ventricular y probablemente de la preservación de una mejor función cardíaca, con preservación de la función diastólica, típicamente afectada en la cardiopatía diabética. También a nivel renal los efectos antifibróticos impiden la progresión de la nefropatía diabética. Un bloqueo más distal, a nivel receptores de aldosterona, con espironolactona o eplerrenona, parece tener el mayor efecto antifibrótico, todavía no comprobado en grandes ensayos en hipertensos diabéticos.

5. Desde el mecanismo de acción, hay evidencias de que cuando actúan tanto IECA como sartanes aumenta la actividad de GMPc intracelular, que es el segundo mensajero también del NO, y a ello se atribuye la corrección de disfunción endotelial que se observa con estos fármacos.

Dado que la DE es uno de los primeros pasos de la aterogénesis, su corrección es uno de los principales objetivos de la terapéutica cardiovascular actual.

Los agentes más modernos, como los AC, IECA, sartanes y bloqueantes beta-alfa de nueva generación, han demostrado un impacto diferencial en la corrección de la función endotelial, y algunos de ellos claros efectos antiaterogénicos, demostrados sobre todo con

un marcador bastante sensible y medible por métodos ultrasónicos, que es el retardo en el engrosamiento de la pared carotídea (nifedipina *versus* tiazidas en el estudio INSIGHT, amlodipina *versus* placebo en el estudio PREVENT, ramipril *versus* placebo en estudio SECURE). (8-10)

Hay estudios comparativos en pacientes hipertensos, en los que se estudia la morfología y la función de pequeños vasos antes de tratamiento y después de éste, que prueban que a igual efecto antihipertensivo que los bloqueantes beta, los bloqueantes del SRA reducen la hipertrofia vascular y mejoran la vasodilatación dependiente del endotelio.

Hemos descrito una serie de efectos positivos: corrección de la disfunción endotelial, antifibrosis, regresión de hipertrofia cardíaca y vascular, nefroprotección por reducción de presión glomerular, mejoramiento de la sensibilidad insulínica.

Sin embargo, también hemos visto que existen (LIFE Diabetes, ANBP 2 Diabetes) las evidencias diferenciales a favor del impacto preventivo de los bloqueantes del SRAA *versus* otros fármacos que surjan de grandes ensayos. (17-20)

Pensamos que se necesitan ensayos de mayor duración para valorar el largo camino de la aterogénesis; por ello nuestro énfasis en proponer como imprescindible el bloqueo del SRAA en hipertensos diabéticos tiene esa dosis de relatividad, y por eso los expertos todavía privilegian el descenso tensional enérgico por sobre el tipo de fármaco con el que se logra. Estamos convencidos, no obstante, de que en la asociación de fármacos, que invariablemente necesitaremos diseñar, deberá estar presente el efecto farmacológico del bloqueo del SRAA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-48.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization and International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
3. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000;36:646-61.
4. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003;1011-53.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. JAMA 2003;289.
6. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. Ann Intern Med 2001;135:1079-83.
7. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996;276:1886-92.
8. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999;340:677-84.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlö FB, 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. Lancet 1998;351:1755-62.
10. Zanchetti A, Hansson L, Dahlö FB, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. J Hypertens 2001;19:1149-59.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
13. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-78.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS38. BMJ 1998;317:703-13.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlö FB, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004-10.
17. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlö FB, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. J Hypertension 2002;20:1879-86.
18. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-6.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
20. Reid CM, Johnston CJ, Ryan P, Wilson K, Wing L. Diabetes and CV outcomes in Elderly subjects treated with ACEI or diuretics: findings from the 2nd ANBP Study. Am J Hypertens 16:11A, May 2003.