

¿Son tan importantes los diuréticos como los agentes que bloquean el SRA en la diabetes asociada con hipertensión arterial?

Agonista

FELIPE H. RAMOS*¹

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es más prevalente en pacientes con diabetes (DBT), en quienes se duplica la incidencia de complicaciones cardiovasculares y se multiplica por cinco el riesgo de nefropatía. Para disminuir el riesgo de los pacientes diabéticos, el descenso de la presión arterial es un objetivo esencial, ya que un descenso de sólo 4 mm Hg de presión diastólica puede reducirlo hasta un 50% (estudio HOT) y el beneficio por la reducción de presión es incluso mayor que el debido a un mejor control glucémico (estudio UKPDS). (1) En estos resultados se fundamenta la indicación de metas de presión arterial menores en diabéticos (< 130/80 mm Hg sistólica/diastólica) y más bajas aún si hubiere proteinuria, lo cual destacan todas las recomendaciones clínicas actuales. (2-6) Para llegar a estos objetivos se hace necesaria, en la gran mayoría de los pacientes, la asociación de dos o más fármacos.

Los agentes recomendados para los hipertensos con DBT según la evidencia son los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los betabloqueantes, los calcioantagonistas (CA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI). (1-6)

El uso de IECA para la DBT tipo 1 y de ARAII para la DBT tipo 2 ha demostrado eficacia para la prevención del progreso de la microalbuminuria, la proteinuria y la insuficiencia renal en mayor medida que otros agentes antihipertensivos. (1) Sumado esto a los beneficios observados en el estudio HOPE con el uso de ramipril en pacientes de alto riesgo, y en tanto la diabetes se considere una patología que implica alto riesgo, en esta población se ha privilegiado el uso de bloqueantes del SRA y las otras familias de antihipertensivos han quedado relegadas a un segundo plano.

Sin embargo, nuevos estudios y metaanálisis recientes han generado dudas sobre la superioridad aparente de los agentes que actúan sobre el SRA en esta población, al explicar los mejores resultados sobre la base de un mayor descenso de la presión arterial (estudio HOPE), (7) del uso combinado junto con otros fármacos –en particular los diuréticos– y hasta por un sesgo de publicación y/o de interpretación. Los diuréticos han recuperado mayor consideración como op-

ción de tratamiento antihipertensivo, particularmente gracias a los resultados del estudio ALLHAT, (8) al demostrar una eficacia antihipertensiva igual o mayor que la de los IECA y los calcioantagonistas con igual éxito en la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, incluidos los diabéticos.

Surge entonces la pregunta: ¿Son ambas familias de fármacos igualmente necesarias? ¿Alguna de ellas debe tener un lugar privilegiado en el tratamiento? Con el fin de echar luz sobre esta cuestión se discutirán la evidencia disponible, los problemas actuales que traen aparejados los ensayos clínicos y, por último, la conducta que debería seguir el médico práctico de acuerdo con la opinión del autor.

Diuréticos, IECA y ARAII en ensayos clínicos en diabéticos: ¿beneficio dependiente o independiente de la presión?

Pocos estudios comparan diuréticos *versus* IECA. Gracias a su gran versatilidad clínica (utilidad como antihipertensivos, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la insuficiencia renal), los diuréticos se han incluido como fármaco de asociación en ambas ramas comparadas en la gran mayoría de los ensayos clínicos, por lo que se hace difícil compararlos con los agentes que actúan a nivel del SRA. El estudio CAPPP mostró beneficios del captopril respecto de los diuréticos asociados con atenolol, el estudio ALLHAT demostró beneficios de la clortalidona respecto del lisinopril, la amlodipina y la doxazosina en metas secundarias (insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular).

Metaanálisis que suman más de 150.000 pacientes con miles de episodios registrados, tanto el realizado por los investigadores del grupo Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, (9) como la metarregresión de Staessen y colaboradores (10) coinciden en que el beneficio está relacionado con el descenso de la presión arterial y que las ventajas de ciertos fármacos en algunos estudios residen en las diferencias de presión arterial alcanzadas entre los grupos comparados. Esto no descarta posibles beneficios específicos en poblaciones especiales o en pacientes individuales con algunos agentes, pero indica que el descenso de la presión es más determinante

* Miembro Titular SAC

¹ Médico Clínico - Sección Hipertensión Arterial, Fundación Favaloro - e-mail: fframes@intramed.net.ar

del pronóstico que el fármaco o los fármacos utilizados. A excepción de los beneficios atribuibles a diferencias en el descenso de la presión arterial, no parece que haya otras ventajas comparativas entre fármacos excepto por el costo, los efectos colaterales y la adherencia al tratamiento, y los diuréticos en dosis bajas son una opción difícil de superar en estos atributos. (8)

En el nivel de la prevención de la nefropatía diabética –en estudios realizados en una población con al menos microalbuminuria, aleatorizada contra placebo o calcioantagonistas–, el losartán y el irbesartán han demostrado que reducen la proteinuria y retrasan la progresión de la nefropatía, aunque sin modificaciones significativas en marcadores “duros” y, dado que las diferencias de presión arterial se han considerado demasiado pequeñas como para explicar estos resultados, se cree que el mecanismo responsable de la nefroprotección es la vasodilatación de la arteriola eferente dependiente del bloqueo de la angiotensina 1, con disminución de la presión intraglomerular.

Es importante señalar que la reducción de presión arterial es nefroprotectora aunque no reduzca la proteinuria y que se observa disminución de la proteinuria en paralelo con la reducción de presión arterial con cualquier agente antihipertensivo. En el metaanálisis de Weidmann y colaboradores, los IECA fueron superiores a otros agentes para la reducción de la microalbuminuria, pero sólo cuando la disminución de la presión fue modesta o nula. Si la reducción de la presión era superior al 20%, los IECA no eran superiores y el efecto de nefroprotección era similar. (11) Esto está de acuerdo con estudios experimentales que demuestran un umbral presor para el daño renal. (12)

Los efectos beneficiosos en diabéticos con IECA y ARAII a nivel de retinopatía (estudio EUCLID) y en eventos cardiovasculares (estudios HOPE y LIFE) podrían estar relacionados con el descenso de la presión arterial observado en la rama de tratamiento activo.

Las últimas recomendaciones europeas publicadas aconsejan en pacientes diabéticos sin microalbuminuria y con presión sistólica de 130-139 y diastólica de 85-89 mm Hg el uso inicial de ARAII, pero no hay una sola cita que permita sustentar con evidencia este criterio. En una revisión de Zanchetti y Ruilope, (1) esta indicación de los ARAII se basa curiosamente en un trabajo de Schrier y colaboradores, quienes encontraron beneficios en diabéticos normotensos en tratamiento, ipero que no demostraba diferencias entre una rama con IECA y otra con CA, y que no está realizado con ARAII! (13)

Problemas en la interpretación de los ensayos clínicos (6, 14)

Es razonable basarse en la evidencia para la toma de decisiones clínicas. Lo difícil es prever si la decisión basada en una evidencia en particular es la mejor para nuestro paciente. Los estudios clínicos son un campo

muy diferente de la práctica clínica: los programas terapéuticos y la adherencia de los pacientes al tratamiento es distinta y es difícil aplicar estas evidencias en el mundo real.

Para evitar un exceso de confianza en las conclusiones que luego se publican es conveniente recordar los siguientes puntos:

1. Todo estudio tiene un sesgo de selección y sus conclusiones son aplicables a poblaciones similares, en condiciones de control asistencial reproducibles, no extrapolables a otra situación. Los sujetos con hipertensión y diabetes en la gran mayoría de los estudios padecen enfermedades cardiovasculares asociadas, tienen mayor edad y tiempo de evolución y no son diabéticos de detección reciente.

2. El efecto “puro” del fármaco experimental sólo se podría comparar si no hubiera otros tratamientos simultáneos. Cuando por requerimientos clínicos se usan asociaciones como en el estudio LIFE, en el que se compararon asociaciones de losartán con diuréticos *versus* atenolol con diuréticos en el 90% de los pacientes, el beneficio no puede atribuirse solamente a un agente, sino a esa particular combinación.

3. En el análisis de subgrupos, el poder estadístico es muy inferior al del diseño original del estudio y algunos resultados a veces pueden atribuirse al azar o a otros mecanismos (en el subgrupo de diabéticos del estudio LIFE, la presión bajó más en el grupo losartán que en el grupo atenolol, a diferencia de la población no diabética).

4. Un resultado significativo no implica una ventaja en términos clínicos. Los estudios deben expresar el beneficio en reducción de riesgo absoluto y número necesario para tratar. La población de diabéticos estudiada en los estudios de nefroprotección representa sólo una fracción del total de diabéticos hipertensos.

5. La realización y la difusión de los estudios clínicos está inexorablemente ligada a intereses no científicos y esto lleva a problemas vinculados con sesgo en el diseño y a informar los estudios con resultados favorables (sesgo de publicación). Si a esto le agregamos que en la gran mayoría de los estudios comparativos farmacológicos de la última década no se han podido demostrar beneficios mayores que los imputables al descenso de la presión arterial, es claro que el objetivo debería poner énfasis en cómo tratar a los pacientes y no con qué.

Qué es importante para el médico asistencial o cómo aplicar la evidencia

Las controversias proponen una toma de posiciones que puede alcanzar el dogmatismo. Nada está más lejos de la intención del autor de estas líneas. Las decisiones terapéuticas deben individualizarse. El paciente diabético con hipertensión es el protagonista y no los diuréticos o los agentes que actúan interfiriendo en el SRA. Hay tanto una subestimación y subutilización de los primeros en esta población por temor o ignorancia como una sobrestimación no justificable por la evidencia en el valor de los últimos.

Es singular que los diuréticos son la familia de fármacos más utilizada por los especialistas en hipertensión, no como monoterapia pero sí como agente de asociación, (15) y la causa más común de seudoresistencia en hipertensos tratados con varios antihipertensivos es la expansión de volumen por falta de un tratamiento diurético asociado.

En la diabetes con hipertensión, la asociación de IECA/ARAII con diuréticos tiene un fuerte raciocinio fisiopatológico por las ventajas metabólicas adicionales de los primeros y su potenciación con los diuréticos. En los pacientes con proteinuria y daño renal, el descenso de presión arterial debe ser mayor, para lo cual se requieren más fármacos y, en presencia de alteración de la filtración glomerular, la utilización de un diurético es esencial para asegurar un efecto antihipertensivo. Además, las metas de presión son más bajas (por ende, hay que obtener una respuesta hipotensora mayor que la convencional) y los diabéticos, a igual descenso de la presión, requieren un número mayor de fármacos (son más resistentes al tratamiento que los no diabéticos).

Por todo ello, en la hipertensión asociada con la diabetes, el autor considera que los diuréticos son tan importantes como los agentes que bloquean el SRA y que en un segundo plano pero muy cercano también están los calcioantagonistas y los betabloqueantes.

Hace 30 años se enumeraban las condiciones que debía cumplir el antihipertensivo ideal. Hoy, con muchos más agentes disponibles, no se ha encontrado. En su lugar se está imponiendo una modernizada "receta magistral": tiene fundamento fisiopatológico, evidencia experimental y sentido práctico y debe combinar –sobre todo en pacientes diabéticos– diuréticos, bloqueantes del sistema renina-angiotensina, calcioantagonistas, betabloqueantes e incluso otros agentes en pos de una prevención secundaria efectiva para alcanzar un objetivo de presión arterial menor de 130/80 mm Hg, esencial para proteger al paciente.

Se necesitan todos los antihipertensivos existentes para tratar a los hipertensos diabéticos, pero no todos los hipertensos diabéticos necesitan todos los fármacos y esto incluye también a los IECA y los ARAII. Sostener que algunos fármacos tienen privilegios es poner en segundo lugar a los pacientes.

Algunas preguntas que pueden animar esta controversia no tienen respuesta definitiva: ¿Previenen realmente la diabetes los IECA/ARAII? Y si es así: ¿Esto tiene relevancia clínica? ¿El efecto metabólico desfavorable de los diuréticos se compensa por los beneficios antihipertensivos? ¿Tienen dichos efectos implicaciones clínicas que favorezcan su indicación en pacientes jóvenes o la desaconsejen? ¿La prevención de la aparición de microalbuminuria se retrasará sólo con IECA/ARAII? Varios estudios actualmente en cur-

so (DREAM, ONTARGET, TRASCEND, NAVIGATOR y otros) seguramente proporcionarán información que contribuirá a aclarar estos interrogantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002;20:2099-110.
- No authors listed. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46. Erratum in: *Arch Intern Med* 1998;158:573.
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S80-2.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. Erratum in: *JAMA* 2003;290:197.
- No authors listed. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53. Erratum in: *N Engl J Med* 2000;342:748.
- 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. Erratum in: *JAMA* 2003;289:178.
- MacMahon S. 2^{do} ciclo del Metaanálisis del WHO-ISH Blood Pressure Lowering Trialists Collaboration Group. Presentación oral en Congreso Europeo de Hipertensión 2003.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
- Weidmann P, Scheidel M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an update metaanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;10(Suppl 9):39-45.
- Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Radiotelemetric BP monitoring, antihypertensives and glomeruloprotection in remnant kidney model. *Kidney Int* 1994;46:1010-8.
- 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;61:1086-97.
- Cohn JN. Hypertension therapeutic research: a plea for change in the new millennium. *Am J Hypertens* 2002;15:97-8.
- Villamil A, Rodríguez P, Kuznicki S, Contreras F, Zilberman J, Reisin P y col. Resultado del tratamiento antihipertensivo en un consultorio especializado. *Rev Argent Cardiol* 2000;69:111 (Abstract N° 119).