

Hipertensión en el paciente diabético



Hipertensión en el paciente diabético

Editorial Glosa

Ronda de Sant Pere, 22, principal 2.^a - 08010 Barcelona
Teléfonos: 932 684 946 / 932 683 605 - Telefax: 932 684 923
redaccion@editorialglosa.es
licencias@editorialglosa.es
comercial@editorialglosa.es
www.editorialglosa.es

ISBN: 84-7429-220-4
Depósito legal: B-50.886-2004
Soporte válido

© Glosa, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Índice

PRÓLOGO	7
<i>Antoni Dalfo i Baqué y Josep Franch Nadal</i>	
EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA ASOCIACIÓN HIPERTENSIÓN ARTERIAL-DIABETES MELLITUS	9
<i>Mariano de la Figuera von Wichmann y Alejandro de la Sierra Iserte</i>	
OBJETIVOS DEL CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO	23
<i>Manel Mata Cases</i>	
EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AFECTACIÓN RENAL Y DEL FONDO DE OJO	35
<i>Xavier Mundet Tuduri</i>	
EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AFECTACIÓN CEREBRAL Y CARDÍACA	47
<i>Gabriel Coll de Tuero</i>	
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DE LA HIPERTENSIÓN EN EL PACIENTE DIABÉTICO. .	63
<i>Carlos Sanchis Doménech</i>	

Autores

COORDINADORES

Antoni Dalfó i Baqué

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

Josep Franch Nadal

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona.

LISTA DE PARTICIPANTES

Gabriel Coll de Tuero

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Institut Català de la Salut. Àmbit Girona.

Mariano de la Figuera von Wichmann

Médico especialista en Medicina Interna y Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)

Manel Mata Cases

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona).

Xavier Mundet Tuduri

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Atención Primaria El Carmel. Barcelona.

Carlos Sanchis Doménech

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Centro de Salud de Algemesí. Valencia.

Alejandro de la Sierra Iserte

Médico especialista en Medicina Interna

Hospital Clínic. Barcelona.

Prólogo

Desde hace miles de años los sabios nos enseñan muchas cosas. Hipócrates nos enseñó a preguntar: «¿Qué le ocurre?, ¿desde cuándo?, ¿a qué lo atribuye?». Areteo de Capadocia nos explicó lo que era la diabetes. Miquel Servet y William Harvey nos enseñaron que la sangre circula por nuestros vasos. Thomas Willis nos enseñó que los diabéticos tienen la orina dulce. Stephen Hales describió la primera medida de la presión arterial y Korotkoff nos enseñó la técnica mediante auscultación. Von Mering y Minkowski descubrieron la «isletina» (actualmente llamada insulina). Banting y Best la administraron por primera vez a un ser humano. Y muchos más.

Pero por encima de ellos, Sócrates nos enseñó a dudar de nuestros conocimientos, a utilizar nuestros errores: «*nadie que no reconozca su ignorancia, podrá aprender*». Esto nos ha permitido progresar. Durante generaciones hemos descrito nuevas enfermedades y síndromes. Los «humores» desaparecieron y surgieron las hormonas. La hidropesía se convirtió en la insuficiencia cardíaca. Hemos descubierto cientos de sustancias capaces de hacer descender las cifras de presión arterial o la glucemia.

Hasta hace unos años a nuestras consultas venían los hipertensos a «tomarse la presión». Venían los diabéticos y les «mirábamos el azúcar». Pero en 1988, Reaven se dio cuenta que estas entidades se presentan juntas con excesiva frecuencia. No podía ser casual que tantos hipertensos fueran diabéticos y al revés. Describió el síndrome X (en la actualidad llamado síndrome metabólico), que consiste básicamente en la asociación en un mismo individuo de obesidad abdominal, hipertensión, diabetes y dislipemia. A partir de ese momento empezamos a buscar un nexo común entre estas entidades. La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensador nos ofrecieron la respuesta. Ahora sabemos que es muy raro encontrar a un hipertenso, un dislipémico o un diabético puro. En la mayoría de casos serán individuos con un mismo sustrato fisiopatológico. Tal vez en algunos las manifestaciones clínicas no alcancen los valores diagnósticos actualmente aceptados. Pero casi nadie duda que, en un hipertenso, una glucemia basal de 118 mg/dl no es normal. Como tampoco lo son unas cifras de presión arterial de 136/86 mmHg en un diabético (aunque no lo podamos llamar «hipertenso»). Esto nos ha enseñado que ya no basta con medir la presión arterial de un hipertenso o la glucemia de un diabético. Hay que valo-

rar integralmente todas las posibles manifestaciones del síndrome metabólico, porque todas ellas contribuyen al exceso de riesgo de morbilidad cardiovascular tan evidente en estos pacientes.

También hemos aprendido de los grandes estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos que, en la actualidad, ya no podemos reducir la presión arterial del hipertenso a cualquier precio y con cualquier fármaco. No debemos hacerlo con sustancias que empeoren los restantes componentes del síndrome metabólico, porque no conseguiremos reducir este riesgo cardiovascular que debe ser nuestra primera preocupación.

Y todo lo hemos aprendido observando, equivocándonos, analizando nuestras actuaciones y las de nuestros colegas de todo el mundo. Hemos utilizado la Medicina Basada en la Evidencia para aprender.

Hoy les ofrecemos este libro fruto de la experiencia y la evidencia de generaciones de médicos recogidas en las guías de práctica clínica más recientes. Esperamos que su contenido sea útil para poder ayudar a nuestros pacientes, que es el motivo por el que un día atravesamos por primera vez las puertas de una facultad de medicina.

Antoni Dalfó i Baqué

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

Josep Franch Nadal

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Centro de Atención Primaria Raval Sud
Barcelona

Epidemiología y características fisiopatológicas de la asociación hipertensión arterial-diabetes mellitus

Mariano de la Figuera von Wichmann
Alejandro de la Sierra Iserte

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares son la causa más frecuente de muerte en los pacientes con diabetes mellitus (DM). Además, la incidencia de enfermedad coronaria, ictus y arteriopatía periférica es claramente superior en estos pacientes, de manera que en diabéticos tipo 2 (DM2) el riesgo cardiovascular se multiplica por 2 en varones y por 4 en mujeres.

El incremento del riesgo cardiovascular en los diabéticos se debe, en parte, a la mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia o la obesidad. Efectivamente, la coincidencia de HTA y DM en un mismo individuo incrementa de forma considerable el riesgo cardiovascular. Además, el tratamiento del hipertenso-diabético tiene unas particularidades que lo diferencian de otras situaciones. La mayoría de las guías de práctica clínica sobre HTA consideran al paciente hipertenso-diabético de alto riesgo cardiovascular y proponen, por una parte, iniciar tratamiento antihipertensivo sin demora y, por otra,

alcanzar unas cifras de presión arterial (PA) más bajas que en otros grupos de pacientes.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

Existen estudios que han analizado la prevalencia de DM e HTA en ambos sentidos (DM en hipertensos e HTA en diabéticos). Cuando se estudian poblaciones de individuos diabéticos, las tasas de prevalencia de HTA son hasta 2 veces más elevadas en estos pacientes, en comparación con no diabéticos de iguales características, incluso después de realizar los ajustes por variables de confusión. La prevalencia de HTA en la DM es superior en los individuos de raza negra, en las mujeres posmenopáusicas y también aumenta en relación con la edad, la obesidad y la pertenencia a grupos socioeconómicos bajos. En el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), la tasa de prevalencia de HTA en

la cohorte inicial de 3.648 diabéticos fue del 39 %, de los cuales la mitad desconocía el diagnóstico y entre los previamente diagnosticados de HTA un 50 % no recibían tratamiento antihipertensivo.¹

En España se han realizado estudios en diferentes comunidades autónomas. En Cataluña, en 1994 se realizó un estudio sobre una muestra de 314 individuos adultos con objeto de analizar la asociación entre los diversos factores de riesgo cardiovascular.² La prevalencia de diabetes, obesidad e hipercolesterolemia fue más elevada entre los hipertensos; la *odds ratio*, en el caso de la diabetes, fue de 3,7. En la Comunidad Autónoma de Canarias, el reciente estudio Guía, sobre una muestra de 690 individuos adultos, mostró que las tasas de prevalencia de HTA eran del 43,1, 60,2 y 79,4 % en normoglucémicos, intolerantes a la glucosa y diabéticos, respectivamente. Además, el grado de control de las cifras de PA (tanto sistólica como diastólica) fue inferior en los diabéticos en comparación con los restantes grupos.³ Otro estudio realizado en el ámbito de la atención primaria —participaron tres centros urbanos docentes de la provincia de Barcelona— sobre un total 1.495 diabéticos (96 % con DM2) mostró una prevalencia de HTA del 51 %.⁴

Un elemento fundamental de los estudios epidemiológicos de prevalencia es la propia definición de HTA. En el año 1993, con la publicación del 5.º Informe del Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC) y su propuesta de definir la HTA con cifras superiores a 140/90 mm Hg, supuso un incremento considerable en la prevalencia de esta enfer-

medad. Así, en un estudio realizado en 549 pacientes con DM2, la prevalencia de HTA pasó del 51 % (criterios de la OMS) al 71 % (criterios del JNC-V) en pacientes normoalbuminúricos. Además, la prevalencia de HTA en la DM era superior en aquellos pacientes que presentaban microalbuminuria en comparación con los normoalbuminúricos. En este mismo estudio, la prevalencia de HTA pasó del 73 al 90 % en los pacientes con microalbuminuria. Por otra parte, cuando se analizan los factores de riesgo asociados a la HTA, un estudio realizado en España ha demostrado que más del 70 % de los hipertensos presentan otros factores de riesgo cardiovascular, incluida la DM.

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO E INCIDENCIA DE DIABETES

La asociación de DM con HTA puede deberse a su propia evolución natural y al hecho de compartir algunos mecanismos fisiopatológicos. Además, también se ha planteado el papel que pueden desempeñar las intervenciones terapéuticas en la aparición de ambas enfermedades. Durante el seguimiento de la HTA, algunos pacientes presentan elevaciones de las cifras de glucemia e incluso son diagnosticados de DM2. El riesgo de desarrollar DM en los individuos hipertensos es hasta 2,5 veces superior en comparación con los normotensos.⁵ El uso de determinados fármacos antihipertensivos, como los betabloqueantes «clásicos», se acompaña de un incremento de las cifras de glucemia, expresión de un posible empeoramiento de la sensibilidad a la insulina. En el estudio UKPDS, los hipertensos que fueron asignados a recibir atenolol como fármaco ini-

cial experimentaron un incremento de peso y de la HbA1c, y precisaron mayor número de fármacos hipoglucemiantes que los que iniciaron el tratamiento con captopril, pero no hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en la incidencia de eventos cardiovasculares. En el reciente estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), los pacientes asignados al tratamiento con el diurético clortalidona alcanzaron unas cifras finales de glucemia más elevadas comparado con los tratados con amlodipino y lisinopril. Además, se diagnosticaron más casos de DM en el grupo que recibió diurético. Sin embargo, la incidencia de cardiopatía isquémica, tras 8 años de seguimiento, fue similar en todos los grupos.

En relación con los bloqueantes de los canales del calcio y los que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARAI]), existen estudios que sugieren un cierto papel «protector» de este grupo de fármacos frente al desarrollo de DM. Los estudios HOPE (Heart outcomes prevention evaluation) (ramipril), CAPP (Captopril Prevention Project) (captopril), LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study) (losartán), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) (candesartán), INSIGHT (Intervention as a Goal in hypertension treatment) (nifedipino), INVEST (International Verapamil SR/trandolapril Study) (verapamilo y trandolapril) y VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) (valsartán) han demostrado una menor incidencia de nuevos casos de DM entre los

pacientes que recibieron estos fármacos. En la tabla 1 se muestran los datos de incidencia de nuevos casos de DM en diferentes ensayos clínicos de morbimortalidad.

El debate se centra en dos aspectos fundamentales: *a)* establecer si los IECA, ARAII y antagonistas del calcio inducen menos DM o si los comparadores (diuréticos y betabloqueantes) son diabetogénicos y *b)* analizar si la diabetes inducida por el tratamiento empeora el riesgo vascular. En relación con el segundo punto, sin duda el más importante, un estudio prospectivo y poblacional, realizado en varones suecos, analizó el impacto de un aumento de la glucemia sobre el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. Tras un seguimiento de 17,4 años, los pacientes que sufrieron un infarto de miocardio tenían una glucemia más elevada entre los 50 y 60 años de edad. En el modelo de Cox, la glucemia elevada era un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio ($p = 0,0001$) en aquellos pacientes. El reciente estudio de Verdecchia⁶ demuestra que los pacientes que desarrollan una diabetes durante el tratamiento antihipertensivo tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular elevado (RR: 2,92; IC del 95 %: 1,33-6,41; $p = 0,007$) respecto a los que no la desarrollan (fig. 1). Estas observaciones sugieren que las alteraciones metabólicas inducidas por el tratamiento antihipertensivo pueden tener, a largo plazo, importantes repercusiones sobre el riesgo coronario.

Otra cuestión es si alguno o algunos de los tratamientos utilizados en la DM puede ser la causa de HTA. Así, el incremento de peso que puede acompañar al tratamiento con insulina y, en menor medida, con sulfonilureas o

	IECA o ARAII				CA	
	CAPPP (n = 10.985)	HOPE (n = 9.297)	LIFE (n = 9.193)	VALUE (n = 15.245)	INSIGHT (n = 6.321)	INVEST (n = 22.576)
Seguimiento medio (años)	6,1	5	4,8	4,2	4,5	2,7
Nuevos casos (tratamiento convencional)*	380 (7 %)	155 (5,4 %)*	319 (8 %)	845 (16,4)	176 (5,6 %)	176 (7,7 %)
Nuevos casos (IECA, ARA o CA)	337 (6 %)	102 (3,6 %)	241 (6 %)	690 (13,1)	136 (4,3 %)	136 (6,6 %)
RRR para IECA, ARA o CA	14 %	34 %	25 %	23 %	23 %	24 %

*placebo □ p = 0,001 ■ p = 0,039

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina; CA: antagonistas del calcio RRR: reducción del Riesgo relativa.

Tabla 1. Prevención de la incidencia de DM2 en diferentes estudios

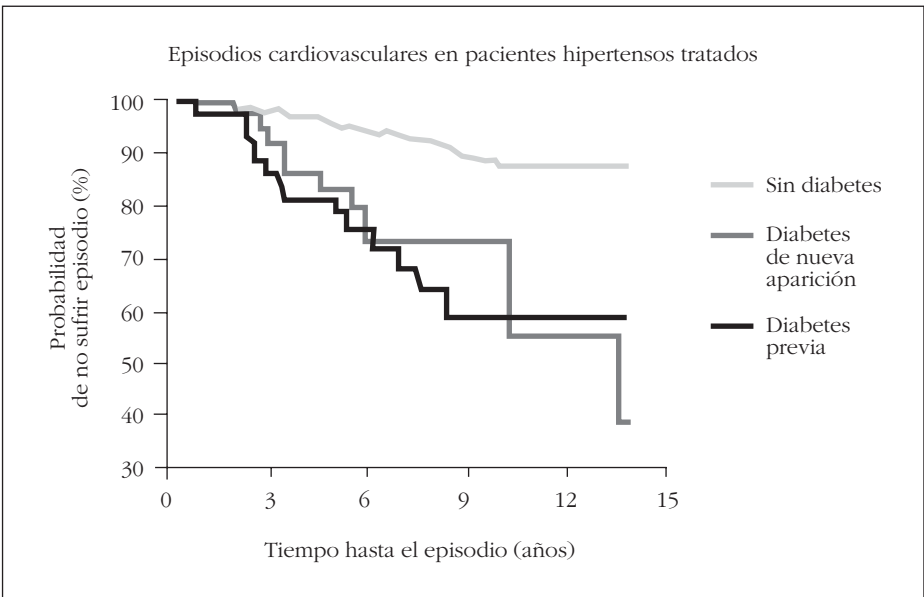


Figura 1. Porcentaje de pacientes libres de eventos en función de la ausencia de diabetes, diabetes conocida o diabetes de nueva aparición en hipertensos tratados (modificada de Verdecchia).⁶

glitazonas puede contribuir al incremento de las cifras de PA en los pacientes con DM2.

INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL DIABÉTICO CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Desde el punto de vista vascular el paciente diabético-hipertenso envejece precozmente. La coexistencia de HTA y DM acelera la progresión de la aterosclerosis y, con ello, la aparición de complicaciones macrovasculares (enfermedad coronaria, ictus isquémico y arteriopatía periférica), pero también aumenta el riesgo de complicaciones microvasculares, especialmente la nefropatía y la retinopatía diabética.

La coexistencia de HTA en los pacientes con diabetes mellitus incrementa hasta 4 veces el riesgo cardiovascular comparado con poblaciones no diabéticas de la misma edad y sexo (fig. 2).⁷ El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), que incluyó solamente varones, demostró que el riesgo de mortalidad cardiovascular fue hasta 3 veces superior en los hipertensos diabéticos que en los no diabéticos tras el ajuste por otras variables de confusión. Además, el riesgo de muerte cardiovascular aumentaba en los diabéticos a medida que se incrementaba la presión arterial sistólica (PAS) (fig. 3).⁸

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS COMUNES

Si bien la HTA que aparece en el paciente con DM2 corresponde, en la mayoría de los

casos, a la forma idiopática o esencial de HTA, la coexistencia de ambos factores de riesgo ha planteado la búsqueda de un mecanismo etiopatogénico común. Hacia mitad de la década de 1990 se invocó al estado de resistencia periférica a la insulina como el nexo de unión que definiría el síndrome X (síndrome plurimetabólico). Este síndrome comprendería HTA, hiperglucemia o DM2, hiperinsulinemia, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia y cifras bajas de colesterol-HDL.⁹ En la actualidad aún se investiga intensamente sobre los mecanismos que tratan de explicar, bajo una teoría unitaria, el desarrollo de HTA y DM, a lo que debe añadirse el papel de la genética y las diferencias étnicas. En la tabla 2 se presentan algunos de los hallazgos que han relacionado la insulina y/o la hipersulinemia con el aumento de la PA.

Una de las variables de confusión más descritas en los estudios clásicos que relacionaban DM2 e HTA ha sido la presencia de obesidad. En pacientes obesos, especialmente en aquellos varones con distribución central o abdominal de la grasa corporal, también puede observarse un estado de resistencia a la insulina, junto con un perfil lipoproteico aterogénico que puede incrementar hasta 20 veces el riesgo de enfermedad coronaria. Además, la pérdida de peso se asocia a una mejora del síndrome metabólico, lo cual tiene un interés terapéutico incuestionable.

RIESGO CARDIOVASCULAR Y SÍNDROME METABÓLICO

Hasta hace poco se desconocía el riesgo cardiovascular de los pacientes con síndrome

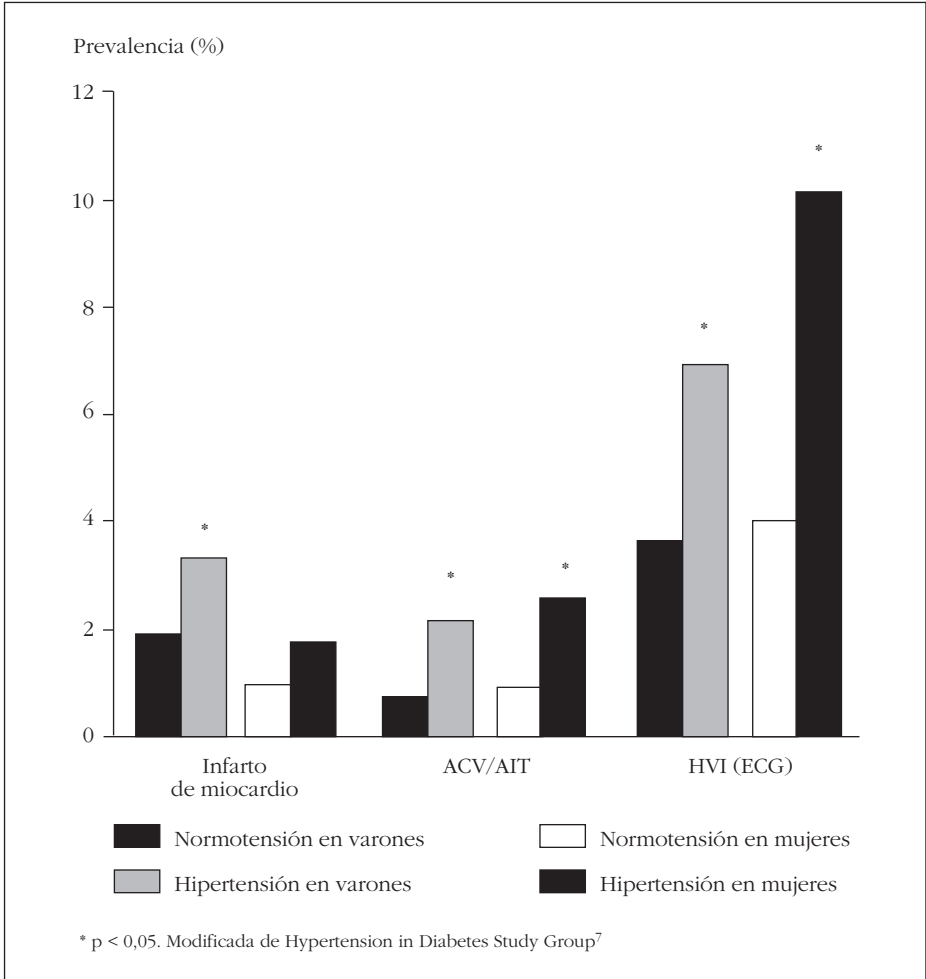


Figura 2. Prevalencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV)/accidente isquémico transitorio (AIT) e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) en función de la presencia o no de HTA, en pacientes diabéticos en el momento de su diagnóstico.

metabólico.¹⁰ En un reciente estudio poblacional, una cohorte de 1.209 varones finlandeses de 42 a 60 años, sin antecedente de diabetes ni de enfermedad cardiovascular, fueron seguidos desde 1984 hasta diciembre de 1998

con objeto de analizar, por primera vez, la mortalidad asociada a la presencia del síndrome metabólico. Se utilizaron las definiciones del síndrome metabólico del Programa Nacional de la Educación del Colesterol (NCEP) y de la

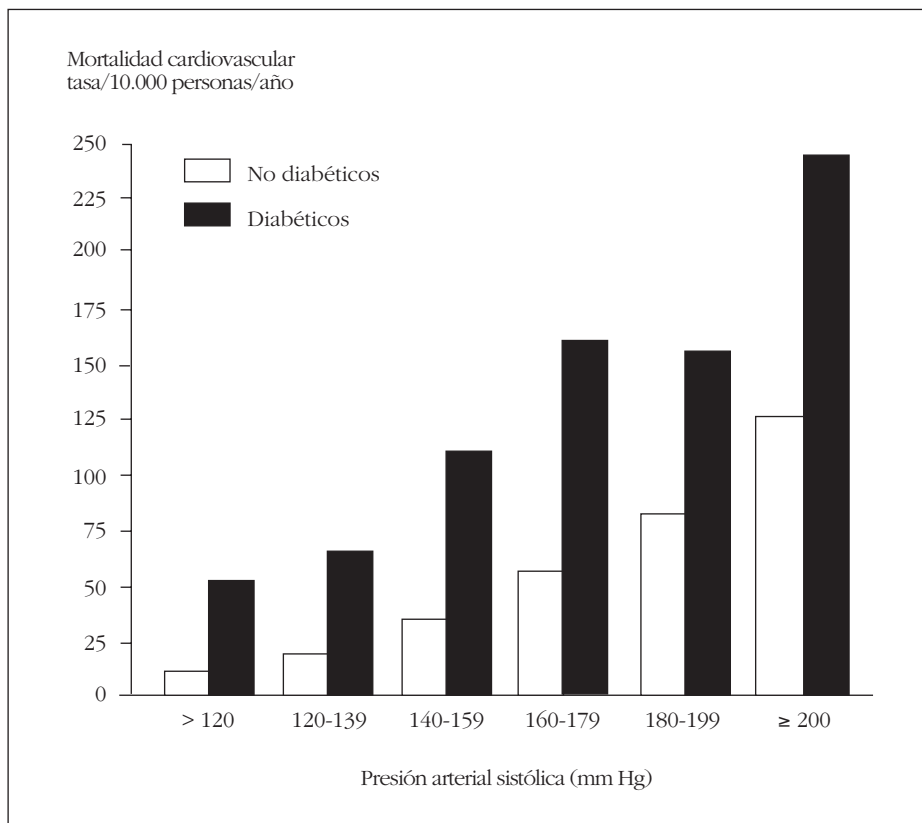


Figura 3. Riesgo de muerte cardiovascular según niveles de presión arterial sistólica y de la presencia o no de diabetes mellitus. Estudio MRFIT.⁸

- Aumento de la reabsorción de sodio y agua
- Aumento de la sensibilidad a la sal
- Aumento de la respuesta presora a la angiotensina II
- Cambios en el transporte iónico transmembrana
- Aumento de la concentración intracelular de calcio
- Estimulación de factores de crecimiento a nivel vascular
- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
- Reducción en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras
- Aumento de la secreción de endotelina

Tabla 2. Mecanismos propuestos sobre la relación entre la insulina/insulinorresistencia y el aumento de presión arterial

Organización Mundial de la Salud (OMS). La prevalencia de síndrome metabólico osciló entre el 8,8 y el 14,3%. Durante los 11,4 años de seguimiento, hubo 109 muertes, de las cuales 46 y 27 fueron debidas a enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria, respectivamente. Los varones con síndrome metabólico, según la definición del NCEP, tenían un riesgo de 2,9 (IC del 95%: 1,2-7,2) a 4,2 (IC del 95%: 1,6-10,8) veces de morir por enfermedad coronaria y, según la definición de la OMS, de 2,9 (IC del 95%: 1,2-6,8) a 3,3 (IC del 95%: 1,4-7,7) después de ajustar por los factores de riesgo convencionales. Mediante un análisis factorial, se clasificó a los pacientes en diferentes cuartiles de «carga de factor metabólico». Los situados en el cuartil superior tenían 3,6 (IC del 95%: 1,7-7,9), 3,2 (IC del 95%: 1,7-5,8) y 2,3 (IC del 95%: 1,5-3,4) más probabilidad de morir por enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular y por cualquier causa, respectivamente.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN VASCULAR EN LA DIABETES

Los mecanismos fisiopatológicos que relacionan la DM con la lesión vascular y el proceso de arteriosclerosis son múltiples.¹¹⁻¹⁵ De hecho, resulta difícil aislar las consecuencias propias de la DM de las derivadas de la HTA o de la dislipemia, dado que ambos procesos acompañan con una elevadísima frecuencia a la diabetes, especialmente la DM2.

Los mecanismos de la lesión vascular en la DM residen en diversos componentes, tanto

del torrente circulatorio como de la pared vascular, e incluyen alteraciones plaquetarias, de los factores de la coagulación, de las lipoproteínas plasmáticas, de las células endoteliales y de las células musculares lisas vasculares. Como se ha expuesto, estas alteraciones son consecuencia, por un lado, de la elevación de la PA y de los lípidos y, por otro, de la propia hiperglucemia y de la hiperinsulinemia y/o insulinoresistencia. Por lo que respecta a esta última, se ha sugerido que la DM es sólo la punta del iceberg que constituye la resistencia a la insulina y que lleva aparejada, además de la posibilidad de presentar DM2, obesidad, dislipemia e HTA. La diabetes se asocia también con un incremento de productos avanzados de la glucosilación, aumento de los niveles de ácidos grasos libres y otras anomalías lipoproteicas. Todas estas alteraciones pueden asimismo contribuir a los mecanismos de lesión vascular en la diabetes.

ALTERACIONES PLAQUETARIAS

La DM2 es un estado que favorece la trombosis y la hipercoagulabilidad, por lo que es lógico pensar que se acompañe de anomalías en la estructura y/o el funcionalismo plaquetario. Las plaquetas modelan la función vascular y participan de manera significativa en la formación del trombo. Las alteraciones plaquetarias pueden favorecer la progresión de la arteriosclerosis y tener consecuencias en la rotura de la placa. La concentración intra-plaquetaria de glucosa es un reflejo de la glucemia plasmática, dado que la entrada de glucosa en la plaqueta no depende de la insulina. La hiperglucemia actúa sobre la plaqueta

ta de forma similar a como lo hace en la célula endotelial, y aunque las alteraciones inducidas en las plaquetas tienen menos trascendencia desde el punto de vista de la regulación de la función vascular, también inciden en la alteración de ésta. Así, la hiperglucemia activa la proteincinasa C, disminuye la producción de óxido nítrico y aumenta la de aniones superóxido. En la DM se ha descrito un aumento de la adhesión y agregación plaquetaria. Las plaquetas de los pacientes diabéticos presentan un mayor contenido de calcio libre citosólico y una probable deficiencia en magnesio. Dado que la agregabilidad plaquetaria es directamente proporcional al contenido de calcio e inversamente proporcional al de magnesio, esta alteración en el balance iónico presente en las plaquetas de los pacientes diabéticos contribuye, sin lugar a dudas, a la mayor agregabilidad plaquetaria. Además, esta hiperactivación plaquetaria es capaz de liberar sustancias como el tromboxano A_2 , el factor de crecimiento transformante (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), con capacidad de interferir y acelerar el proceso de formación de la placa de ateroma y el remodelado de la pared vascular. En contraste con estos datos, la vida media de las plaquetas parece estar disminuida en los pacientes diabéticos. Si bien este hecho es posible que no tenga trascendencia fisiopatológica, sí que de alguna forma puede interferir en el beneficio potencial del tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Así, se ha sugerido la posibilidad de que los pacientes diabéticos pudiesen beneficiarse de dosis más elevadas de ácido acetilsalicílico o de un tratamiento combinado con más de un antiagre-

gante, hipótesis que se está desarrollando en la actualidad mediante un ensayo clínico (CHARISMA). Otras alteraciones plaquetarias descritas en la diabetes incluyen un incremento de la expresión en superficie del complejo glucoproteína Ib, que media la unión al factor Von Willebrand y del complejo GpIIb/GpIIIa, que media la interacción con la fibrina. Una vez más, estas alteraciones posibilitan la situación de un estado favorecedor de la trombosis en la diabetes.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN/FIBRINÓLISIS

Además de potenciar la agregabilidad plaquetaria, la diabetes aumenta la capacidad procoagulante sanguínea, lo que promueve que la rotura de la placa de ateroma ocasione con mayor frecuencia la oclusión trombótica de la arteria. En la DM parece existir un desequilibrio entre la actividad procoagulante y la actividad fibrinolítica a favor de la primera. Así, se han descrito niveles elevados de factor tisular, factor Von Willebrand, fibrinógeno, factor VII y complejos trombina-antitrombina. Tanto los niveles elevados de fibrinógeno como los de complejos trombina-antitrombina son especialmente importantes, dado que influyen en la persistencia del coágulo en los lugares donde se ha producido agresión endotelial. Igualmente, las concentraciones de los anticoagulantes endógenos, como la antitrombina III y la proteína C, se encuentran disminuidos en la diabetes.

Otro de los factores que se han encontrado elevados en los pacientes diabéticos es el inhibidor del activador del plasminógeno-1

(PAI-1), hecho que refleja una disminución de la actividad fibrinolítica.

Las bases de estos trastornos de la coagulación se relacionan con la hiperglucemia, la obesidad y la hiperlipemia, especialmente posprandial. Así, se ha demostrado que la hipertrigliceridemia y la hiperquilomicronemia que suceden a una comida rica en grasas se acompañan de aumentos del factor VII, lo que contribuye a explicar el incremento del riesgo de eventos coronarios en esta situación. Además, el incremento de la síntesis hepática y endotelial de PAI-1 puede inducirse en cultivo celular de esta estirpe mediante la incubación con insulina o con partículas VLDL, e incluso se han identificado variaciones en el gen del PAI-1 que modulan la respuesta a las VLDL.

ANOMALÍAS LIPOPROTEICAS

Es evidente que existe una clara relación entre la DM y las alteraciones en las lipoproteínas plasmáticas, que dichas alteraciones son más evidentes en los pacientes con un deficiente control metabólico y que la dislipemia es un elemento crucial en la formación de la placa de ateroma. Todas las evidencias parecen indicar que el mecanismo de inicio del proceso es la insulinoresistencia. Así, este fenómeno impide la normal acción de la insulina sobre la célula grasa, que tiene como consecuencia un aumento de la liberación de ácidos grasos libres. Además de una acción deletérea sobre la célula endotelial que implica una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, estos ácidos grasos favorecerían la síntesis de VLDL hepática, lo que conlleva una hipertrigliceridemia, especialmente en la situa-

ción posprandial y directamente proporcional al contenido graso de la ingesta. La hipertrigliceridemia posprandial es uno de los factores de riesgo recientemente reconocidos de la enfermedad coronaria y otras manifestaciones de la arteriosclerosis. Finalmente, la acción de una enzima que actuaría sobre las VLDL produciría una disminución de HDL y un aumento de partículas LDL pequeñas y densas, con gran capacidad para atraer macrófagos a la pared vascular que las fagociten y formen las células espumosas, que constituyen el principal componente lipídico de la placa de ateroma y que, además, mantienen dicha placa en condiciones de poca estabilidad, que la hacen más susceptible a la rotura.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Las células endoteliales forman una monocapa en la superficie interior de los vasos sanguíneos y constituyen una interfase metabólicamente activa entre el torrente circulatorio y el tejido vascular. El endotelio sintetiza sustancias bioactivas de gran importancia, entre las que se incluyen el óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno, prostaglandinas, endotelina y angiotensina II, que regulan la función y la estructura de los vasos. El NO promueve una importante vasodilatación, inhibe la adhesión y agregación plaquetarias y limita los fenómenos inflamatorios promovidos por la adhesión de las células sanguíneas de estirpe blanca. Finalmente, el endotelio inhibe la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares. La diabetes afecta claramente a la función endotelial, sobre todo mediante la disminución de la vasodila-

tación dependiente de NO. Esta alteración es precoz en la diabetes y precede a la formación de la placa de ateroma. Los mecanismos implicados en esta menor biodisponibilidad del NO en la diabetes son variados. Así, la hiperglucemia es capaz de inhibir la sintasa endotelial del NO y reducir por tanto su producción. Además, la hiperglucemia aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, especialmente del anión superóxido. Estas especies reaccionan rápidamente con el NO, inactivándolo y produciendo peroxinitrito. Esta sustancia también actúa sobre la sintasa endotelial, derivando la producción de NO hacia la de anión superóxido.

Las alteraciones endoteliales en la diabetes no sólo dependen de la hiperglucemia. Así, la resistencia insulínica, prácticamente constante en los individuos con DM2, produce un exceso de liberación de ácidos grasos libres que activan el sistema de transducción de señales de la proteincinasa C, inhiben el sistema de fosfolípidos de membrana IP3 (fosfatidil inositol) y aumentan asimismo la producción de especies reactivas de oxígeno, mecanismos todos ellos que disminuyen la producción de NO o reducen su biodisponibilidad mediante una mayor degradación. Otra de las consecuencias de la producción de peroxinitrito es la inhibición de la producción endotelial de prostaciclina, sustancia con capacidad también vasodilatadora y antiagregante.

Además de su efecto inhibitorio sobre la disponibilidad de sustancias endoteliales vasodilatadoras (NO y prostaciclina), la diabetes estimula la producción de sustancias vasoconstrictoras. La más importante de ellas es la endotelina 1, que actúa sobre un receptor

específico de la célula muscular lisa vascular produciendo su contracción. La endotelina estimula además la retención hidrosalina renal, la actividad del sistema renina-angiotensina y produce hipertrofia del músculo liso. La endotelina puede estimularse mediante la insulina (a través de un mecanismo de aumento de su expresión génica), o por la presencia de productos glucosilados o partículas LDL oxidadas. Finalmente, la diabetes es también capaz de aumentar otros productos endoteliales vasoconstrictores, como derivados prostanoides o la propia angiotensina II.

El efecto tóxico de la diabetes sobre la célula endotelial no se limita sólo a sustancias de actividad fundamentalmente vasoaactiva, sino que es capaz de modificar toda una serie de elementos clave que participan en la respuesta inflamatoria y que, en la actualidad, se cree que constituye uno de los principales mecanismos que conducen a la formación de la placa de ateroma. Así, los procesos de secreción de citocinas por los linfocitos T, la formación de células espumosas, producto de la ingestión de partículas LDL por los macrófagos, y la adhesión y migración celular al espacio subendotelial son todos ellos procesos que se encuentran hiperactivados en los pacientes diabéticos. La disminución de la secreción de NO y el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno son procesos que estimulan la actividad del factor nuclear kappa B. Este factor de transcripción nuclear es responsable de la síntesis de integrinas y moléculas de adhesión que facilitan la adhesión de monocitos a la superficie endotelial, así como la producción de quimocinas que se encargan de atraer más células circulantes e iniciar así

el proceso de formación de la placa. Todos estos procesos se encuentran, además, incrementados por la acción de las partículas VLDL y de los ácidos grasos libres.

Para finalizar, la diabetes altera la producción endotelial de sustancias que intervienen en la síntesis de colágeno. La síntesis de colágeno es un elemento esencial para mantener la estabilidad de la placa de ateroma una vez formada. Las placas con elevado contenido en colágeno y con poca grasa tienden a crecer de manera estable, dando lugar a complicaciones obstructivas de forma tardía. Por el contrario, las placas con elevada cantidad de grasa y deficiente contenido en colágeno tienden a romperse prematuramente por la acción de la corriente sanguínea sobre el hombro de la placa, dando lugar, por tanto, a fenómenos embólicos en territorios distales de forma precoz. En el proceso de formación y degradación de la matriz colágena intervienen en particular unas sustancias conocidas como metaloproteasas, sintetizadas en parte por la célula endotelial. Se ha descrito un aumento de dichas metaloproteasas en la diabetes. Además, en los pacientes con síndromes coronarios agudos, la concentración de una de dichas metaloproteasas (MMP-9) tiene un valor pronóstico sobre la tasa de infarto de miocardio. La figura 4 resume los diferentes mecanismos que dan lugar a la aterogénesis y que dependen de la disfunción endotelial.

ALTERACIONES EN LAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS VASCULARES

Existen evidencias clínicas que relacionan la resistencia a la insulina con una mayor arte-

riosclerosis. El estudio IRAS, con más de 1.400 personas, demostró una correlación inversa entre la sensibilidad a la insulina y el índice de grosor íntima-media carotídeo, considerado hoy día uno de los principales marcadores de lesión vascular precoz. Desde el punto de vista fisiopatológico es posible que concentraciones suprafisiológicas de insulina, actuando a través de la proteincinasa C, puedan tener actividad mitogénica sobre las células musculares lisas vasculares, modificando la expresión de éstas, que pasarían de un fenotipo contráctil a otro proliferativo, con la consiguiente hiperplasia vascular. Este efecto de la insulina se produciría únicamente cuando llevara asociada una insulinoresistencia y ello se intentaría explicar por una acción a través de los receptores del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF-1) o de activación de sistemas nucleares de transmisión de señales, como el factor nuclear kappa-B (NF- κ B) o los receptores gamma activados por el proliferador de peroxidasa (PPAR γ). En cualquier caso, los mecanismos intrínsecos de dicho efecto no están demasiado claros.

En conclusión, en la DM, de forma directa por la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia, o de forma indirecta a través de la HTA o de la dislipemia, se producen anomalías plaquetarias, de la coagulación y fibrinólisis, y anomalías en la función endotelial. Todo ello conlleva un mayor depósito lipídico en la pared vascular, infiltración mononuclear, proliferación de las células del músculo liso vascular y crecimiento de la matriz colágena extracelular que, en conjunto, darán lugar a un proceso acelerado de arteriosclerosis y a la persistencia de placas de ateroma,

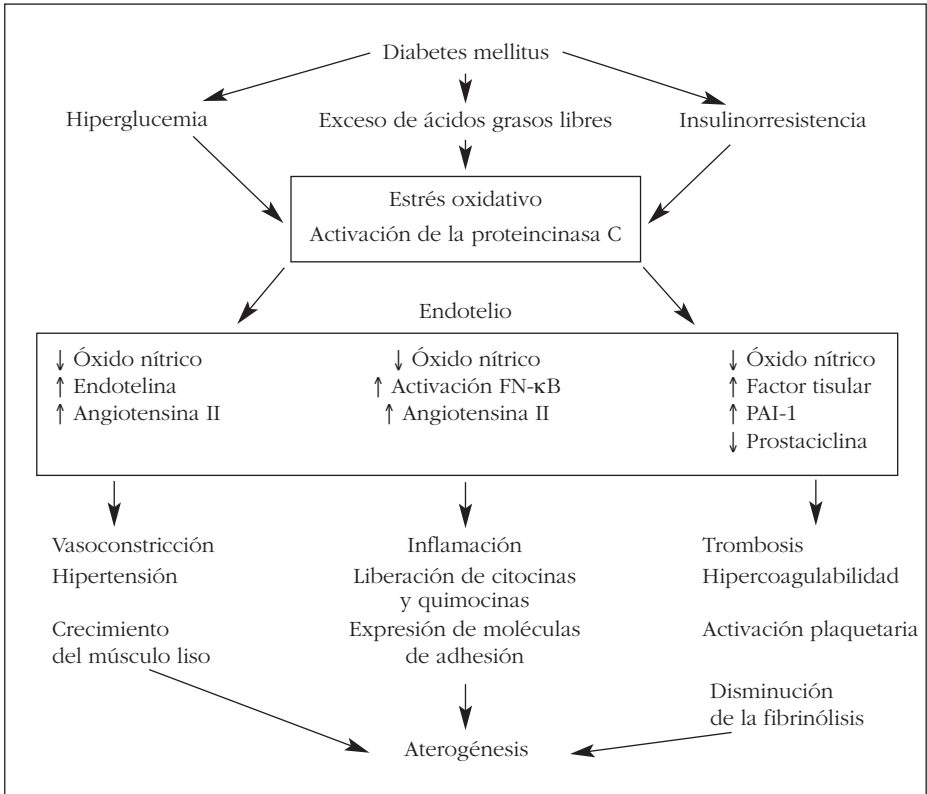


Figura 4. Cascada de mecanismos que conducen a la formación de la placa de ateroma en la diabetes mellitus. La disfunción endotelial desempeña un papel central en la producción de sustancias que desencadenan todos los procesos que favorecen la aterogénesis.

de estructura menos fibrosa y más lipídica, hecho que las hace más susceptibles a la rotura por las fuerzas de cizallamiento de la corriente sanguínea con la consiguiente aparición de eventos cardiovasculares clínicos.

Bibliografía

1. The Hypertension in Diabetes Study Group. 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;11:309-17.
2. Plans P, Espunas J, Romero N, Barahona M, Ruigómez J, Pardell H, Set al. The association between arterial hypertension, obesity and hypercholesterolemia in a sample of the adult population of Catalonia. *An Med Interna* 1994; 11:278-84.
3. De Pablos-Velasco P, Martínez-Martín FJ, Rodríguez Pérez F, Urioste LM, García Robles R. Prevalence, awareness, treatment and control of

- hypertension in a Canarian population. Relationship with glucose tolerance categories. The Guia Study. *J Hypertens* 2002;20:1965-71.
4. Sender Palacios MJ, Vernet Vernet M, Larrosa Sáez P, Tor Figueras E, Foz Sala M. Socio-demographic and clinical characteristics of a patient population with diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2002;29:474-80.
 5. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
 6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-9.
 7. The Hypertension in Diabetes Study Group (HDS). Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993;11:319-25.
 8. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
 9. Reaven GM, Lithell H, Lansberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;344:374-81.
 10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
 11. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An update. *Hypertension* 2001;37:1053-9.
 12. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8.
 13. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
 14. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:430-6.
 15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.

Objetivos del control de la hipertensión arterial en el paciente diabético

Manel Mata Cases

INTRODUCCIÓN

Tal como se ha comentado previamente, la asociación de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) comporta un incremento importante en la morbimortalidad cardiovascular, que constituye la principal causa de muerte en los pacientes diabéticos. La relación entre HTA, DM y obesidad es muy intensa y estrecha, especialmente en los pacientes con obesidad abdominal, constituyendo, junto con el trastorno de los lípidos, los principales componentes del llamado síndrome metabólico o de resistencia a la insulina. Además, se sabe también que la HTA empeora el pronóstico de algunas de las complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía básicamente), afecta de forma notable la calidad de vida de estos pacientes y comporta un elevado coste para el sistema sanitario, por lo que el control de la HTA se ha considerado una intervención prioritaria en los pacientes con diabetes.¹⁻⁷

El control de la hiperglucemia y de la HTA en el estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) se ha mostrado capaz

de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM2.^{8,9} Actualmente el tratamiento de la DM2 se contempla como un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo, dándole igual o mayor importancia al tratamiento de la HTA o la dislipemia que al propio control de la hiperglucemia.^{1,4,6,7}

En general no existen diferencias en el tratamiento de la HTA en la diabetes tipo 1 (DM1) y la DM2. A lo largo del capítulo, si no se menciona expresamente, nos referiremos a la DM2, ya que son los pacientes en los que la HTA es más prevalente y sobre los que tiene una responsabilidad más directa el médico de atención primaria.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS Y CRITERIOS DE CONTROL

NECESIDAD DE UN ABORDAJE MULTIFACTORIAL DE LA DIABETES

Ya se ha comentado que el diabético es un paciente con múltiples factores de riesgo que

deben controlarse; por ello, los medios para conseguir los objetivos en el tratamiento de la DM2 deben ajustarse a la evidencia de que disponemos acerca de los posibles beneficios del tratamiento a largo plazo. Así, por ejemplo, en el estudio UKPDS, tras una media de 10 años de seguimiento, el tratamiento intensivo de la hiperglucemia (objetivo: glucemia basal < 105) frente al tratamiento convencional (objetivo: glucemia basal < 270) redujo en un 25 % las complicaciones microvasculares. Sin embargo, no mostró ninguna reducción significativa de las complicaciones macrovasculares y la reducción del conjunto de complicaciones relacionadas con la diabetes (incluida la mortalidad por cualquier causa), aunque significativa, fue sólo de un 12 % (UKPDS 33). Por el contrario, a la luz de las evidencias actuales, el control estricto de la presión arterial (PA) y/o de los lípidos puede reportar unos beneficios superiores y en un plazo de tiempo inferior. Diferentes estudios han demostrado los beneficios del tratamiento con estatinas en diabéticos con riesgo elevado (estudios HPS [Heart Protection Study], CARDS [Collaborative Atorvastatin Diabetes Study]...) con reducciones de eventos cardiovasculares entre el 20 y el 40 %. En cuanto a la PA, en el estudio UKPDS una reducción de 10 mm Hg de presión arterial sistólica (PAS) y 5 mm Hg de presión arterial diastólica (PAD) en el grupo de tratamiento estricto respecto del menos estricto se asoció a una reducción de la mortalidad relacionada con la diabetes del 32 % y de las complicaciones microvasculares del 37 %.⁸

En este punto, debemos recordar que la intervención más coste-efectiva en términos de prevención cardiovascular consiste en dejar

de fumar, por lo que deben priorizarse en estos pacientes las intervenciones de apoyo y no limitarse al simple consejo ocasional. Otro aspecto que había sido motivo de controversia es el tratamiento de los diabéticos con ácido acetilsalicílico por el posible riesgo de complicaciones hemorrágicas y empeoramiento de la retinopatía diabética; sin embargo, se ha demostrado que no altera el curso de la retinopatía ni aumenta el riesgo de hemorragia vítrea. Actualmente existe consenso sobre los beneficios del tratamiento con ácido acetilsalicílico tanto en prevención secundaria como en primaria cuando el riesgo es elevado o coexisten otros factores de riesgo. Sin embargo, en el diabético hipertenso, antes de iniciar el tratamiento debe conseguirse un control aceptable de la PA para reducir el riesgo de un posible accidente cerebrovascular (AVC) hemorrágico.

EVIDENCIAS QUE JUSTIFICAN EL ABORDAJE MULTIFACTORIAL

Los actuales criterios de control de la DM2 dan tanta importancia a la normalización de los parámetros glucémicos como a la del resto de factores de riesgo cardiovascular: PA, lípidos, índice de masa corporal y hábito tabáquico (tabla 1). Recientemente, el estudio de Steno ha demostrado de manera concluyente que un abordaje multifactorial del conjunto de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos de riesgo elevado (con microalbuminuria) es capaz de reducir la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares en más del 50 %¹⁰ (fig. 1). Los objetivos en el grupo intensivo fueron más estrictos durante los

	Objetivo	Intensificar intervenciones
HbA1c (%)	< 7	> 8
Colesterol (mg/dl)	< 200	> 230
LDL (mg/dl)	< 100	>130
HDL (mg/dl)	> 40	< 35
Triglicéridos (mg/dl)	< 150	> 200
Presión arterial	< 130/80	> 140/90
Consumo de tabaco	No	Sí

Guía GEDAPS. 4ª edición. 2004

Tabla 1. Criterios de control en la DM2. Recomendaciones de la guía GEDAPS 2004

Variable	Tratamiento convencional		Tratamiento intensivo	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
PAS (mm Hg)	< 160	< 135	< 140	< 130
PAD (mm Hg)	< 95	< 85	< 85	< 80
HbA1c (%)	< 7,5	< 6,5	< 6,5	< 6,5
Colesterol (mg/dl)	< 250	< 190	< 190	< 175
Triglicéridos (mg/dl)	< 195	< 180	< 150	< 150
IECA en normotensos	No	Si	Si	Si
AAS en pacientes con CI	Si	Si	Si	Si
AAS en pacientes con EVP	No	No	Si	Si
AAS en pac. sin CI ni EVP	No	No	No	Si

Gaede P et al. N Engl J Med 2003;348:383-93. CI: cardiopatía isquémica.
EVP: enfermedad vascular periférica
AAS: ácido acetilsalicílico

Tabla 2. Objetivos en los grupos de tratamiento convencional e intensivo en el Estudio STENO-2

9 años que duró el estudio, aunque variaron a lo largo del tiempo (tabla 2). Las diferencias más destacables se refieren a los objetivos en la HTA. Así, mientras en el grupo de tratamiento convencional el objetivo fue una PA < 160/95 entre 1993 y 1999, en el mismo período en el grupo de tratamiento intensivo el objetivo fue una PA < 140/85. A partir de 2000 las diferencias en los objetivos fueron menores (PA < 130/85 en el convencional y PA < 130/80

en el intensivo). Las diferencias en los valores de PA al final del estudio entre los dos grupos fueron de -11 mm Hg en la PAS y de -4 mm Hg en la PAD.¹⁰ Sin embargo, por las especiales características del estudio (160 pacientes con DM2, hipertensos o no, con microalbuminuria, de los cuales la mitad fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con IECA con independencia de la existencia o no de HTA) y el hecho de que muchos más pacientes del

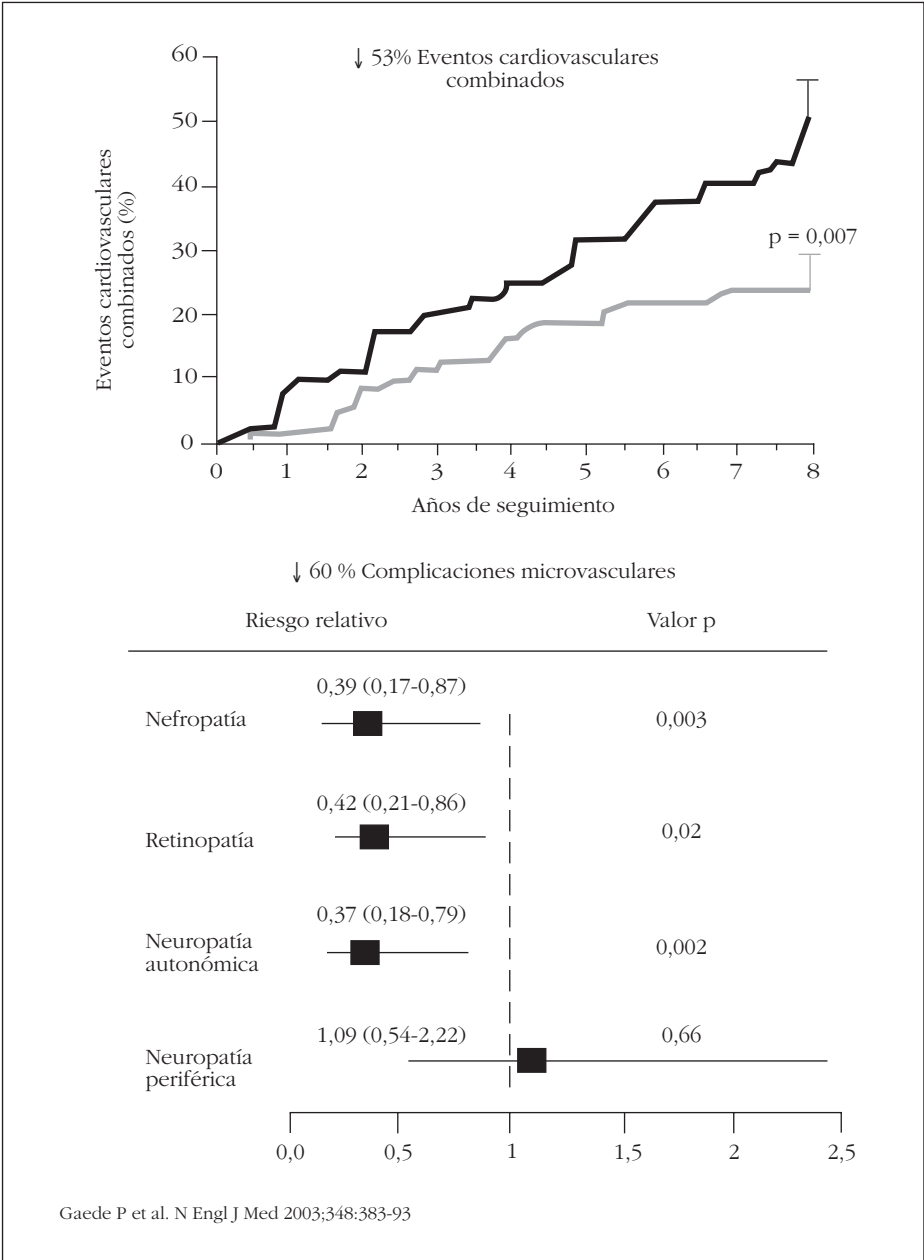


Figura 1. Reducción de complicaciones en el estudio STENO-2.

grupo de control intensivo recibieron ácido acetilsalicílico y estatinas, no permite establecer el impacto de cada uno de los factores en las complicaciones macrovasculares. Por este mismo motivo, no podremos tener en cuenta este estudio al establecer cuál debe ser el objetivo de PA en el diabético, debiendo limitarnos al análisis de los estudios dirigidos específicamente al control de la PA.¹¹⁻¹⁴

OBJETIVOS DEL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL DIABÉTICO

Todas las guías de práctica clínica y documentos de consenso actuales consideran que los objetivos terapéuticos de la PA, al igual que sucede con los lípidos, han de ser más estrictos que en la población general y equivalentes a los propuestos para los pacientes con lesión de órganos diana (tanto enferme-

dad renal como cardíaca). Aunque la normalización o mejora de todos ellos es necesaria para reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes, es en el tratamiento de la HTA en el que pueden obtenerse mayores y más tempranos beneficios. Mientras que en hipertensos no diabéticos los criterios de control o de inicio del tratamiento son los mismos que los del diagnóstico (PA < 140/90), en los diabéticos la mayoría de las guías de práctica clínica, siguiendo las recomendaciones norteamericanas,^{2,6} proponen un valor de PA < 130/80 (tabla 3).³⁻⁵ Así, por ejemplo, frente a los objetivos de PA < 140/85 propuestos previamente por el Consenso Europeo (European Diabetes Policy Group, 1999),¹ los documentos del Joint National Committee VII (JNC VII) norteamericano² y las sociedades europeas proponen 130/80^{3,5,7} en lugar de 130/85 que sugería la anterior propuesta del JNC VI de 1997 y la misma ADA hasta el año 2001. Estos criterios tan estrictos han sido incorporados por las guías de práctica clínica en nuestro medio,⁷ aten-

	ADA 2004	JNC VII 2003	CDA 2003	EDPG 1998	ESH-ESC 2003	BHS-IV 2004	GEDAPS 2004
Objetivo de control	130/80	130/80	130/80	140/85	130/80	130/80	130/80
Iniciar tratamiento	130/80	130/80	130/80		140/90	140/90	140/90
Estándar para auditorías						140/80	140/90

ADA: American Diabetes Association;⁶ JNC-VII: Joint National Committee VII;²
 CDA: Canadian Diabetes Association;⁴ EDPG: European Diabetes Policy Group;¹
 ESH-ESC: European Society of Hypertension-European Society of Cardiology;³
 BHS: British Hypertension Society;⁵ GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria⁷

Tabla 3. Recomendaciones sobre objetivos y criterios de control de diferentes guías y documentos de consenso en pacientes diabéticos

diendo al argumento de que el diabético es un paciente de mayor riesgo que la población general hipertensa, pero sin someter a una crítica rigurosa las evidencias en las que se fundamenta esta decisión.

CRITERIOS DE PRESIÓN ARTERIAL PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Otro aspecto polémico es si el mismo valor de 130/80, como objetivo terapéutico, ha de ser también el dintel para el inicio del tratamiento farmacológico (tabla 3). El JNC VII ha establecido también la cifra de 130/80 para el inicio del tratamiento, sabiendo que se trata de un grupo de pacientes definido como «prehipertensión» y así lo han asumido las sociedades de diabetes norteamericanas.^{4,6} En cambio, cabe resaltar la postura más conservadora de los europeos,^{3,5,7} que mantienen el criterio de inicio al mismo nivel que el criterio de diagnóstico de la HTA (140/90) y que seguramente podría ser considerado más razonable y habitual en la práctica clínica de atención primaria. Para los pacientes con cifras entre 130-139 y 80-89, los americanos proponen iniciar tratamiento farmacológico tras un cierto período de cambios en el estilo de vida, mientras que los europeos consideran que debería limitarse a estos últimos. En el trasfondo de estas discrepancias se encuentra el hecho de que para conseguir unos objetivos tan estrictos se necesitan múltiples fármacos, con un coste económico importante y no exentos de riesgo de efectos adversos. En el estudio UKPDS, un 29 % de pacientes del grupo de control estricto requirió tres o más fármacos

para conseguir unas cifras tensionales medias de 144/82; sin embargo, sólo un 56 % consiguió el objetivo de control de PA < 150/85.⁸ Tampoco se dispone de estudios de coste-efectividad que avalen intervenciones farmacológicas tan precoces. Así pues, tal como recomiendan las guías europeas,^{3,5,7} creemos que debería mantenerse el valor de PA > 140/90 como criterio de inicio de tratamiento, mientras no se demuestre de manera incontestable el beneficio de un inicio tan precoz como preconizan las guías americanas.

EVIDENCIAS QUE JUSTIFICAN LOS OBJETIVOS TENSIONALES

Los objetivos actualmente recomendados (PA < 130/80) son aplicables a todos los diabéticos independientemente de la presencia o no de nefropatía o de que se trate de una HTA sistólica aislada. En los pacientes con nefropatía se habían propuesto previamente unas cifras inferiores (120/75), pero no se dispone de evidencias suficientes que soporten este dintel de intervención. Dado que parece existir un acuerdo generalizado sobre los valores de PA < 130/80 como objetivo del control, intentaremos analizar las evidencias sobre las que se basan los documentos de consenso para preconizar estos valores.

PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

La mayoría de guías se basan en los resultados de los estudios Hypertension Optimal Treatment (HOT)¹¹ y UKPDS 38,⁸ que son los únicos ensayos clínicos que aportan pruebas

sobre los niveles de PAD que deben conseguirse en los pacientes con diabetes. Ambos demostraron reducciones importantes de las complicaciones microvasculares⁸ y cardiovasculares,^{8,11} la mortalidad cardiovascular¹¹ o la mortalidad relacionada con la diabetes⁸ en los pacientes que fueron aleatorizados a objetivos terapéuticos basados en la PAD.

En el estudio UKPDS 38 de intervención sobre la HTA,⁸ 1.148 pacientes hipertensos con DM2 fueron aleatorizados a un objetivo de PA < 150/85 (control estricto) o de PA < 180/105 (control menos estricto), lo que comportó una reducción del riesgo relativo (RRR) del 32 % en la mortalidad relacionada con la diabetes (fig. 2). El impacto en el resto de complicaciones de la diabetes se muestra detallada-

mente en la tabla 4, destacando especialmente la reducción del ACV (RRR: 44 %), pero sin que hubiera una reducción significativa del infarto agudo de miocardio (IAM).⁸

En el estudio HOT participaron 1.501 diabéticos y fueron aleatorizados, como el resto de pacientes, a tres niveles de control: PAD inferior o igual a 90, 85 y 80 mm Hg. En los diabéticos del grupo con PAD < 80 el riesgo de un evento cardiovascular mayor fue significativamente menor (RRR: 53 %) así como la mortalidad cardiovascular (RRR: 66 %) que en los del grupo de PAD < 90 (fig. 3). Aunque también se redujo en un 30 % el ACV y en un 50 % el IAM, al ser pequeño el número de eventos, las diferencias no fueron significativas. Sorprendentemente estos beneficios no se observaron

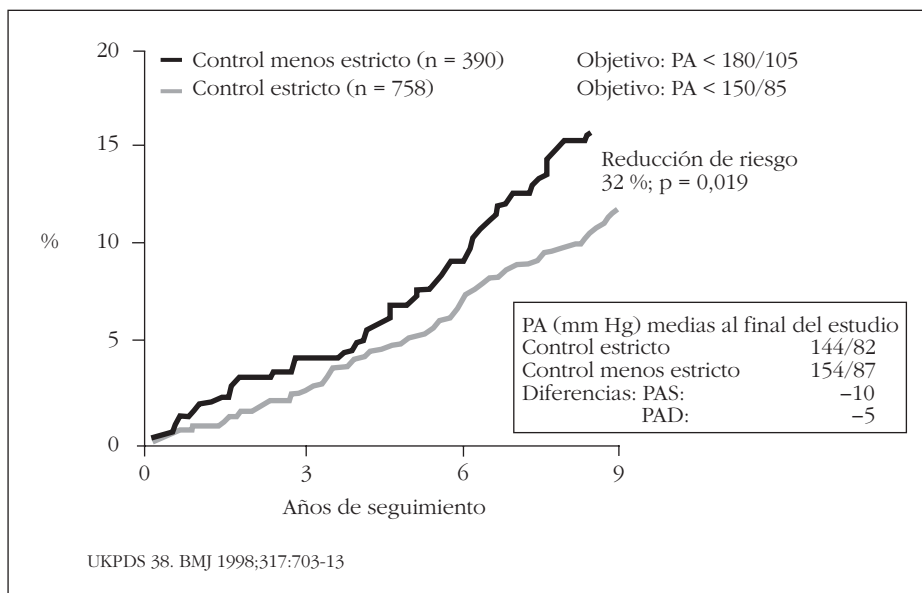


Figura 2. Beneficios del control estricto de la PA en la DM2. Mortalidad relacionada con la diabetes en el estudio UKPDS en hipertensos (UKPDS 38).

Un control estricto de la PA (objetivo PA < 150/85) frente a un control menos estricto (PA < 180/105) consiguió una PA = 144/82 frente a 154/87 mm Hg y redujo el riesgo de:

- | | |
|---|-----------------|
| • Cualquier complicación de la diabetes | 24 % p = 0,0046 |
| • Muerte relacionada con la diabetes | 32 % p = 0,019 |
| • Accidente cerebrovascular | 44 % p = 0,013 |
| • Enfermedad microvascular | 37 % p = 0,0092 |
| • Insuficiencia cardíaca | 56 % p = 0,0043 |
| • Progresión de la retinopatía | 34 % p = 0,0038 |
| • Deterioro de la visión | 47 % p = 0,0036 |

UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-73

Tabla 4. Beneficios del control estricto de la PA en la DM2. Resultados del estudio UKPDS en hipertensos (UKPDS 38)

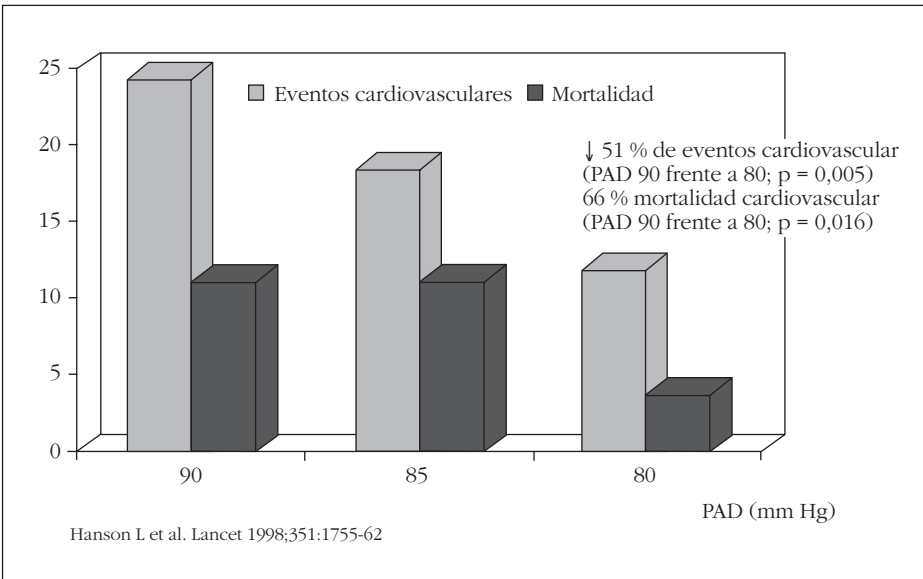


Figura 3. Resultados del estudio HOT en el subgrupo de pacientes con diabetes. Reducción de eventos y de la mortalidad cardiovasculares en función del objetivo de control de la PAD (90, 85 y 80).

en el conjunto de los 18.790 participantes del estudio (hipertensos diabéticos y no diabéticos), lo que, para algunos autores, dificulta

la interpretación de sus resultados.¹⁵ Por otra parte, a pesar de que el objetivo fuera 80, el valor de PAD obtenido al final fue de 82,6 para

el grupo asignado a PAD < 80 y de 86,6 para el grupo asignado a PAD < 90, sin que se observaran beneficios en el conjunto de la cohorte.¹¹ Los autores del HOT no han publicado los valores de PAD finales obtenidos por cada uno de los tres grupos a que fueron asignados aleatoriamente los pacientes hipertensos diabéticos, que podrían ser diferentes del conjunto de pacientes del estudio. Aunque, a nuestro parecer, esto no invalida el objetivo de 80 como el más beneficioso, ha sido motivo de polémica en la literatura médica, y algunos autores proponen no tener en cuenta los resultados de estudio HOT y seguir manteniendo el objetivo de PAD < 85 como previamente proponía el Joint VI.¹⁵ También los valores de PAD obtenidos en el grupo de tratamiento estricto del UKPDS (PA = 144/82) son prácticamente iguales a los obtenidos en el estudio HOT (PAD = 82,6), por lo que para algunos autores estos resultados refuerzan la opinión de mantener el objetivo de PAD < 85, que era el objetivo de PAD en el grupo de tratamiento estricto en el estudio UKPDS.¹⁵ Esto tendría una cierta relevancia, especialmente en pacientes que ya reciben tratamiento hipotensor múltiple a pesar del cual no consiguen llegar a menos de 80. En estos casos, un objetivo por debajo de 85 sería seguramente más que razonable.¹⁵

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

Las evidencias para recomendar el objetivo de una PAS < 130 mm Hg son aún más discutibles y se basan principalmente en dos estudios prospectivos de cohortes y un ensayo clínico. Los estudios epidemiológicos son, en

primer lugar, el de Pittsburgh, en el que 589 pacientes con DM1 fueron seguidos durante 10 años,¹² y en segundo lugar, el análisis epidemiológico del conjunto de la cohorte del estudio UKPDS 36, realizado en pacientes con DM2, en el que se analizaron las complicaciones según el nivel de PA medio durante el estudio independientemente del brazo de tratamiento al que fueron asignados.⁹ En ambos estudios se observó una relación directa entre niveles elevados de PA y mortalidad, enfermedad coronaria, nefropatía y retinopatía proliferativa.^{9,12} Aunque esta relación se extiende hasta niveles de PAS tan bajos como 110 mm Hg por ser una variable continua (fig. 4),⁹ el nivel de evidencia no es suficiente como para recomendar cifras inferiores a 130, ya que no se dispone de ensayos clínicos que confirmen que descensos mayores comporten beneficios.

El único ensayo clínico que sugiere la cifra de PAS < 130, aunque de manera indirecta, es el estudio Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD), del que se han publicado por separado los resultados en los diabéticos hipertensos¹³ y normotensos.¹⁴ Los resultados del estudio apoyan los valores inferiores a 130 mm Hg de los estudios epidemiológicos, aunque el diseño del estudio no permite sacar conclusiones sobre el dintel para la PAS. De hecho, la variable del estudio fue, como en el estudio HOT, la PAD y no la PAS: los pacientes fueron aleatorizados a control «moderado» (mantener cifras de PAD entre 80 y 90) o intensivo (PAD < 75 en el subgrupo de hipertensos y reducción en 10 mm Hg de la cifra basal de PAD en normotensos). En el subgrupo de 480 diabéticos normotensos de este estudio, tras 5,3 años de seguimiento los pa-

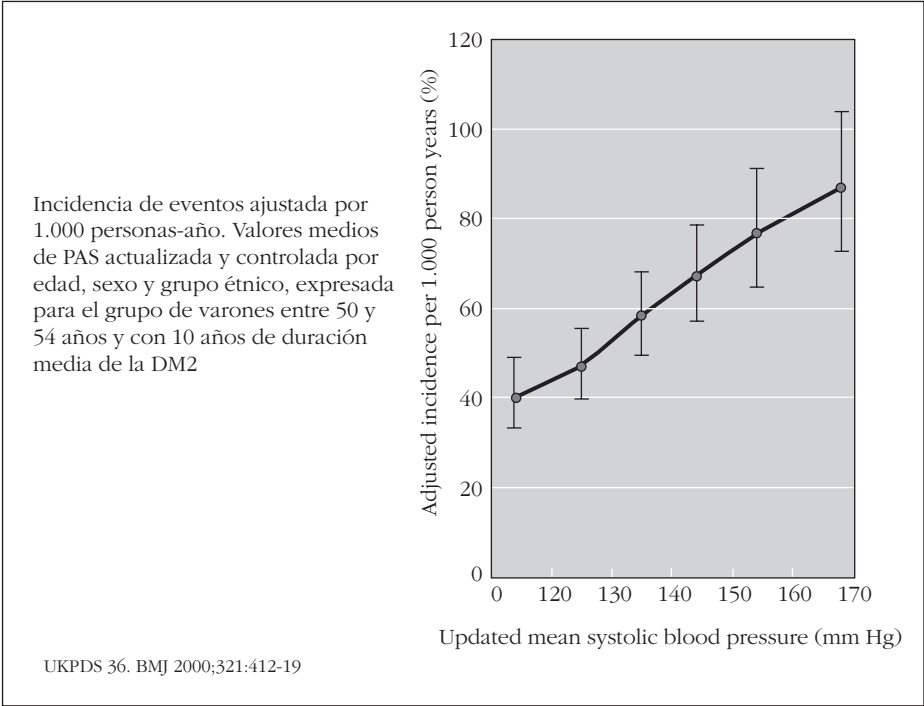


Figura 4. Presión arterial sistólica y eventos relacionados con la diabetes en el estudio epidemiológico UKPDS 36.

cientes del grupo de intervención consiguieron cifras de 128/75, frente a 137/81 del grupo de control moderado, observándose una reducción en la progresión de la nefropatía, la retinopatía y la incidencia de ACV.¹⁴ En cambio, en el grupo de 470 diabéticos hipertensos se consiguieron cifras de 132/78 y 138/86 sin que se observaran diferencias en la variable principal (aclaramiento de creatinina) ni en las secundarias (excreción urinaria de albúmina, hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía y neuropatía).¹³ En estos mismos hipertensos, aunque hubo una reducción de la mortalidad

total, no se produjo una reducción de la mortalidad cardiovascular,¹³ lo que dificulta su interpretación y valoración.

En el estudio de intervención UKPDS 38, los valores de PAS obtenidos en el grupo de tratamiento estricto (PA 144/82) no aportan luz a esta discusión, ya que están muy por encima del valor de 130 mm Hg y el objetivo de control estricto era de 150/85.⁸ Sin embargo, los resultados del estudio epidemiológico (UKPDS 36) no muestran un nivel límite inferior a partir del cual no se obtenga beneficio (fig. 4).⁹

ESTÁNDARES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Quizás unos objetivo tan estrictos pueden parecer inalcanzables en muchos casos y pueden llevar al desánimo a pacientes y profesionales. Esto es especialmente aplicable cuando, a pesar de tomar tres o cuatro fármacos, el paciente no consigue los valores de control deseables, pero no es excusa cuando el paciente está recibiendo un tratamiento insuficiente (monoterapia, por ejemplo). Un argumento pragmático para recomendar niveles por debajo de 130/80 es que cuanto más bajo sea el objetivo, más pacientes se acercarán a él, bien porque se prescribirán más fármacos bien porque se intensificarán los cambios en el estilo de vida o el cumplimiento.

Con objeto de compaginar los objetivos con las dificultades de la práctica clínica real, algunas guías proponen dos puntos de corte diferentes: el objetivo deseable (130/80, por ejemplo) y al mismo tiempo un nivel a partir del cual se requiere intensificar las intervenciones o por encima del cual no debería estar la mayoría de los pacientes y que serviría de estándar para las auditorías. Para los británicos, la mayoría de los pacientes deberían estar por debajo de 140/80 y lo proponen como estándar para las auditorías.⁵ En España, la guía GEDAPS propone desde hace varios años el valor de 140/90 como criterio para iniciar el tratamiento o intensificar las intervenciones y al mismo tiempo como indicador para las evaluaciones de calidad.⁷ Sin embargo, los datos de diferentes evaluaciones nos muestran que estamos todavía muy lejos de conseguir que al menos un 50 % de los pacientes estén

controlados con estas cifras. Esta situación sería ampliamente mejorable si los profesionales intentaran garantizar al menos valores por debajo de 140/90.

CONCLUSIONES

Después de leer esta revisión el lector seguramente coincidirá en que no están adecuadamente justificados los objetivos de PA < 130/80 y que probablemente los criterios más conservadores de hace unos años (PA < 140/85) se ajustan más al nivel de evidencias que disponemos y sobre todo a nuestra práctica clínica habitual. Con un enfoque pragmático, puede ser de ayuda la diferenciación entre el objetivo al que se debe tender (130/80) y el nivel que debería exigirse como estándar para las auditorías (140/85 o 140/90), tal como proponen las guías europeas. También debemos insistir en que no es lo mismo un paciente tratado con un fármaco, en el que por tanto puede intensificarse el tratamiento, que el paciente que a pesar de tres o cuatro fármacos no se encuentra por debajo del objetivo ideal. En este caso debería prevalecer el juicio clínico en función de las características de cada paciente y teniendo también en cuenta los riesgos y el coste de los tratamientos así como el posible impacto negativo de la politerapia en el cumplimiento.

Actualmente está en marcha el estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) con el objetivo de determinar los beneficios de un control muy estricto de la PAS (< 120 mm Hg) frente al conven-

cional (< 140), pero sus resultados no se esperan antes del año 2006. Mientras tanto, los profesionales debemos actuar con sentido común y ponderar los beneficios e inconvenientes en cada paciente sin perder la perspectiva de que para conseguir unos objetivos estrictos se necesitarán múltiples fármacos y aun así siempre quedará un cierto número de pacientes en los que no se llegarán a alcanzar.

Bibliografía

1. European Diabetes Policy Group 1998-1999: A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. *Diab Med* 1999;16:716-30.
2. Seven Report of the Joint National Committee on the prevention, evaluation, and treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Services. NIH Publication No 03-5233, May 2003.
3. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2003 Clinical Practice Guidelines. Macrovascular complications, dyslipidemia and hipertension. Disponible en <http://www.diabetes.ca/cpg2003/downloads/macrovascular.pdf>; consultado 6 de octubre de 2004.
5. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al, the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328: 634-40.
6. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Hypertension management in adults with diabetes. Position Statement. *Diabetes Care* 2004;27(Sup 1)S65-7.
7. GEDAPS (Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud). Guía de recomendaciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. 4.ª ed. Madrid: Elsevier, 2004.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
9. Adler A, Stratton IM, Neil A, Yudkin J, Matthews D, Cull C, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 412-9.
10. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348: 383-93.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
12. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-9.
13. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Supl 2):54-64.
14. 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.
15. Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso MJ, miembros del Grupo de Información sobre Medicamentos de la Dirección General de Asistencia Sanitaria de Sacyl. Objetivos del tratamiento antihipertensivo en la población diabética. Una revisión crítica. *Med Clin (Barc)* 2004;122:584-91.

Epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de la afectación renal y del fondo de ojo

Xavier Mundet Tuduri

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad del metabolismo de los hidratos de carbono que en última instancia condiciona una lesión en distintos órganos y sistemas (cerebro, miocardio, riñón, retina, sistema vascular periférico y nervioso como más importantes).

La patogénesis de la DM, aunque compleja (cada vez la conocemos mejor), no puede simplificarse a una mera disminución de la secreción de insulina por parte del páncreas, sino que además se añade una disminución de la captación periférica de glucosa a nivel muscular y del tejido adiposo y también una inapropiada producción de glucosa hepática.

Además existen evidencias claras de que la DM tipo 2 (DM2) no es sólo una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, sino que debemos englobarla dentro de un complejo síndrome metabólico en el cual confluyen, además de dicha alteración del metabolismo, una alteración lipídica y la hipertensión arterial.¹

La lesión orgánica no es más que la expresión de la afectación vascular, la cual se manifiesta a dos niveles, uno en los grandes vasos

(lesión macroangiopática): arteriopatía coronaria (cardiopatía isquémica), cerebral (accidente cerebrovascular y vasculopatía periférica (claudicación intermitente) y el otro en los pequeños vasos (lesión microangiopática) que es de la que nos ocuparemos en este capítulo y que tiene manifestaciones renales (nefropatía), retinianas (retinopatía) o neurológicas (neuropatía periférica).

Si bien la afectación macrovascular es la principal causa de mortalidad en el diabético,^{2,3} la afectación microvascular supone un reto para el sistema sanitario por su creciente prevalencia y por el elevado coste de su tratamiento.

Actualmente la nefropatía es la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en los países occidentales y el 30% de los pacientes sometidos a diálisis padecen diabetes. Ello es debido en parte al aumento de la incidencia de la DM2 y al incremento de la esperanza de vida en los países desarrollados, que implica que el número de pacientes con nefropatía diabética establecida haya aumentado considerablemente.

Los principales factores de riesgo conocidos de las complicaciones en el diabético en general se resumen en la tabla 1.

- Obesidad definida como IMC > 30 kg/m²
- Obesidad abdominal: perímetro de la cintura
 - > 88 cm en mujeres
 - > 102 cm en varones
- Dislipemia: hipertrigliceridemia
 - Aumento de LDL
 - Disminución de HDL
 - Aumento de VLDL
- Hipertensión arterial
- Hábito tabáquico
- Afectación renal
 - Microalbuminuria y proteinuria
- Afectación cardíaca
 - Hipertrofia ventricular izquierda
- Hiperuricemia
- Alteraciones de la coagulación:
 - Alteraciones del fibrinógeno
 - Alteraciones del inhibidor activado plasminógeno

Tabla 1. Factores de riesgo en la diabetes mellitus

En la prevención de las complicaciones de la DM en general y de las complicaciones microvasculares en particular deberemos ser estrictos en la lucha contra la hipertensión arterial (HTA), el control metabólico y el hábito tabáquico.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL CONTEXTO DE LA DM2 Y COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Cuando hablamos de HTA y de DM2 nos referimos a dos procesos patológicos que por los hábitos de vida de nuestra sociedad desarrollada están en constante aumento.

La HTA se encuentra presente con mayor frecuencia entre los pacientes con DM2 que entre la población general (fig. 1). Así, se estima que dicha prevalencia es de 2 a 3 veces superior entre los diabéticos, sobre todo a partir de la quinta década de la vida.

En la DM tipo 1 (DM1) la presencia de HTA conlleva casi invariablemente la presencia de nefropatía diabética, mientras que en la DM2 no siempre es así.

En el paciente con DM2 convergen diversas patologías, no exclusivamente la nefropatía, que comportan la coexistencia de HTA, como son la obesidad, el sedentarismo o la resistencia a la insulina entre las más importantes. Además, la presencia de HTA precede con mucho a la aparición de nefropatía y con frecuencia se encuentra asociada al desarrollo previo de alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico.

La coexistencia de todos estos factores de riesgo en un mismo paciente ha llevado a considerar una base etiopatogénica común para todos ellos. Reaven¹ fue el primero que pensó que el nexo común y el sustrato fisiopatológico sería la resistencia a la insulina y lo denominó síndrome X.

Desde la década de 1960 se sabe que los pacientes hipertensos (sean o no diabéticos u obesos) presentan unos niveles anormalmente elevados de insulina. Además, la correlación entre las cifras de presión arterial (PA) e hiperinsulinismo son independientes del índice de masa corporal, por lo que los autores que han estudiado el tema concluyen que la resistencia a la insulina es una característica de la HTA esencial, independientemente de la obesidad.

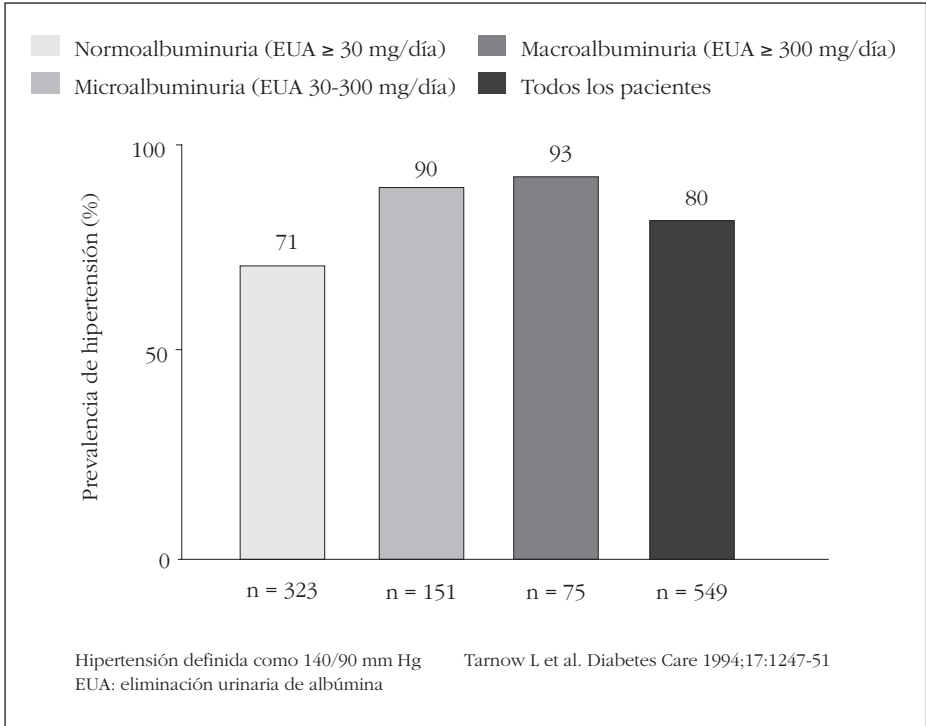


Figura 1. Prevalencia de hipertensión en diabéticos tipo 2 mayores de 50 años.

Son muchas las causas que se han propuesto para explicar el nexo entre el hiperinsulinismo y la HTA; las más documentadas se resumen en la tabla 2.

- Efecto antinatriurético de la insulina
- Proliferación del músculo liso vascular
- Alteración del transporte iónico de la membrana (bomba NA-ATPasa y bomba Ca-ATPasa)
- Activación del sistema nervioso simpático

Tabla 2. Relación entre la resistencia a la insulina y HTA

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES

NEFROPATÍA

Desde que la microalbuminuria fue descrita hace aproximadamente 30 años por Harry Keen, el cual ya observó que podría ser importante en la historia natural de la nefropatía diabética (progresión hacia la proteinuria e insuficiencia renal), muchos han sido los estudios que han demostrado que este trans-

torno es un indicador no sólo de nefropatía incipiente,⁴ sino también de enfermedad cardiovascular.⁵

Por ello, en la actualidad todos los documentos de prevención y tratamiento de las complicaciones de la diabetes recomiendan la detección sistemática de la nefropatía diabética tanto en los diabéticos tipo 1 como tipo 2.

El control de la PA es el factor más importante conocido para evitar la progresión de la nefropatía diabética. Sin embargo, la hipertensión glomerular parece tener un papel independiente de la HTA. Ello sugiere que la inhibición del sistema renina-angiotensina puede ser particularmente útil, como así lo han señalado diversos estudios publicados en los últimos años, tanto con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como con antagonistas del receptor de la angiotensina, que han demostrado que puede enlentecerse la evolución de la nefropatía con independencia de la HTA.

MICROALBUMINURIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la DM1, la eliminación urinaria de albúmina representa un estadio precoz del deterioro renal propio de la enfermedad y se relaciona con una mayor morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. En esta relación pueden influir varios factores. Uno de ellos puede ser la frecuente asociación entre la microalbuminuria y determinados factores de riesgo cardiovascular: elevación de la PA, alteración del perfil lipídico, anomalías en la coagulación, etc. También se ha sugerido la posibilidad de que las lesiones glomerulares

causantes de la presencia de albúmina en la orina sean similares a las lesiones de los vasos causantes de la enfermedad coronaria.

Coincidiendo con la aparición de la nefropatía suele desarrollarse la hipertensión arterial, que si no se controla adecuadamente acelera la progresión de la nefropatía hacia la fase terminal.

La prevalencia de la microalbuminuria en la DM1 varía según los estudios, pero puede estimarse alrededor del 20 %.

MICROALBUMINURIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La presencia de microalbuminuria se ha mostrado como un importante factor predictivo de las complicaciones macrovasculares, mucho más importantes incluso que de la patología renal. Numerosos estudios han demostrado un aumento del riesgo de muerte cardiovascular entre los pacientes con microalbuminuria a los 10-15 años de seguimiento. Las causas de esta relación pueden ser varias. Se ha observado que los pacientes con microalbuminuria tienen unas cifras de PA y una concentración de lípidos más elevada, así como alteraciones en la coagulación de la sangre que favorecerían la enfermedad cardiovascular. Estas alteraciones, sin embargo, no explican por sí solas la totalidad de este aumento de la mortalidad y algunos autores han sugerido la posibilidad de un mecanismo etiopatogénico común para la microalbuminuria y la aterosclerosis.

Las cifras de prevalencia de microalbuminuria en la DM2 suelen oscilar alrededor del 20 %, aunque varían según el origen étnico de

los pacientes estudiados, su edad o los años de evolución de la diabetes en general.

RETINOPATÍA

La retinopatía diabética es la complicación más grave de las distintas que componen la oftalmopatía diabética, como son las cataratas (por afectación del cristalino) y el glaucoma (por aumento de la presión intraocular).

Por ser una complicación que no se manifiesta sintómicamente hasta estadios muy evolucionados, por la gravedad de las secuelas consecuentes y por ser una complicación que podemos prevenir, la detección temprana de la retinopatía deberá ser un objetivo prioritario.

A diferencia de la DM1, en la DM2 la retinopatía puede ya estar presente (3-4%) en el momento del diagnóstico (incluso la retinopatía proliferativa) debido a la falta de concordancia entre el momento del diagnóstico y el inicio de la enfermedad, y a la mayor sensibilidad de la retina al deterioro de la microvascularización en los pacientes de edad avanzada.

La retinopatía diabética se detecta en el 20% de los pacientes que padecen DM2 de menos de 2 años de diagnóstico. A los 15 años de evolución, la prevalencia puede llegar hasta el 60%.

La retinopatía diabética es, aún hoy la causa más frecuente de ceguera entre la población en edad laboral en los países desarrollados.

Existe relación entre la presencia y la gravedad de la retinopatía diabética y el grado de control glucémico, la HTA, los años de evolu-

ción de la DM y la presencia de microalbuminuria. Los factores que empeoran más su evolución son el mal control glucémico y la hipertensión.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES

Son muchos los factores que parecen intervenir en la etiopatogenia de las complicaciones microvasculares (tabla 3).

- Factores genéticos
- Alteración en la glucosilación de las proteínas
- Hiperproducción de sorbitol
- Factores hemodinámicos
- Alteraciones de la coagulación

Tabla 3. Factores etiopatogénicos de las complicaciones microvasculares

FACTORES GENÉTICOS

La distinta progresión de las complicaciones microvasculares en determinados pacientes se explicaría por la existencia de ciertos factores genéticos a padecerlas.

GLUCOSILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

En los diabéticos se ha detectado un defecto en la glucosilación de las proteínas que comporta un desequilibrio entre la producción y la eliminación de los productos terminales de la glucosidación (los denominados AGE), que

produce una acumulación celular de dichos productos finales, con gran cantidad de radicales libres (moléculas muy reactivas), y provoca alteraciones en la proteínas celulares y en el ADN.

SORBITOL

Como consecuencia de la hiperglucemia también se produce un aumento del sorbitol intracelular que sería el responsable (a través de la alteración de la bomba Ca-Na) de una vasoconstricción y un aumento de las resistencias periféricas.

FACTORES HEMODINÁMICOS

Es conocido que los pacientes con nefropatía tienen una hiperfiltración glomerular que junto con la alteración de la permeabilidad glomerular ocasiona un movimiento transglomerular de las proteínas plasmáticas hacia el espacio mesangial. Esto favorece la proliferación de células mesangiales y de la matriz mesangial que condiciona la glomerulosclerosis característica de estos pacientes.

En el caso de la retinopatía también se han detectado cambios hemodinámicos que conllevan un aumento del flujo vascular.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

En los pacientes con complicaciones microvasculares se ha observado un aumento de la viscosidad sanguínea y de la adhesividad de las plaquetas, alteraciones del plasminógeno y del factor de Von Willebrand.

Todos estos factores explicarían un aumento de la coagulación y la formación de microtrombos retinianos y en la microcirculación glomerular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

NEFROPATÍA

La evolución natural de la nefropatía en la DM1 es bien conocida. En las fases iniciales, después del diagnóstico, incluso sin que se detecten anomalías estructurales, ya se observan alteraciones del funcionalismo renal en forma de aumento del flujo plasmático renal e hiperfiltración. Con posterioridad (a los 5 años aproximadamente) se observa un aumento de la matriz mesangial y un engrosamiento de la membrana basal. Por último (a los 10-15 años aproximadamente), se hace patente la microalbuminuria, que puede considerarse ya como una fase inicial (reversible aún) de la nefropatía diabética que evolucionará hacia la proteinuria y la insuficiencia renal terminal si no se realiza algún tipo de intervención terapéutica. El tiempo medio de evolución de la nefropatía una vez aparece la microalbuminuria, si no se aplica tratamiento médico, es de unos 20 años.

La nefropatía en la DM2 tiene una evolución similar a la de la DM1. Una primera fase de microalbuminuria se sigue de una posterior de proteinuria franca, por lo que la detección precoz de ésta permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una nefropatía. Ya en la fase de microalbuminuria se ha constatado la afectación del funcionalismo renal.

RETINOPATÍA

La retinopatía es la afectación de la microvascularización retiniana. Forma parte de la oftalmopatía diabética, que incluye también la afectación de otras estructuras del ojo: cristalino (cataratas) y cámara anterior (glaucoma).

La retinopatía diabética evoluciona en tres fases correlativas y progresivamente de peor pronóstico. La fase simple o no proliferativa (fase exudativa), la proliferativa (fase isquémica) que finalmente condiciona la neoproliferación de vasos y hemorragias en el vítreo (proliferativa). Las distintas formas de retinopatía se resumen en la tabla 4.

En la DM2 una de las lesiones más características es el edema quístico macular. Puede aparecer muy rápidamente y comporta la ceguera si no se trata precozmente, ya que provoca una pérdida de visión central. Es la causa más frecuente de incapacidad visual en los diabéticos tipo 2 y puede aparecer rápidamente con independencia del grado de retinopatía.

La maculopatía responde a la fotocoagulación precoz.

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOBRE LAS COMPLICACIONES MICROVASCULARES

A partir de la evidente relación entre la HTA y las complicaciones microvasculares, estudios farmacológicos han encaminado sus pasos en las siguientes líneas:

- Efectividad del tratamiento de la HTA en la reducción de las complicaciones microvasculares.
- Utilidad de los diversos antihipertensivos y sus características.

En este capítulo nos referiremos al primer punto, mientras que el segundo será tratado ampliamente en el capítulo 5.

No proliferativa (retinopatía diabética de fondo)	Preproliferativa	Proliferativa
Microhemorragias Microaneurismas Exudados duros	Microhemorragias abundantes Microaneurismas abundantes Exudados blandos Tortuosidades venosas Disminución del calibre arterial Anormalidades vasculares intrarretinianas	Neovascularización ↓ Hemorragia vítrea Desprendimiento de retina Glaucoma neovascular
La maculopatía puede aparecer en cualquier tipo de retinopatía		

Tabla 4. Clasificación y tipos de lesión de la retinopatía diabética

DIABETES MELLITUS TIPO 1

En la DM1, el estudio de Lewis⁶ demostró que la terapia con captopril reduce en un 50 % el número de muertes y de pacientes que inician tratamiento con hemodiálisis o que necesitan trasplante. Por ello, actualmente está fuera de toda duda que los pacientes con DM1 y microalbuminuria, independientemente de si son hipertensos o no, deben iniciar un tratamiento con captopril en el mismo momento en que se detecte la microalbuminuria.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Entre la multitud de ensayos clínicos que se han realizado para demostrar la eficacia del tratamiento de la HTA sobre las complicaciones microvasculares destacaremos dos estudios muy importantes: el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),⁷ y el estudio Steno de reciente publicación.⁸ Finalmente haremos mención al estudio Micro-Hope,⁹ que por sus características especiales también se merece un comentario.

En este apartado no entraremos a desarrollar las potenciales ventajas de bloquear el sistema renina-angiotensina, donde estudios como el MARVAL¹⁰ han demostrado reducciones de la microalbuminuria superiores al 40 % en diabéticos hipertensos tratados con Valsartan.

UKPDS

El estudio UKPDS fue diseñado, entre otras cuestiones, para saber si el estricto control de la PA (PA media del grupo 144/82 mm Hg)

(n = 758) tenía una menor incidencia de complicaciones micro y macrovasculares que el grupo con un control menos estricto de la PA (media del grupo 154/87 mm Hg) (n = 390).

El resultado del estudio permitió afirmar que en el grupo con un estricto control de la PA después de 8,4 años de seguimiento disminuyó en un 37 % la presencia de alguna complicación microvascular (IC del 95 %: 11-56 %; $p < 0,004$) (fig. 2). El análisis individual de cada una de las complicaciones microvasculares no mostró una disminución significativa.

Los autores concluyen que el riesgo de presentar complicaciones microvasculares es significativamente inferior en los pacientes con un control más estricto de la PA.

En un subestudio posterior,¹¹ los autores desvelaron que por cada 10 mm Hg de reducción de la presión arterial sistólica se reduce entre un 10 y un 16 % la incidencia de complicaciones microvasculares.

Steno

Este otro ensayo clínico publicado recientemente demuestra definitivamente que un estricto control de todos los factores de riesgo cardiovascular en general y de la PA en particular reduce de forma significativa la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, hecho ya demostrado previamente.¹¹

En este estudio, los autores se proponen no sólo un estricto control de la PA, sino también de la hiperglucemia, la hipercolesterolemia y el hábito tabáquico.

Resumiendo los resultados destacaremos que con el control estricto de los factores de

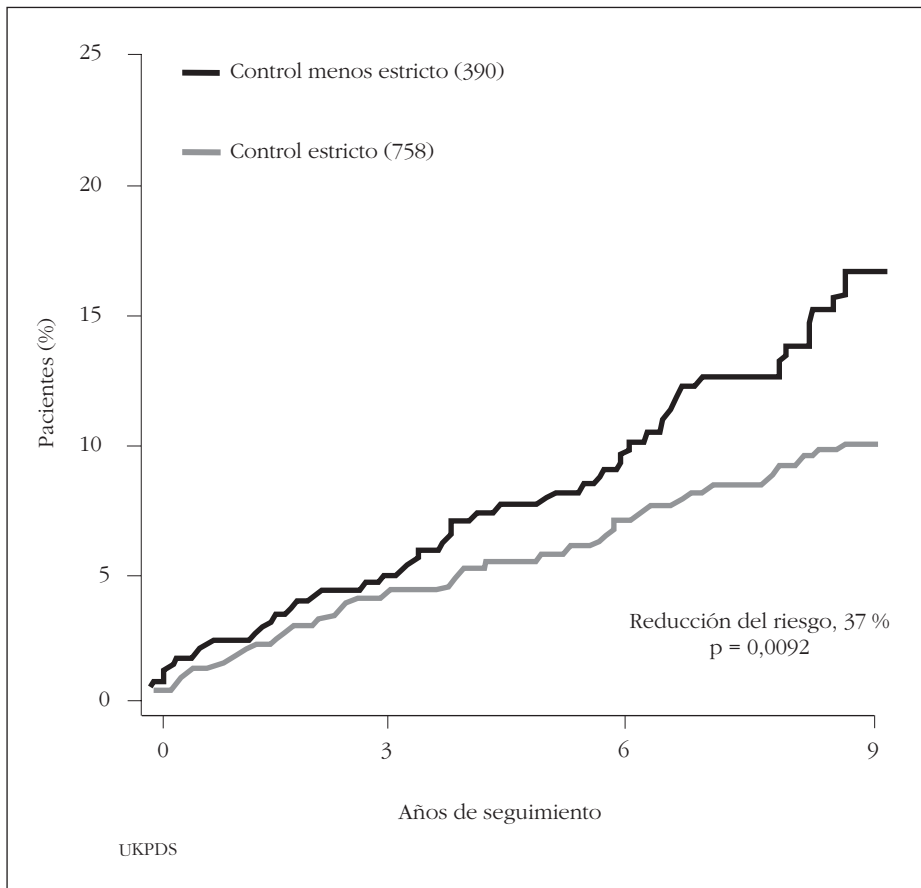


Figura 2. Prevalencia de hipertensión en diabéticos tipo 2 mayores de 50 años.

riesgo cardiovascular, entre los cuales destaca la PA, se reduce en un 61 % la nefropatía y en un 58 % la retinopatía (fig. 3).

MICRO-HOPE

Por último debemos hacer mención al estudio Micro-Hope,⁹ que se realizó en una población diabética, utilizando un IECA (ramipril)

no como antihipertensivo, sino como terapia añadida a la que ya estaba tomando el paciente con el objetivo de demostrar que su utilización, independientemente de su efecto hipotensor, reduce la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares.

El estudio incluyó 3.577 pacientes diabéticos y el seguimiento fue de 4,5 años. Sólo el 60% de los pacientes incluidos era hipertenso.

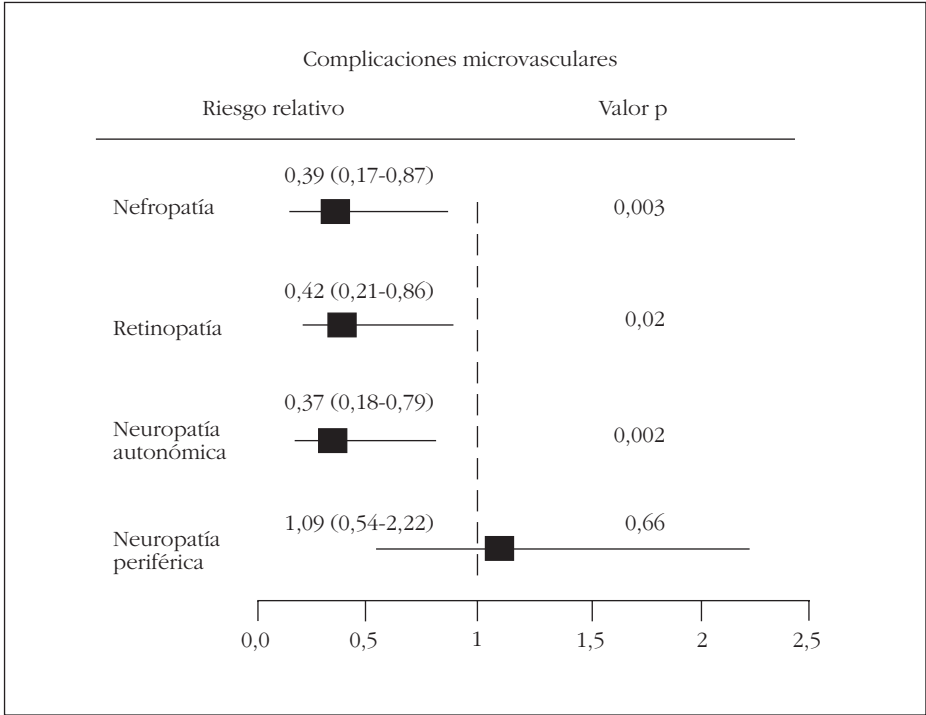


Figura 3. Estudio Steno: reducción de las complicaciones.⁸ Objetivo: PA < 130/80 mm Hg.

Al finalizar el estudio se observó que los pacientes tratados con ramipril presentaban una reducción del 16 % de complicaciones microvasculares en su conjunto. El análisis para cada una de las complicaciones mostró una reducción (22 %) no significativa de la retinopatía y un aumento (no significativo) de evolución a la insuficiencia renal terminal.

CONCLUSIONES

- La HTA y la DM, aunque enfermedades completamente distintas, comparten sus

tratos fisiopatológicos y etiopatogénicos, lo que explicaría que la coexistencia de ambas patologías aumente de forma exponencial la morbimortalidad de los pacientes.

- La prevalencia e incidencia de las complicaciones microvasculares está aumentando primordialmente por el aumento de la esperanza de vida y de la prevalencia de la DM2.
- La etiopatogenia de las complicaciones microvasculares es compleja y multifactorial.
- Disponemos de evidencias suficientes que avalan que el tratamiento de la HTA es efi-

caz en la prevención de las complicaciones microvasculares, considerándose la piedra fundamental del abordaje multifactorial del paciente diabético.

Bibliografía

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes management on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Stamler J, Vaccano O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors, and 12 yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434.
4. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
5. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160:1093-100.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
7. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
8. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
10. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
11. Adler A, Stratton IM, Neil A, Yudkin J, Matthews D, Cull C, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 412-9.

Epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de la afectación cerebral y cardíaca

Gabriel Coll de Tuero

Las principales complicaciones cerebrales de la hipertensión arterial (HTA) en los diabéticos son los ictus o accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y hemorrágicos, los infartos lacunares y la afectación de los pequeños vasos, mientras que las complicaciones cardíacas en el mismo tipo de pacientes son las distintas formas de cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Es conveniente mencionar también la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía diabética.

pacientes con DM tienen una mortalidad por cardiopatía isquémica incrementada de 2 a 4 veces y por ACV entre 1,6 y 6 veces.² El mayor riesgo de padecer complicaciones cardíacas de los diabéticos respecto a los no diabéticos queda ilustrado en la tabla 1. El exceso de mortalidad por enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos, por encima de lo previsto según los factores de riesgo existentes, ha sido y es motivo de polémica, siendo algunas de las cuestiones más relevantes en este aspecto las siguientes: ¿el aumento de riesgo cardio-

EPIDEMIOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CEREBRAL Y CARDÍACA EN LOS HIPERTENSOS CON DIABETES

La enfermedad cardiovascular es la causa de más del 80 % de las muertes en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), siendo el riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular tres veces superior en los pacientes con DM2 que en la población general.¹ Los

	Varones	Mujeres
Angina	1,7	2,4
Infarto agudo de miocardio	2,4	4,7
Muerte súbita	1,8	3,4
Insuficiencia cardíaca	3	2,5

Tabla 1. Riesgo relativo de cardiopatía en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos

Modificada de Scott R. Clinical cardiology and diabetes. New York, Mount Kisco: Futura Publishing; 1981.

vascular en los diabéticos se debe a la propia enfermedad o a la elevada prevalencia de los factores de riesgo en estos pacientes?, ¿son relevantes y hace falta tomar en consideración los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes con DM?, ¿qué importancia tienen los factores relacionados con la propia enfermedad diabética, como el grado de control metabólico o la duración de ésta?, ¿la aparición de afectación microvascular tiene importancia pronóstica para el riesgo de enfermedad cerebral o cardíaca?, ¿el riesgo cardiovascular del diabético expresado como infarto de miocardio es equivalente al de los pacientes no diabéticos con antecedente de infarto de miocardio? y, por último, ¿es idéntico el riesgo de cardiopatía isquémica y de ACV en mujeres que en varones?

Los factores de riesgo clásicos son más frecuentes en los diabéticos, especialmente la coexistencia de HTA y dislipemia,¹ y algunos autores proponen que por sí mismos explican el mayor riesgo cardiovasculares de los diabéticos, en particular en los varones de mayor edad. El mecanismo subyacente es la existencia del síndrome metabólico que se comentará en el apartado de fisiopatología. Datos procedentes del estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) muestran que cada 10 mm Hg de disminución de la presión arterial sistólica en diabéticos se asocia a una reducción del 12% de cualquier complicación relacionada con la DM, del 15% de las muertes relacionadas con DM, del 11% de infarto agudo de miocardio (IAM) y del 13% de complicaciones microvasculares,³ lo que explica así la importancia de las cifras de PA en los diabéticos. Aparte de la HTA, que expli-

ca por sí misma el 75% de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes, el resto de factores de riesgo como la edad, el sexo, el tabaco y la dislipemia también tienen un efecto acumulativo sobre el riesgo final, como se desprende de las cohortes del estudio Framingham y otros.⁴

En la valoración del riesgo cardiovascular de los diabéticos, las tablas más usadas basadas en el estudio Framingham no incluyen variables relacionadas con la evolución, repercusión y control de la propia enfermedad. Recientemente han aparecido tres estudios prospectivos que tratan esta cuestión de manera no exhaustiva dado el elevado número de factores de riesgo que se han relacionado con la diabetes (tabla 2). El estudio multinacional de la OMS sobre la enfermedad vascular en la diabetes, realizado en una cohorte de 4.743 diabéticos con un seguimiento de la morbimortalidad cardiovascular a 12 años, confirma el valor pronóstico de los factores de riesgo clásicos como la PA, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, especialmente en los pacientes con DM2. También muestra que otros factores relacionados con la diabetes contribuyen a explicar el riesgo cardiovascular de estos pacientes: proteinuria, grado de control de la glucemia y existencia de retinopatía. El segundo estudio⁴ se basa en una cohorte de 133 pacientes con DM2, con un seguimiento de 10 años. También muestra que junto con los factores clásicos (tabaco, índice de masa corporal, PAS, dislipemia), los factores relacionados con la diabetes, como glucemia en ayunas y concentración plasmática de insulina, tienen valor pronóstico de morbimortalidad cardiovascular. Por último, un estudio italiano mues-

Hipertensión arterial
 Obesidad central
 Hiperinsulinemia/resistencia a la insulina
 Disfunción endotelial
 Microalbuminuria
 Niveles bajos de colesterol-HDL
 Niveles elevados de triglicéridos
 Partículas pequeñas y densas de colesterol-LDL
 Aumento de las lipoproteínas apo B
 Aumento de los niveles de fibrinógeno
 Aumento de los niveles de PAI-1
 Aumento de la PCR y otros marcadores de inflamación
 Reducción de la complianza vascular
 Ausencia de descenso nocturno brusco de PA
 Sensibilidad a la sal
 Hipertrofia del ventrículo izquierdo
 Hiperuricemia

PCR: proteína C reactiva; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tisular.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular y renal asociados a diabetes mellitus

Modificada de El-Atat F. *Current Hypertension Reports* 2004;6:215-23.

tra que las variables predictivas de mortalidad cardiovascular en los diabéticos son la edad, la HTA, la cardiopatía isquémica y la macro-microalbuminuria. Los datos procedentes del UKPDS permiten construir una tabla de valoración del riesgo cardiovascular, de forma independiente para cardiopatía y para ACV, con los siguientes factores: edad, sexo, tabaco, PAS, colesterol total (CT) y colesterol-HDL (c-HDL) cociente CT/c-HDL, duración de la diabetes y presencia de arritmia completa por fibrilación auricular (ACxFA); esta última sólo para los

ACV. La hipertrofia del ventrículo izquierdo y la obesidad según el IMC también mostraron valor pronóstico en este estudio, pero se desestimó su inclusión en la ecuación final por distintas razones. Los triglicéridos demostraron ser útiles, pero no tuvieron valor añadido respecto al colesterol total y el cociente CT/c-HDL. El grado de control de la diabetes expresado por la HbA1c no tuvo poder estadístico para ser incluido. Estos modelos son aplicables a diabéticos de edad inferior a los 65 años y con una evolución de la enfermedad entre 4 y 20 años. En este modelo se echa en falta la inclusión de la microalbuminuria y/o proteinuria, que han demostrado ser marcadores de progresión a nefropatía, especialmente en los pacientes con DM1 y poderosos factores de riesgo de cardiopatía isquémica y ACV. Respecto a la cuestión de si la afectación microvascular es importante para el pronóstico de enfermedad macrovascular como la cardiopatía isquémica y el ACV, la microalbuminuria y la retinopatía diabética, como se ha mencionado, han demostrado su asociación independiente con la enfermedad cardiovascular, probablemente en relación con la disfunción endotelial común a ambas situaciones.

A raíz del estudio de Haffner et al, la mayoría de autores consideran que los pacientes con diabetes tienen un riesgo de padecer IAM similar al de los no diabéticos que ya han sufrido un episodio de IAM; es decir, en la práctica, consideran a todos los pacientes con diabetes en prevención secundaria y obligan a adoptar una actitud terapéutica muy agresiva, especialmente en el tratamiento hipolipemiante. Posteriormente, Evans et al,⁵ en un estudio con mayor poder estadístico e evitan-

do los sesgos de selección del anterior, obtienen los resultados expuestos en la tabla 3, que muestran que los pacientes con DM2 tienen un riesgo cardiovascular inferior al de los pacientes no diabéticos que han padecido un infarto previo. Sin embargo, para las mujeres con diabetes los resultados anteriores se confirman para la cardiopatía isquémica pero no para los ACV, de manera que las diabéticas sin antecedentes de ACV tienen un riesgo de padecerlo similar a las mujeres sin diabetes con un ACV previo.² El estudio de Kaukua et al⁴ muestra que los diabéticos experimentan un aumento del riesgo según se acumulan los factores de riesgo, pasando la mortalidad por cualquier causa a 10 años, del 28,6 % de los que no tienen ningún factor de riesgo añadido, al 50 % de los que tienen 5 o más; la mortalidad cardiovascular en las mismas circunstancias varía del 14,3 al 50 %. Los datos procedentes del estudio Framingham muestran que la mayoría de los varones con DM tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años superior al 20 % en contraste con el riesgo en las mujeres que rara vez excede el 20 %. Recientemente, un metaanálisis estudia esta cuestión

mostrando que una vez ajustados los resultados para los distintos factores, especialmente la edad, no existe diferencia entre las mujeres y los varones en cuanto al riesgo relativo de cardiopatía isquémica.

Como resumen, puede afirmarse que la hipertensión es muy frecuente en los pacientes con diabetes y explica por sí misma el 75 % del riesgo cardiovascular añadido en los diabéticos. Una vez señalada la HTA como factor de riesgo mayor en los diabéticos, hay que tener en cuenta los demás factores clásicos, como la edad, el sexo, el tabaco y la dislipemia, junto con otros relacionados con la diabetes, como el control glucémico, los años de evolución de la diabetes, la retinopatía y la microalbuminuria. No todos los diabéticos tienen un riesgo de cardiopatía isquémica superior al 20 % a los 10 años, aunque los que presentan HTA, hábito tabáquico o dislipemia superan este umbral. Las tablas de riesgo de cardiopatía isquémica y de ACV específicas para diabéticos que incluyen factores propios de la enfermedad pueden utilizarse teniendo en cuenta las limitaciones relacionadas con las cohortes de origen.

	Diabetes sin IAM (n = 3.403) N.º de eventos	IAM sin diabetes (n = 5.350) N.º de eventos	RR (IC del 95 %)
Muerte por cualquier causa	1196	2.596	1,35 (1,25-1,44)
Muerte cardiovascular	222	1.077	2,93 (2,54-3,41)
Infarto agudo de miocardio	142	656	3,10 (2,57-3,73)

Tabla 3. Riesgo de muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular e infarto agudo de miocardio (IAM) en la cohorte de pacientes con diabetes recién diagnosticada respecto a pacientes no diabéticos con IAM

FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CEREBRAL Y CARDÍACA EN LOS HIPERTENSOS CON DIABETES

La base fisiopatológica de la afectación cerebral y cardíaca en los pacientes hipertensos con diabetes es la aterosclerosis en la mayoría de los casos, aunque en algunas situaciones clínicas, como los infartos lacunares, la demencia vascular y la miocardiopatía diabética, su importancia es mínima. En los pacientes con DM2 la coexistencia de HTA (y otros factores de riesgo) es muy frecuente y está relacionada con el llamado síndrome metabólico, que confiere a los individuos un elevado riesgo cardiovascular.⁶ Se distinguen cuatro categorías potenciales en la etiología del síndrome metabólico: obesidad y alteraciones del tejido adiposo, resistencia a la insulina, factores independientes (inmunológicos, vasculares y moléculas hepáticas) y otros factores como la edad, el estado proinflamatorio y los cambios hormonales. No existe un criterio único para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico, aunque muchas organizaciones (ATP III [Panel para el Tratamiento de Adultos III], OMS, AACE [American Association of Clinical Endocrinologists]) recomiendan utilizar unos criterios que son comunes en gran parte: obesidad abdominal, PA elevada, triglicéridos en plasma, c-HDL en plasma y glucosa en ayunas. Las diferencias entre las tres organizaciones radican en la inclusión o no de los pacientes con DM, la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa y la valoración de

la existencia de microalbuminuria. La mayor parte del riesgo cardiovascular asociado al síndrome metabólico es atribuible a la edad, PA, CT y c-HDL. De menor poder predictivo son la obesidad, los triglicéridos, los niveles de glucosa (en ausencia de DM) y los niveles de proteína C reactiva.

La aterosclerosis es el resultado final de un complejo proceso patológico que afecta a diferentes arterias y a ciertas zonas de una arteria más que a otras. De forma precoz se afecta la íntima de las grandes arterias, con una acumulación focal de diversidad de lípidos, pero básicamente colesterol y sus ésteres, proteínas e hidratos de carbono, células de músculo liso, macrófagos, linfocitos y otros componentes de la sangre. El aumento del contenido de ésteres de colesterol en la pared arterial y la aparición de la estría grasa constituyen el primer cambio patológico identificable en el proceso de aterosclerosis, aunque esta etapa no siempre evoluciona a grados más avanzados. Las áreas con estría grasa aparecen ligeramente elevadas, con células espumosas en el interior. Estas células espumosas, cargadas de lípidos, proceden mayoritariamente de los macrófagos, aunque también existen células del músculo liso modificadas. La teoría más aceptada de la patogenia de la aterosclerosis es que se trata de un proceso de respuesta a una lesión endotelial. Las células endoteliales tienen funciones importantes, como la regulación de macromoléculas (lipoproteínas principalmente) y el mantenimiento de una superficie no trombogénica. Posteriormente aparece la placa de ateroma o placa grasa, alrededor de la tercera década de la vida. Son áreas grandes de lípidos extracelulares, células espumosas y

proteoglucanos rodeando las células espumosas del músculo liso y restos celulares que alteran la estructura normal de la íntima. La placa fibrosa o fibroateroma aparece alrededor de la cuarta década de la vida y se distingue de la anterior por la existencia de una cápsula fibromuscular prominente y rica en tejido conjuntivo y células del músculo liso. Estas placas tienen áreas de necrosis con depósitos de fibrina, microhemorragias y mineralización. Hasta esta etapa, en general existe poca repercusión clínica. La aparición de placas complicadas permite observar la existencia de síntomas de isquemia del órgano. Cuando la acumulación de colesterol y sus ésteres, tejido conjuntivo (colágeno, elastina y proteoglucanos) y células reducen la luz en un 50 % se encuentra con frecuencia hemorragia, ulceración y mineralización, es decir, la placa se

complica. El proceso final se produce con la aparición de una trombosis mural aguda, aunque en algunos casos la propia evolución de una placa no complicada puede ocasionar oclusión de la luz arterial. Esta historia natural de la aterosclerosis se observa claramente en la figura 1.

La afectación de las arterias perforantes que nutren los ganglios de la base, tálamo, cerebelo y protuberancia es la causa de la mayoría de infartos lacunares. Una revisión reciente aboga por la existencia de dos tipos bien diferenciados de infartos lacunares: infartos sintomáticos únicos por afectación microarteriomatosa e infartos asintomáticos múltiples en relación con arterioloesclerosis e HTA. En este último caso, los cambios estructurales observados en estas arterias no son característicos de aterosclerosis, como sucede en la afecta-

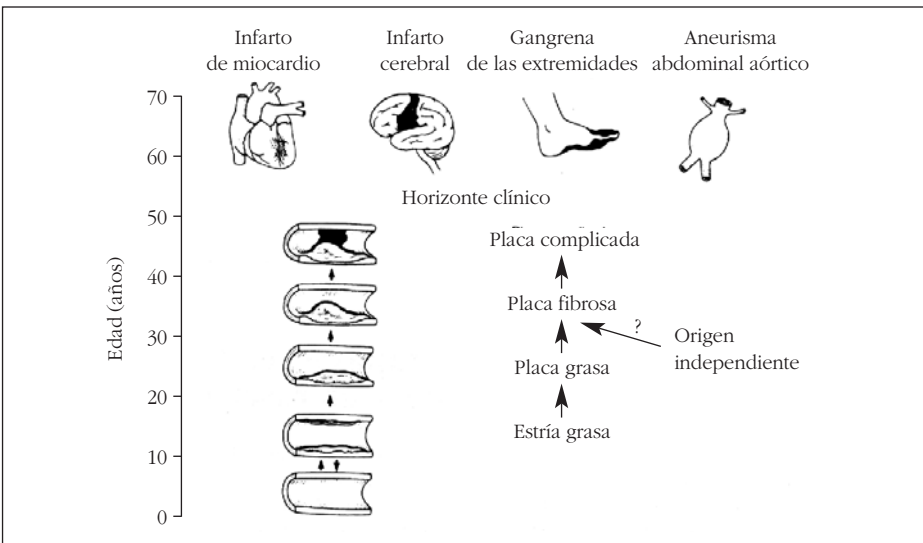


Figura 1. Historia natural de la aterosclerosis.

Adaptada de Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Bases patológicas de la enfermedad. 4.ª ed. Philadelphia: Saunders; 1989.

ción de las carótidas o las arterias vertebrales, sino que se relacionan con la lipohialinosis, la necrosis fibrinoide y los aneurismas miliares que normalmente coexisten en distintos segmentos del mismo vaso. Estas lesiones están muy relacionadas con la HTA y son secundarias al elevado estrés parietal en estas pequeñas arterias terminales y sin colaterales, con una disminución brusca del diámetro en relación con la arteria principal.

Las lesiones de la sustancia blanca se relacionan con una hipoperfusión crónica por afectación de los pequeños vasos perforantes por el mecanismo anteriormente descrito, dando como resultado desmielinización, gliosis y cavitación de la sustancia blanca subcortical y periventricular.

La fisiopatología de la miocardiopatía diabética,⁷ cuyos criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas se tratarán en otro apartado, es menos conocida y se han propuesto varios mecanismos que se comentan a continuación:

1. Enfermedad metabólica. La miocardiopatía diabética se asocia con anomalías metabólicas de los ácidos grasos y de la homeostasis del calcio, lo que puede aumentar la rigidez de la pared ventricular y el deterioro de la capacidad contráctil del miocardio. El incremento de la utilización de ácidos grasos asociado a disminución del consumo de glucosa provoca la inhibición de la utilización de glucosa por el miocardio mediada por la acumulación de ácidos grasos intermedios tóxicos. Todo el proceso cursa con depleción de ATP y aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, que conduce a una disminución del rendimiento miocárdico.
2. Fibrosis intersticial e hipertrofia molecular. Los hallazgos histopatológicos más importantes en los pacientes diabéticos son la fibrosis perivascular e intersticial y la hipertrofia miocelular.
3. Enfermedad microvascular. En alguna serie se encuentra afectación de los pequeños vasos miocárdicos en el 72 % de los diabéticos frente al 12 % en los no diabéticos. La enfermedad de pequeños vasos se ha invocado como causa de angina en pacientes con arterias coronarias epicárdicas permeables. Estas lesiones se asocian a fibrosis intersticial y forman parte del espectro de la vasculopatía característica del diabético.
4. Desequilibrio entre el sistema renina-angiotensina y las acciones del *insulin-like-growth factor* (IGF-1). La sobreexpresión del sistema renina-angiotensina que ocurre en el corazón diabético causa resistencia a la acción de la insulina/IGF-1 en la activación de la bomba de Na y K por la cinasa PI3 y del miofilamento Ca-sensible. La resistencia a la cinasa PI3 puede explicar las anomalías en la función sistólica, diastólica y la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) que son características de la miocardiopatía diabética.
5. Disfunción autónoma. Las lesiones de la neuropatía autónoma cardíaca no son globalmente uniformes en todo el miocardio. La denervación adrenérgica se centra en las fibras distales de la región inferior y posterior del ventrículo izquierdo mientras en los segmentos proximales aparece hiperi-

nervación en un inútil intento de regeneración axonal simpática del miocardio. En la neuropatía autónoma cardíaca grave el desequilibrio de la inervación simpática puede contribuir, junto con la denervación parasimpática, al exceso de muertes cardíacas por isquemia (vasoconstricción), arritmias ventriculares y muerte súbita.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AFECTACIÓN CEREBRAL Y CARDÍACA

La enfermedad cerebrovascular se define como todo el conjunto de alteraciones que afectan a una parte del cerebro de forma transitoria o permanente por un mecanismo isquémico o hemorrágico, siempre producida por una lesión vascular primaria en, al menos, un vaso. La clasificación de 1990 del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) de la enfermedad cerebrovascular establece las siguientes alteraciones clínicas: enfermedad cerebrovascular asintomática, disfunción cerebral focal y demencia vascular.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ASINTOMÁTICA

En esta situación clínica todavía no han aparecido síntomas neurológicos, pero existe algún tipo de lesión vascular demostrable por exploración física o complementaria. Pertenecen a este apartado la estenosis de carótida asintomática, los infartos cerebrales descubiertos de forma casual y la leucoaraiosis.

La estenosis de carótida asintomática que se sospecha por la existencia de un soplo en el trayecto de las arterias carótidas traduce una aterosclerosis de estas arterias en su trayecto extracraneal y se asocia con un aumento del riesgo de episodios cerebrovasculares. En esta situación siempre debe practicarse una ecografía-Doppler para confirmar la presencia de una estenosis y averiguar si ésta es hemodinámicamente significativa, es decir, igual o superior al 70 % de la luz. En este caso hay que evaluar si el paciente es un candidato adecuado para endarterectomía o angioplastia.

En el caso de los infartos cerebrales descubiertos de forma casual al practicar alguna exploración de neuroimagen, no todos los autores están de acuerdo en incluirlos en esta categoría, pues la lesión puede haber cursado con una sintomatología escasa, autolimitada o nocturna que no ha sido reconocida por el paciente.

La leucoaraiosis constituye un aspecto importante de la demencia vascular y se expone más adelante.

DISFUNCIÓN CEREBRAL FOCAL

En la disfunción cerebral focal se incluyen los accidentes isquémicos transitorios (AIT) y los ictus. Los AIT se definen como episodios de déficit focal neurológico o alteración de la visión monocular, de menos de 24 h de duración, debidos a isquemia localizada en un territorio vascular o retiniano. En general, el comienzo es brusco y alcanza el déficit máximo en 5 min. La duración, aunque variable, suele oscilar entre 2 y 15 min y en los AIT de

mayor duración puede observarse imagen de infarto cerebral. La importancia de los AIT se fundamenta en los siguientes motivos: en primer lugar, a diferencia del resto de ictus, el diagnóstico presenta mayor dificultad debido a la presencia de síntomas múltiples y, en ocasiones, confusos; en segundo lugar, los AIT son un marcador de riesgo de enfermedad coronaria, y, por último, muy a menudo constituyen un síntoma premonitorio de infarto cerebral. Entre el 50 y el 75 % de los pacientes que presentan un infarto cerebral de territorio carotídeo y un 33 % de los que sufren un infarto de territorio vertebrobasilar han tenido al menos un AIT previo. El riesgo de padecer un infarto cerebral, después de un episodio de AIT, es del 5 % en el mes inmediatamente posterior.

Los síntomas más frecuentes son la afectación motora y sensitiva, seguidas de disfunción motora pura, disfunción sensitiva pura y afasia aislada. Existen dos tipos característicos de AIT de territorio carotídeo. La amaurosis fugaz consiste en una pérdida brusca de la visión, de pocos minutos de duración, producida por isquemia retiniana. El ataque hemisférico transitorio por afectación del territorio de la arteria cerebral media es el segundo tipo. Cursa con déficit motor o sensitivo en antebrazo o mano, junto con alteración del lenguaje. Los AIT de la región vertebrobasilar cursan con variedad de síntomas, pero lo más específico es la asociación de diplopía, disartria, ataxia, hemiparesia o hemihipoestesia uni o bilateral. Otros síntomas son la fotopsia con hemianopsia, la cefalea y las parestesias en la patología de la arteria cerebral posterior. Más infrecuentes son las sacudidas involuntarias

de una extremidad y la ceguera monocular transitoria precipitada por la exposición a la luz brillante (territorio carotídeo), la paraparesia transitoria, la ceguera bilateral aislada y la inversión de la imagen visual (territorio vertebrobasilar). Cabe destacar que la confusión, la amnesia aislada, el *drop attack*, el vértigo, la diplopía y la disfagia, cuando aparecen aislados, no pueden considerarse AIT. Tampoco deben considerarse secundarios a AIT la progresión de un déficit sensitivo, la incontinencia vesical o rectal o la pérdida de visión asociada con alteración de la consciencia.

Cuando se detecta la presencia de AIT en un paciente hipertenso hay que efectuar una serie de actuaciones diagnósticas encaminadas a valorar dos aspectos clave. En primer lugar, averiguar la existencia de lesiones en el encéfalo, mediante la práctica de una tomografía computarizada (TC) que muestra lesiones isquémicas en cerca del 20 % de pacientes con AIT y su presencia se asocia con un peor pronóstico. En segundo lugar, hay que estudiar la existencia de lesiones carotídeas o vertebrobasilares (según la sintomatología) mediante la práctica de eco-Doppler color, angiografía-TC helicoidal o angiografía-resonancia magnética, esta última especialmente en la valoración de la circulación vertebrobasilar. También hay que realizar pruebas analíticas completas y ECG. El ecocardiograma transtorácico y, si éste es normal, transesofágico, puede considerarse en aquellos pacientes con AIT y sin factores de riesgo, sin lesiones ateromatosas y con una exploración física y electrocardiográfica normales.

Los ictus pueden ser isquémicos o hemorrágicos. La clasificación de ictus isquémicos

más usada es la ya mencionada de la NINCDS de 1990, que acepta los siguientes:

1. Aterosclerosis de grandes vasos. Infarto de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y de localización carotídea o vertebrobasilar, que cumple alguno de los dos criterios siguientes: *a)* aterosclerosis con estenosis igual o superior al 50 %, y *b)* aterosclerosis sin estenosis: placas o estenosis inferior al 50 % con, al menos, dos de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: edad superior a 50 años, HTA, DM, hábito tabáquico o hiperlipemia.
2. Cardioembolia. Infarto de tamaño mediano o grande, habitualmente cortical, con presencia de cardiopatía embolígena.
3. Enfermedad de pequeño vaso arterial. Infartos de pequeño tamaño (inferior a 1,5 cm) en el territorio de arterias perforantes y que ocasionan síndromes lacunares en pacientes con alto riesgo cardiovascular especialmente HTA o DM. Los síndromes lacunares cursan clínicamente como hemiparesia pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia-ataxia y disartria-mano torpe.
4. Otras etiologías de causa inhabitual como conectivopatía, infección, neoplasia o alteraciones de la coagulación.
5. Etiología indeterminada en los casos en los que a pesar de estudio exhaustivo no puede confirmarse la etiología.

Los ictus hemorrágicos se clasifican en hemorragia cerebral parenquimatosa o ventricular y hemorragia subaracnoidea. En los pacientes hipertensos con DM la etiopatogenia se rela-

ciona con la aterosclerosis en el caso de aneurismas, con la DM que acelera el envejecimiento vascular y con la HTA, que por sí misma es la causa más frecuente de las hemorragias intracraneales, por su implicación en los aneurismas de Charcot-Bouchard, aunque no todos los autores están de acuerdo en este aspecto.

Las manifestaciones clínicas del ictus dependen del territorio vascular afectado, que también está relacionado con las causas, como se expone en la tabla 4.

En los pacientes con HTA y DM están presentes los ictus por aterosclerosis de grandes vasos y por afectación de pequeños vasos (infartos lacunares y/o demencia vascular) junto con la posibilidad de ictus embólicos por afectación cardíaca relacionada con ambos factores de riesgo.

DEMENCIA VASCULAR

Se define como demencia la presencia de múltiples déficit cognitivos, en grado superior a lo esperado para la edad del paciente, en un individuo con nivel de conciencia y alerta normal y que interfiere con las actividades de la vida diaria. Los déficit cognitivos son deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia y alteración en la ejecución. Por demencia vascular se entiende toda demencia cuya etiología está relacionada con enfermedad vascular y para ello el DSM-IV exige 3 criterios: *a)* debe existir evidencia de enfermedad cerebrovascular a partir de la exploración física y de las pruebas complementarias (habitualmente técnicas de neuroimagen, TC y/o RM); *b)* la lesión debe ser suficiente para que pueda explicar los déficit, y *c)* no existe otra posible etiología

Tipos de infarto cerebral	Síntomas y signos	Territorio	Causas
1. Infartos totales de la circulación anterior (TACI)	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción cerebral cortical (disfasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales, etc.) • Hemianopsia homónima y déficit motor y/o sensitivo, por lo menos en dos regiones (cara, miembro superior o inferior) 	Territorio superficial y profundo de ACM y ACA	Cardioembolia* Aterotrombosis
2. Infartos parciales de la circulación anterior (PACI)	<ul style="list-style-type: none"> • Dos o tres componentes del subtipo 1 • Disfunción cerebral cortical • Déficit sensitivomotor en una extremidad 	Porción superior e inferior de la ACM	Cardioembolia Aterotrombosis
3. Infartos lacunares (LACI)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemisíndrome motor puro • Hemisíndrome sensitivo puro • Hemisíndrome sensitivomotor • Ataxia-hemiparesia • Disartria-mano torpe 	Arterias perforantes	Lipohialinosis Microateromas
4. Infartos de la circulación posterior (POCI)	<ul style="list-style-type: none"> • Parálisis de nervios craneales con déficit unilateral o bilateral • Alteraciones oculomotoras • Síndrome cerebeloso • Hemianopsia homónima aislada • Déficit motor/sensitivo 	Territorio vertebrobasilar	Aterotrombosis* Cardioembolia

ACM: arteria cerebral media; ACA: arteria cerebral anterior; *causa más frecuente.

Tabla 4. Clasificación del ictus y correlación de síndromes clínicos, territorio y etiología (Bamford y cols. 1991. Oxfordshire Community Stroke Project)

(p. ej., enfermedad de Parkinson). En la práctica, en atención primaria resultan útiles los distintos tests rápidos, como el Minixamen cognitivo (S 87 %; E 92 %), el *Short Portable Mental Status Questionnaire* de Pfeiffer (S 68 %; E 96 %) y el test del Informador (S 86 %; E 91 %).

Las lesiones suficientes relacionadas con demencia vascular son las siguientes:

1. Demencia multiinfarto, asociada a infartos múltiples de tamaño medio a grande.
2. Demencia por infarto único en territorio estratégico, como el *gyrus angularis*, arte-

ria cerebral posterior o anterior, parietales media derecha o talamoperforantes.

3. Enfermedad de pequeño vaso que provoca lesiones lacunares corticales o subcorticales. En este apartado se incluye la enfermedad de Binswanger.
4. Demencia por hemorragias. Asociada a hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea y hemorragia cerebral.

En la práctica es frecuente la asociación entre enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. Esta situación constituye la segunda o tercera causa de demencia y está recogida por el DSM-IV en el apartado Demencia por múltiples etiologías y por la CIE-10 como demencia mixta. La escala de isquemia de Hachinski es útil para diferenciar la demencia vascular de la enfermedad de Alzheimer (S 89 % E 89,3 %), pero es de poca utilidad en el caso de demencia mixta.

El uso masivo de las técnicas de neuroimagen en los últimos años ha mostrado frecuentemente la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral en pacientes asintomáticos o con diversos grados de alteraciones cognitivas. Estas lesiones se observan como imágenes de hipodensidad en la TC o hiperintensidad en T2 en la RM en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, ya sea en regiones periventriculares o subcorticales. Estas lesiones se definen como leucoaraiosis y traducen una isquemia de la sustancia blanca hemisférica. La RM es mucho más sensible que la TC para detectar esta alteración, pero ésta es más específica para determinar la relación entre la existencia de leucoaraiosis y las distintas situaciones clínicas patológicas. La mayo-

ría de estudios coinciden en que la edad y la HTA se relacionan directamente con la leucoaraiosis, que es un predictor independiente de mortalidad total y morbimortalidad cardiovascular. También los infartos cerebrales, especialmente los lacunares, las hemorragias cerebrales y la demencia vascular se asocian a la leucoaraiosis. En este último caso, la demencia depende más de la cantidad de leucoaraiosis que de su presencia o ausencia, y el deterioro cognitivo suele ser de tipo «frontal». Pueden coexistir trastornos de la marcha (apraxia frontal, parkinsonismo de la mitad inferior), trastornos de la micción (urgencia o incontinencia), liberación de reflejos de la línea media y reflejo cutáneo plantar en extensión. A pesar de la opinión de algunos autores, la leucoaraiosis no es sinónimo de enfermedad de Binswanger, ya que esta última es un diagnóstico clínico, mientras que la primera es un hallazgo radiológico. Sin embargo, para el diagnóstico de enfermedad de Binswanger sí que se exige la presencia de leucoaraiosis en la TC o en la RM.

La relación entre demencia no vascular e HTA permanece en discusión y los datos procedentes de diversos estudios son contradictorios. Son precisos estudios adicionales para aclarar este aspecto.

AFECCIÓN CARDÍACA

La afectación cardíaca⁸ más frecuente del paciente diabético se relaciona con la cardiopatía isquémica y la ICC. Es conveniente mencionar la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía diabética.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica en los pacientes hipertensos diabéticos presenta unas características clínicas similares a las de la población general, exceptuando la ausencia o atenuación de los síntomas propios de forma más frecuente. Recientemente se ha abierto el debate sobre la realización de la prueba de esfuerzo a todos los pacientes diabéticos. La American Diabetes Association (2003) aconseja realizar esta exploración en los siguientes pacientes: *a)* con síntomas cardíacos típicos o atípicos; *b)* con ECG de reposo anormal; *c)* con antecedentes de enfermedad oclusiva carotídea o periférica; *d)* paciente sedentario, mayor de 35 años con planes para iniciar ejercicio intenso, y *e)* diabéticos con dos o más de los siguientes factores de riesgo: hiperlipoproteinemias, HTA, hábito tabáquico, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura y presencia de macro/microalbuminuria. Es importante recordar que en la actualidad no hay indicios de que la prueba de esfuerzo en diabéticos asintomáticos mejore el pronóstico de estos pacientes. Las formas de presentación se describen brevemente a continuación.

Angina de pecho

El diagnóstico es clínico a partir de una buena anamnesis. Cursa con dolor o malestar, generalmente de carácter opresivo en cara anterior del tórax, a veces con irradiación a brazos, espalda, epigastrio, nuca o mandíbula. El dolor puede ser de intensidad leve a grave, habitualmente moderada y puede acom-

pañarse de síntomas vegetativos (sudor, náuseas, vómitos, etc.). La duración habitual es de 3 a 5 min aunque puede prolongarse hasta 20 min. Si un dolor precordial de características anginosas se prolonga más de 30 min debe descartarse un IAM. Siempre hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de dolor torácico (pericardio, pared torácica, esófago, abdomen, disección de aorta, patología cervical, psicógena, etc.).

Según la duración, evolución y pruebas complementarias (ECG, Holter, prueba de esfuerzo, analítica y coronariografía), la angina puede clasificarse como: estable, inestable, vasoespástica o de Prinzmetal, microvascular o silente.

Infarto agudo de miocardio

La sintomatología es más intensa que en la angina, con mayor prevalencia de los síntomas vegetativos y mayor duración. A partir de los 20 min ya existe una pequeña lesión subendocárdica y a los 40 min la necrosis se extiende. Dentro del síndrome coronario agudo, los diabéticos con angina inestable o IAM no Q, tienen mayor riesgo de mortalidad, mortalidad cardiovascular, *bypass* y de padecer nuevo IAM, ACV o ICC. Los criterios diagnósticos de IAM reciente o antiguo han sido revisados recientemente. Para el diagnóstico de IAM reciente se precisa uno de los siguientes criterios: elevación típica y descenso lento de la troponina, o incremento y descenso más rápido de la CK-MB con, al menos, uno de los siguientes criterios: *a)* síntomas de isquemia cardíaca; *b)* aparición de onda Q patológica en el ECG; *c)* cambios de isquemia en el ECG,

como elevación o descenso del segmento ST, o *d*) intervención coronaria. El IAM establecido y/o antiguo precisa uno de los siguientes criterios: *a*) aparición de una onda Q nueva respecto a los ECG previos y *b*) hallazgos necróticos de IAM en individuos sin antecedentes de esta enfermedad.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La ICC es más frecuente en los pacientes con DM que en los no diabéticos. La prevalencia estimada es del 11,8% en los diabéticos frente al 4,5% en los pacientes sin diabetes.⁹ La incidencia respectiva a 30 meses es el 7,7 frente al 3,4%. Los factores predictores independientes para la ICC son la edad, el nivel educativo, el sedentarismo, el hábito tabáquico, el sobrepeso, la enfermedad cardíaca valvular, la duración de la diabetes y el grado de control, la presencia de cardiopatía isquémica, la HTA y el uso de insulina. El estudio DIABHYCAR (Diabetes, Hypertension, Cardiovascular events, and Ramipril) realizado en pacientes

con DM identifica los siguientes factores asociados al riesgo de desarrollar ICC: presencia de enfermedad aterosclerótica, nivel de excreción urinaria de albúmina y nivel de hemoglobina glucosilada, confirmando que el mal control metabólico de la DM parece estar asociado a riesgo aumentado de ICC en los diabéticos adultos. La DM se asocia a un peor pronóstico de la ICC cuando la causa es la cardiopatía isquémica, mientras que en los otros casos se comporta como un factor neutro o protector, aunque este aspecto precisa más estudios.

Se sospecha la ICC por la presencia de síntomas como disnea, fatiga, debilidad general, tos nocturna u ortopnea y disnea paroxística nocturna, y signos como edemas, derrame pleural, hepatomegalia, taquicardia, crepitanes pulmonares y otros. La sospecha clínica es elevada cuando se cumplen dos criterios mayores o uno mayor y dos menores de la tabla 5 basada en la cohorte de Framingham. El Task Force Report de la Sociedad Europea de Cardiología (2001) considera necesario para rea-

Criterios mayores	Criterios menores
Ortopnea o DPN	Edemas distales
Distensión venosa yugular	Tos nocturna
Presión venosa > 16 cmH ₂ O	Disnea de esfuerzo
Reflujo hepatoyugular positivo	Hepatomegalia
Creptantes pulmonares	Derrame pleural
Antecedentes de EAP	Taquicardia > 120 lpm
Tiempo circulatorio > 25 s	

DPN: disnea paroxística nocturna; EAP: edema agudo de pulmón.

Tabla 5. Criterios clínicos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (Framingham)

lizar el diagnóstico de ICC la presencia de signos y síntomas de ICC junto con evidencia objetiva de disfunción cardíaca en reposo. La respuesta al tratamiento específico de la ICC se reserva para los casos de duda. Para demostrar la disfunción cardíaca, el método más utilizado es el ecocardiograma. La función sistólica anormal se define como una fracción de eyección inferior al 40 %. La disfunción diastólica se define como la presencia de sintomatología de ICC con función sistólica conservada y anormalidad en la relajación ventricular (cociente E/A inferior a 1 en la eco-Doppler, en la que E representa la velocidad máxima de llenado pasivo inicial del ventrículo y A representa la velocidad máxima de llenado durante la sístole auricular). En algunos casos hay que recurrir a estudios con isótopos o invasivos. En la práctica, es importante señalar que un ECG normal en un paciente con sospecha de ICC convierte este diagnóstico en muy improbable; en efecto, el valor predictivo negativo del ECG para excluir la disfunción de ventrículo izquierdo es superior al 90 %. También tiene un elevado valor predictivo negativo un valor sérico normal del péptido natriurético cerebral, de tal forma que si el valor obtenido es normal, deben considerarse otros diagnósticos distintos al de ICC.

Miocardopatía diabética

Se denomina miocardopatía diabética⁷ al estado miocardiopático a consecuencia de la propia DM, debiendo excluirse como causas de la afectación miocárdica, las enfermedades concomitantes como HTA, cardiopatía isquémica

y nefropatía. Es decir, se necesita demostrar disfunción ventricular diastólica, sistólica o mixta en pacientes diabéticos preferentemente jóvenes sin otras enfermedades capaces de afectar al músculo cardíaco.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

La HVI¹⁰ constituye un importante factor de riesgo cardiovascular independiente cuyas complicaciones son el IAM, la angina, las arritmias ventriculares, la arteriopatía periférica, la ICC y la muerte súbita. La edad, la obesidad, la HTA y la DM son predictores independientes de la HVI. De hecho, la DM se asocia con HVI, remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo y disminución de la función miocárdica de forma independiente de la edad, sexo, masa corporal y PA. La DM acelera la aparición de HVI en pacientes con HTA, habiéndose descrito que hasta el 72 % de los pacientes hipertensos con DM presentan HVI por ecocardiograma y el control metabólico adecuado contribuye a la regresión de la HVI. En pacientes con DM2 se ha descrito un efecto sinérgico en la aparición de HVI de los polimorfismos DD y AA del sistema de la enzima de conversión (ACE I/D) y de la cinasa cardíaca (CMA/B), respectivamente. La detección de HVI es un objetivo en la evaluación del paciente hipertenso y diabético. La ecocardiografía es el patrón de referencia para el diagnóstico, pero la exploración inicial para su detección la constituye el ECG, debiendo reservarse el ecocardiograma para determinadas situaciones clínicas.

Bibliografía

1. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001;37:1053-9.
2. Ho JE, Paultre F, Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? *Stroke* 2003;34:2812-6.
3. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
4. Kaukua J, Turpeinen A, Uusitupa M, Niskanen L. Clustering of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: prognostic significance and tracking. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:17-23.
5. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939.
6. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association. Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
7. Codinach Huix P, Freixa Pamias R. Miocardiopatía diabética: concepto, función cardíaca y patogenia. *An Med Interna (Madrid)* 2002;19:313-20.
8. Pallardo Sánchez LF. Diabetes Mellitus no insulino dependiente. *Espugues de Llobregat: IDG, SA.*; 1989.
9. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive Heart Failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-9.
10. Felicio JS, Ferreira SR, Plavnik FL, Moises V, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2000;13:1149-54.

Estrategias terapéuticas de la hipertensión en el paciente diabético

Carlos Sanchis Doménech

Los beneficios del control de la hipertensión en el diabético son tan importantes como el propio control de la glucemia. El estudio de diabetes del Reino Unido, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),¹ demostró que un descenso medio en la presión arterial sistólica (PAS) de 10 mm Hg se asociaba a una reducción del 12 % en cualquier complicación relacionada con la diabetes, a un 15 % en la mortalidad producida por la diabetes, a un 11 % de los infartos agudos de miocardio y a una reducción del 13 % en las complicaciones microvasculares. Asimismo, se ha demostrado la relación del efecto acelerador de la hipertensión en el desarrollo de retinopatía y nefropatía diabéticas.

Los análisis epidemiológicos han demostrado que incluso presiones arteriales superiores a 120 mm Hg de sistólica y 70 mm Hg de diastólica se asocian a un riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad en el diabético. Al no existir un valor umbral para la presión arterial (PA), el descenso de este umbral depende más de la relación coste-beneficio de tratar, que del descenso del riesgo cardiovascular.²

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

Las recomendaciones de tratamiento, como se ha expuesto en otros capítulos, deben plantearse cuando las cifras de PA se mantienen en niveles iguales o superiores a 130 mm Hg de sistólica y/o 80 mm Hg de diastólica, objetivos asumidos por todas las guías internacionales y nacionales más importantes para el control de la PA en el diabético.²⁻⁵

Las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)² son para cifras de PAS entre 130 y 139 o de PAD entre 80 y 89 mm Hg, realizan modificación del estilo de vida durante 3 meses y si al final de este período no se consiguiera el control, se añadiría tratamiento farmacológico.

Si las cifras de presión sistólica son iguales o superiores a 140 mm Hg, o las diastólicas iguales o superiores a 90 mm Hg, se iniciaría tratamiento con modificaciones del estilo de vida y farmacológico desde el primer momento.

En muchas ocasiones, para alcanzar el objetivo de control planteado de cifras de PAS inferiores a 130 mm Hg y de PAD inferiores a

80 mm Hg, será preciso, además de las modificaciones del estilo de vida, la combinación de dos, tres o más fármacos.²⁻⁵

Un tema que está ganando actualidad es la posible acción diabotóxica de algunos fármacos antihipertensivos frente a otros, y las consecuencias que el aumento de la glucemia pueda tener en el riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria de la diabetes como en la prevención de la enfermedad cardiovascular en el diabético. Los Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IECAS), Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA-II) y bloqueadores de los canales del calcio, han demostrado prevenir la aparición de nuevos casos de diabetes frente a betabloqueantes (BB), diuréticos y en algunos casos placebo. Recientemente un ARA-II, valsartán, ha demostrado por primera vez reducir en un 23 % la aparición de diabetes en pacientes de alto riesgo, comparado con un fármaco de perfil metabólico neutro.⁶

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN EN EL DIABÉTICO, SEGÚN LAS PRINCIPALES GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Para elaborar el apartado de tratamiento farmacológico se ha tenido en cuenta la opinión de las principales guías de hipertensión arterial (HTA) y diabetes: VII informe del JNC (JNC-VII),⁴ Directrices de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología (DE-EU),³ la Guía conjunta de la Sociedad Internacional de HTA y la

Organización Mundial de la Salud (OMS),⁵ y por último las recomendaciones 2004 de la ADA.²

Al final de este capítulo se comentan los principales estudios sobre tratamiento farmacológico de la HTA en el diabético que hacen referencia a estas guías de práctica clínica.

MODIFICACIONES DE LOS ESTILOS DE VIDA

En el tratamiento inicial de la hipertensión, las modificaciones del estilo de vida siempre deben estar presentes como tratamiento único en el diabético diagnóstico reciente de hipertensión, con cifras inferiores a 140/90, y en todos los tratamientos asociados a fármacos.

No tenemos evidencias directas del beneficio de las medidas no farmacológicas en los pacientes hipertensos y diabéticos específicamente, pero sí en los que padecen hipertensión esencial en general.

El JNC-VII,⁴ las DE-EU,³ la ADA² y la OMS⁵ insisten en el uso del tratamiento no farmacológico inicialmente o combinado con el tratamiento farmacológico.

La reducción moderada de sodio en la dieta entre 4,6 y 2,3 g reduce la PAS en unos 5 mm Hg y la PAD en 2-3 mm Hg, observando una relación directa entre el consumo de sodio y el descenso de la PA. En los pacientes con tratamiento farmacológico se ha podido constatar un mayor descenso de la PA si se produce una restricción del consumo de sal, por la reducción del volumen circulante.

El incremento del peso corporal es un factor importante en el deterioro del paciente diabético, ya que existe una estrecha relación

entre obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y sensibilidad a la sal. El descenso del peso en obesos y personas con sobrepeso en ensayos clínicos controlados ha puesto de manifiesto una reducción en las cifras de PA. La pérdida de 1 kg de peso produce un descenso de la PA de 1 mm Hg, sin tener en cuenta los beneficios que el descenso del peso tiene sobre el control de la glucemia y los niveles de lípidos plasmáticos.

En los hipertensos en general, la práctica de ejercicio físico aeróbico reduce las cifras de PAS entre 4 y 9 mm Hg, presentando también buena respuesta de la glucemia y de los lípidos. Debe recomendarse ejercicio físico aeróbico, por ejemplo 30-45 min de marcha enérgica la mayoría de los días de la semana.

El abandono del hábito tabáquico como factor de riesgo cardiovascular mayor y la abstinencia o moderación en el consumo de alcohol a un máximo de 30 ml al día en el varón y 15 ml en la mujer pueden conseguir reducciones de la PAS entre 2 y 4 mm Hg.

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL DIABÉTICO

En la actualidad está suficientemente bien demostrada la eficacia del tratamiento antihipertensivo con fármacos en el paciente diabético e hipertenso, tanto a nivel de los eventos cardiovasculares mayores como de las complicaciones microvasculares, retinopatía y lesión renal.

Para el control de la PA en el diabético se han realizado diferentes estudios con varios fármacos; también se han efectuado análisis

en subgrupos de diabéticos en estudios para hipertensos en general. Los consensos internacionales y nacionales para el control de la HTA no terminan de definir cuál es el fármaco ideal para el tratamiento de la hipertensión en el diabético.

La ADA² reflexiona que la obtención de los objetivos de PA se realice mediante el uso de fármacos que no produzcan graves efectos colaterales y tengan un coste razonable para el paciente, más que una estrategia farmacológica específica. Recomienda el uso, en primer lugar, de un fármaco de los grupos terapéuticos que han demostrado eficacia en la prevención cardiovascular: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), betabloqueantes y diuréticos, y plantean el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en el caso de intolerancia a IECA.

Las DE-EU³ recomiendan la utilización de todos los agentes que sean eficaces y bien tolerados, normalmente en combinación. El JNC-VII⁴ comenta que los diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA, ARA-II y antagonistas del calcio son beneficiosos para reducir la enfermedad cardiovascular y la incidencia de ictus en pacientes diabéticos, precisando de la combinación de varios de ellos para alcanzar el objetivo terapéutico.

Tratamiento con diuréticos

Los diuréticos tiazídicos se han demostrado eficaces en la prevención de la enfermedad cardiovascular en el diabético, solos o en combinación. En el análisis de subgrupo de diabético del estudio ALLHAT (Antihyper-

tensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), el tratamiento con clortalidona fue tan eficaz en la prevención de morbilidad cardiovascular como el lisinopril o el amlodipino. La tendencia de los tiazídicos a producir hiperglucemias fue reducida y no produjo un incremento de los eventos cardiovasculares en este estudio, según el JNC-VII.⁴ Se ha demostrado que el uso de tiazidas a dosis bajas (25 mg) no disminuye de forma significativa la sensibilidad a la insulina. Los diuréticos tiazídicos no son eficaces cuando existe deterioro significativo de la función renal (tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min). Se desconocen cuáles son los efectos de los diuréticos tiazídicos sobre la evolución de la nefropatía diabética inicial o establecida. Durante el tratamiento con diuréticos hay que controlar los iones y el ácido úrico, por la probabilidad de que se produzca hiponatremia, hipopotasemia e hiperuricemia.

Los diuréticos de asa están indicados principalmente en el tratamiento de la HTA en diabéticos en presencia de función renal alterada (filtrado glomerular < 60 ml/min), y asociado a otros fármacos según la ADA,² pero no existen evidencias de prevención de la enfermedad macro o microvascular.

Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA han demostrado su eficacia en la prevención de las lesiones macro y microvasculares en el diabético, en monoterapia y tratamiento combinado con tiazidas principalmente, según el JNC-VII.⁴ La ADA² señala

que escoger un IECA como agente de primera línea sería razonable por los efectos favorables de este grupo terapéutico en la prevención de las lesiones micro y macrovasculares. En el subanálisis de Micro-HOPE del Estudio HOPE,⁷ que incluyó a hipertensos e individuos diabéticos normotensos de alto riesgo, los pacientes tratados con IECA agregados a la terapia convencional mostraron una reducción en la variable combinada de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular de aproximadamente un 25 % y reducción del ictus de aproximadamente un 33 % comparado con placebo más la terapia convencional. Este estudio sugiere la posibilidad de que los IECA tengan efectos beneficiosos sobre el paciente diabético, independientes del efecto antihipertensivo. Con respecto a las complicaciones microvasculares, la ADA, el JNC-VII y las DE-EU²⁻⁴ han recomendado el uso de IECA en pacientes diabéticos con nefropatía diabética porque estos agentes retrasan el deterioro del filtrado glomerular y el empeoramiento de la albuminuria. Entre los efectos secundarios más importantes de los IECA se encuentran la tos, la hiperpotasemia y, en ocasiones, el descenso agudo de la función renal.

Tratamiento con betabloqueantes

Los betabloqueantes, y sobre todo los B1 selectivos, son beneficiosos en diabéticos como parte de la terapia, solos o combinados con otros antihipertensivos. Una indicación clara de los betabloqueantes en todos los consensos es en enfermos con cardiopatía isquémica; los beneficios del tratamiento de los diabéticos con infarto reciente están demostrados

de forma fehaciente. El atenolol ha demostrado ser tan eficaz como los IECA en la reducción del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en los enfermos diabéticos. Asimismo, presentó reducciones del deterioro del filtrado glomerular similares a las de un IECA y de la mortalidad cardiovascular que un ARA-II, como se observó en el estudio de LIFE.

Aunque los betabloqueantes pueden causar efectos adversos en la homeostasis de la glucosa en diabéticos, que incluye el empeoramiento de la sensibilidad a la insulina y un potencial enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia, hay que tener la precaución de no usar betabloqueantes en pacientes en tratamiento con insulina con antecedentes de hipoglucemia. Estos problemas normalmente se manejan con facilidad y no constituyen contraindicaciones absolutas para el uso de betabloqueantes, según el JNC-VII.⁴

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Los ARA-II son fármacos muy bien tolerados, sin los efectos secundarios, como la tos, de los IECA. Han demostrado en varios ensayos clínicos que retrasan la progresión de la microalbuminuria y el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética. También han demostrado disminuir la proteinuria (IRMA, IDNT, RENAAL). El efecto renoprotector de los ARA-II en los diferentes estudios no se justifica sólo por el descenso de la PA.

En relación con la prevención de la enfermedad cardiovascular, aún son pocos los ensayos clínicos que comparan ARA-II frente a otros grupos terapéuticos. En el estudio LIFE, en el

subgrupo de diabéticos, losartán frente atenolol redujo de forma significativa los eventos cardiovasculares, a expensas sobre todo de la mortalidad cardiovascular, con una reducción del 37%. Estas razones están posicionando a los ARA-II como un tratamiento de elección alternativo a los IECA en la terapia inicial de los hipertensos con diabetes.

Tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio

Los bloqueantes de los canales del calcio del grupo dihidropiridina (BCCD) pueden ser útiles en diabéticos, particularmente como parte de la terapia combinada para controlar la PA. Han demostrado ser eficaces en la reducción de eventos cardiovasculares en diabéticos comparados con placebo. El amlodipino fue tan eficaz como la clortalidona en la prevención de la enfermedad cardiovascular en todas las categorías excepto en la insuficiencia cardíaca, en la cohorte diabética de ALLHAT, donde resultó significativamente inferior. Sobre la función renal en el paciente diabético, el nifedipino incrementó la proteinuria en el paciente con nefropatía diabética y el amlodipino no demostró ser más eficaz que placebo y fue inferior a iberartán en el retraso de la progresión de la nefropatía.

Los BCCD presentan como efectos secundarios más frecuentes edemas, cefaleas, enrojecimiento y taquicardia refleja. Tienen un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucemia y los lípidos.

Los BCC no dihidropiridínicos pueden reducir los episodios coronarios y han reducido la microalbuminuria en ensayos de corta dura-

ción, según se indica en las directrices de la ADA.² Son vasodilata moderados y tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos.

Otros tratamientos

Los alfabloqueantes y los bloqueantes adrenérgicos de acción central no han demostrado ser eficaces en la reducción de las complicaciones vasculares ni renales del hipertenso ni del hipertenso y diabético. En el estudio ALLHAT, la doxazosina presentó un incremento de la incidencia de episodios cardiovasculares, sobre todo de insuficiencia cardíaca congestiva; por ello, la ADA los recomienda es como fármacos de segunda línea, cuando el resto se ha demostrado ineficaz o están contraindicados, o cuando están presentes otras indicaciones como el adenoma de próstata.

RECOMENDACIONES Y GRADO DE EVIDENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA EN EL DIABÉTICO

RECOMENDACIONES DE LA ADA²

Tratamiento

- A los pacientes con PAS entre 130 y 139 mm Hg o PAD entre 80 y 89 mm Hg debe administrárselas tratamiento con modificación del estilo de vida durante 3 meses. Si no se alcanzan los objetivos, se les administrará también tratamiento farmacológico con un bloqueante del sistema renina-angiotensina (E).
- Los pacientes con PAS ≥ 140 mm Hg o PAD ≥ 90 mm Hg deben recibir tratamiento farmacológico además de cambios en su estilo de vida y en su conducta (A).
- Es necesario el tratamiento combinado con dos o más fármacos para conseguir los objetivos de PA (B).
- El tratamiento farmacológico debe iniciarse cuando las cifras de PA son superiores a 140/90 mm Hg con alguno de los medicamentos indicados de los grupos que han demostrado reducir la enfermedad cardiovascular: IECA, ARA-II, betabloqueantes, diuréticos y bloqueantes de los canales de calcio (A).
- Los pacientes con diabetes e hipertensión deben ser tratados con un régimen terapéutico que incluya IECA o ARA-II. Si no se tolera uno, se sustituirá por otro de la misma clase. Si no se alcanza el objetivo terapéutico, se añadirá un diurético tiazídico (E).
- En los pacientes que utilizan IECA o ARA-II se controlará la función renal y los niveles de potasemia (E).
- Si bien no existen comparaciones exhaustivas entre IECA y ARA-II, hay ensayos clínicos que respaldan cada una de la siguientes afirmaciones:
 - En pacientes con diabetes tipo I, con hipertensión o sin ella y cualquier grado de albuminuria, los IECA han demostrado frenar la progresión de la nefropatía diabética (A).
 - En pacientes con diabetes tipo 2, hipertensión y microalbuminuria, los IECA y los ARA-II han demostrado frenar la progresión de la macroalbuminuria (A).

- En los pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión, macroalbuminuria y nefropatía o insuficiencia renal, debe considerarse seriamente un ARA-II. Si no se tolera una clase, se sustituirá por otra (A).
- En pacientes ancianos hipertensos debe reducirse la PA gradualmente (E).
- Los pacientes que no alcanzan los objetivos de PA, pese al tratamiento con tres fármacos, siendo uno de ellos un diurético, o con enfermedad renal deben ser remitidos al especialista (E).

Grados de evidencia:

Evidencia de grado A: evidencia clara de ensayos bien realizados, generalizables, aleatorizados y controlados, y con potencia estadística adecuada.

Evidencia de grado B: evidencia que proviene de estudios de cohortes bien realizados.

Evidencia de grado C: evidencia que proviene de estudios mal controlados o no controlados.

Evidencia de grado E: consenso de expertos o experiencia clínica.

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL DIABÉTICO

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: 713-20.

El estudio UKPDS 39 tenía como objetivo delimitar si un control estricto de la PA con un IECA (captopril) era mejor que un betabloqueante (atenolol) para prevenir las complicaciones micro y macrovasculares en el paciente hipertenso y diabético. Se estudiaron 1.148 pacientes hipertensos conocidos y tratados de 20 consultas hospitalarias del Reino Unido, que fueron seguidos una media de 9 años. Las variables principales fueron: todas las complicaciones relacionadas con la diabetes, macro y microvasculares; muertes relacionadas con la diabetes y por último muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios fueron: infarto de miocardio, muerte por arteriopatía periférica o amputación y alguna complicación microvascular.

No se hallaron diferencias entre los niveles de PA alcanzados en los dos grupos. No hubo diferencias entre los riesgos relativos (RR) de ninguno de los objetivos principales ni secundarios, entre captopril y atenolol. Uno de los resultados más singulares es que no se encontraron diferencias entre captopril y atenolol en cuanto a nefroprotección.

Si bien ambas opciones se mostraron igual de eficaces, hubieron más abandonos en el grupo tratado con atenolol. Los pacientes del grupo de atenolol ganaron más peso y precisaron un tratamiento más radical de su diabetes, y aun así los niveles de hemoglobina glucosilada fueron superiores.

Estacio RO, Jeffers BW, Griford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23(Supl 2):B54-B64.

En el estudio Appropriated Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) se estudiaron 470 hipertensos y diabéticos de tipo 2. Se asignaron aleatoriamente a tratamiento con un BCCD (nisoldipino) frente a un IECA (enalapril). Ambos fármacos demostraron ser eficaces en la reducción de la PA. Un número significativamente mayor de pacientes de la rama tratada con enalapril, recibió betabloqueantes y diurético, frente al tratado con el antagonistas del calcio.

Después de 5 años de seguimiento, el grupo tratado con nisoldipino sufrió 25 infartos mortales y no mortales frente a 5 en el grupo tratado con IECA ($p = 0,002$). Hay que tener en cuenta que fueron resultados de una variable secundaria.

Los resultados de este estudio sugieren que el IECA enalapril tiene un efecto cardioprotector superior al BCCD nisoldipino, pese a ser similares en el control de la PA.

Tatti P, Paabron M, Byigton RP, DiMauro P, Strollo G, Strollo F. Outcome results of fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:597-603.

El estudio Fosinopril vs. Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) es un polémico estudio que ha generado controvertidas opiniones, sobre todo porque los episodios cardiovasculares eran unos objetivos secundarios. En el grupo tratado con amlodipino, 27 pacientes presentaron episodios de la variable combinada, infarto agudo de miocardio (IAM) u hospitalización por angina, frente a 14 pacientes del grupo tratado con fosinopril, presentando una reducción del RR de

este grupo frente amlodipino del 49% (IC del 95%: 26-95%). Las diferencias de la variable de estudio se deben principalmente al ictus y al ingreso por angina de pecho más frecuentes en el grupo tratado con amlodipino que al infarto de miocardio (13 en el grupo de fosinopril frente a 11 en el grupo de amlodipino). Este estudio sugiere que los IECA podrían tener ventajas sobre los BCCD en el tratamiento de los hipertensos diabéticos.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348: 383-93.

El estudio STENO-2 es una intervención multifactorial sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 con microalbuminuria. Su objetivo era evaluar el efecto de una intervención multifactorial intensiva sobre los factores de riesgo modificables en la enfermedad cardiovascular. Realizado en el Hospital Steno de Dinamarca, se trata de un estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos. Se asignaron 80 pacientes a tratamiento convencional y 80 a una intervención multifactorial intensiva, relacionada con la modificación del estilo de vida y un tratamiento farmacológico escalonado.

Como objetivo primario se controló la combinación de muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal, *bypass* coronario, intervención coronaria percutánea, ictus no mortal, amputación por isquemia o cirugía vascular por enfermedad arterial periférica, y como objetivos secundarios la incidencia de nefropatía diabética y el desarrollo o progresión de la retinopatía o neuropatía. Se siguió a 130 pacien-

tes durante un promedio de 7,8 años. Se observó una reducción del 20 % en el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares. También hubo una reducción significativa en la incidencia de neuropatía, en la aparición o desarrollo de retinopatía y en la neuropatía autónoma. De las conclusiones de este estudio se deduce que la intervención intensiva mantenida en este grupo de pacientes reduce el riesgo de eventos macro y microvasculares en un 50 %. Para el control de la HTA se utilizó tratamiento farmacológico (captopril o losartán, tiacidas, antagonistas del calcio o betabloqueantes) y también se intervino sobre el estilo de vida (dieta, ejercicio). La PAS descendió 14 mm Hg en el grupo de intervención frente a 3 mm Hg en el grupo control, y la PAD 12 mm Hg frente a 8 mm Hg en el grupo control. La reducción del riesgo cardiovascular tan importante obtenida en este estudio refuerza la teoría de que la prevención de las enfermedades macro y microvasculares en el diabético debe abordarse de forma multifactorial.

Hansson L, Lindholm L, 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 (CAPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-16.

El objetivo del estudio fue la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la HTA, valorando el efecto del IECA captopril, comparado con la terapia convencional: diuréticos y betabloqueantes. Diseño: estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y con evaluación ciega de los objetivos finales. Realizado en atención pri-

maria de los países nórdicos, participaron 10.985 pacientes de 25 a 66 años de edad con HTA esencial conocida. Del análisis *post hoc* de la submuestra de 717 diabéticos seguidos durante 6,1 años, resulta que en el subgrupo de tratamiento antihipertensivo con captopril se produjo una reducción del 14 % en la variable combinada de mortalidad y morbilidad cardiovascular (infarto e ictus) respecto a los que tomaban betabloqueantes y diuréticos. Por el contrario, en la población no diabética no existían diferencias con el tratamiento convencional en la prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, y se observó un incremento del RR del 25 % de sufrir un ictus en el grupo de captopril. Entre los objetivos secundarios cabe destacar la menor incidencia de diabetes mellitus que se produjo en el grupo de captopril en los no diabéticos, probablemente relacionado con el efecto positivo de este fármaco sobre la sensibilidad de la insulina en tratamientos a largo plazo.

Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Svyertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;356:359-65.

El estudio Nordic Diltiazem compara los efectos sobre la mortalidad y la morbilidad en la hipertensión de los antagonistas del calcio (diltiazem) frente a los betabloqueantes y los diuréticos. Se incluyeron 10.916 pacientes de edades entre 50 y 69 años, de 1.032 centros de salud de Noruega y Suecia. Los criterios de inclusión fueron presentar PAD \geq 100 mm Hg

en hipertensos no tratados o después de un período de lavado en los no tratados. El tratamiento con diltiazem se hizo durante los primeros 5 años con una forma de acción corta, pero luego se empleó una de acción prolongada. El tiempo medio de seguimiento fue de 4,5 años. En el subgrupo de 727 pacientes diabéticos, el indicador primario se registró en el 29,8 % de pacientes del grupo de diltiazem y en el 27,7 del grupo clásico (RR 1,01 [IC del 95 %: 0,66-1,53]), $p = 0,98$. El resto de indicadores con porcentajes más elevados que en el grupo de los pacientes no diabéticos no mostró diferencias significativas. En cuanto a los efectos secundarios, fueron significativamente más frecuentes las cefaleas en el grupo de diltiazem que en el grupo clásico. En el análisis *post hoc* el diltiazem ha demostrado ser igual de efectivo que la terapia clásica con diuréticos y betabloqueantes en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes hipertensos de mediana edad y diabéticos.

Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenbäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt J, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999;340:677-84.

El objetivo de este estudio era determinar si el tratamiento antihipertensivo con un bloqueante de los canales del calcio de acción prolongada, como tratamiento de base, determina un mejor o peor pronóstico en cuanto a las complicaciones cardiovasculares y mortalidad global en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada y DM2. Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y

controlado con placebo. Estratificación por centro, edad y presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular previa. Participaron centros de atención primaria y hospitalaria de 23 países de Europa. La población de estudio estaba formada por 492 pacientes de 60 o más años de edad con PAS aislada (PAS entre 160 y 219 mm Hg y PAD inferior a 95 mm Hg). Seguimiento medio de 2 años.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento activo o placebo. El tratamiento activo consistió en nitrendipino (10 a 40 mg/día) con la posible adición o sustitución por enalapril (5 a 20 mg/día), hidrocortiacida (12,5 a 25 mg/día) o ambos fármacos. En el análisis *post hoc* de los pacientes diabéticos, el tratamiento activo redujo la mortalidad total en un 55 %, la mortalidad cardiovascular en un 76 %, todos los eventos cardiovasculares combinados en un 69 %, los accidentes cerebrovasculares (mortales o no) en un 73 % y los eventos cardíacos totales en un 63 %.

La reducción de la mortalidad total, la mortalidad por enfermedad cardiovascular y los eventos cardiovasculares fue más importante entre los pacientes diabéticos que entre los no diabéticos. Aunque se trata de un estudio controlado con placebo, y no un ensayo clínico frente a otro fármaco, el nitrendipino no presenta efectos cardiovasculares indeseables.

Curb D, Pressel S, Culter J, Savage P, Applegate W, Black H, et al. Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1996;276:1886-92.

Se pretendía investigar el efecto del tratamiento farmacológico de la HTA sistólica aislada en el anciano. Asignación aleatorizada: 2.365 participantes recibieron tratamiento activo, en un primer paso con 12,5 mg/día de hidroclorotiacida, y en un segundo paso se podía añadir 25 mg/día de atenolol o 0,05 mg/día de reserpina (en ambos pasos las dosis podían doblarse si no se alcanzaban los objetivos terapéuticos); 2.371 participantes recibieron placebo. El objetivo de este ensayo clínico aleatorio a doble ciego era la reducción de la presión arterial sistólica en al menos 20 mm Hg. Fue realizado en los Estados Unidos y con un seguimiento medio de 4,5 años.

El informe *post hoc* de este estudio *Systolic Hypertension in the Elderly* (SHEP) sobre 583 pacientes diabéticos con más de 60 años (el 12 % de todos los participantes). Se observó que el descenso de la presión arterial sistólica fue inferior en el grupo de diabéticos 8,9 frente a 12,1 mm Hg.

El descenso de la PAS fue inferior en el grupo de diabéticos: 8,9 frente a 12,1 mm Hg. Se observó una reducción del 34 % ($p < 0,05$) en los episodios cardiovasculares en el grupo de diabéticos tratados con clortalidona frente a placebo. La incidencia de aparición de enfermedad coronaria se redujo en un 55 % en el grupo de diabéticos frente a un 20 % en los no diabéticos. La reducción absoluta del riesgo de enfermedad cardiovascular en el grupo de diabéticos fue el doble que en el grupo de no diabéticos.

Hansson L, Zanchetti A, George S, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of inten-

sive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principals results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351: 1755-62.

Efectos del descenso intensivo de la PA y de una dosis baja de ácido acetilsalicílico en pacientes con hipertensión arterial son los planteamientos del estudio: principales resultados del estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT), mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 3,8 años de seguimiento. Se llevó a cabo principalmente en el ámbito de la atención primaria y en consultas externas hospitalarias. Se estudiaron 18.790 pacientes de 50 a 80 años (media: 61,5), hipertensos y con una PAD entre 100 y 115 mm Hg (media: 105), de los cuales 1.501 eran diabéticos. Fueron asignados a cada uno de los tres diferentes objetivos de PAD: PAD \leq 90 mm Hg, PAD \leq 85 mm Hg y PAD \leq 80 mm Hg. Se administró como tratamiento inicial felodipino (5 mg), con la adición de otros agentes según cinco niveles terapéuticos: adición de un IECA o betabloqueante en el nivel dos; doblar la dosis de felodipino en el nivel tres, doblar la dosis del IECA o el betabloqueante en el nivel cuatro y la adición de un diurético en el nivel cinco.

La medida principal del estudio fueron los episodios cardiovasculares mayores: infartos de miocardio mortales o no, accidentes cerebrovasculares mortales o no, así como otras causas de muerte cardiovascular, en relación con las PAD objetivo y la asignación o no a ácido acetilsalicílico.

En pacientes con diabetes mellitus se consiguió una reducción del 51 % en los eventos para una PAD \leq 80 comparada con el grupo

de PAD ≤ 90 ($p = 0,005$) para eventos cardiovasculares mayores, y un descenso de la mortalidad cardiovascular de un 43 % ($p = 0,016$) frente al mismo grupo. La mayoría de los pacientes necesitaron una combinación de al menos dos fármacos para alcanzar el objetivo de control.

Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dablöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity of the Swedish Trial in Old Patients. Lancet 1999;354:1751-6.

El estudio Swedish Trial in Old Patients-2 (STOP-2) es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con fármacos antihipertensivos clásicos y nuevos, en pacientes ancianos y con un seguimiento medio de 5 años. Realizado en 312 centros de Suecia, incluía 6.628 pacientes hipertensos (PAS igual o superior a 180 mm Hg y/o PAD igual o superior a 105 mm Hg) entre 70 y 84 años de edad, de ambos sexos, con un 11 % de diabéticos. Fueron asignados a tratamiento clásico (diuréticos, bloqueantes betaadrenérgicos o ambos: atenolol, metoprolol, pindolol o hidroclorotiacida más amilorida), frente al tratamiento nuevo con IECA (enalapril o lisinopril) y un tercer grupo fue asignado a tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio (felodipino o isradipino). A las 8 semanas de iniciado el tratamiento, si la PA era superior a 160/95 mm Hg, se añadió hidroclorotiacida más amilorida en el caso de los pacientes asignados a bloqueantes betaadrenérgicos. En el grupo asignado a diuréticos o bloqueantes de los canales del calcio se añadió un bloqueante betaadrenérgico. En el caso de los trata-

dos con IECA se asoció hidroclorotiacida. La medida principal de resultado, de tipo combinado, fue la presentación de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio mortales y otras enfermedades cardiovasculares. En el subanálisis *post hoc* de los diabéticos en las tres ramas no se encontraron evidencias de los beneficios entre los grupos en la prevención de la enfermedad macrovascular. Los autores concluyen que las tres ramas son igual de eficaces para tratar al hipertenso y diabético.

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 vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Es el mayor ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado hasta la fecha. El objetivo es determinar si el tratamiento inicial de la HTA con amlodipino (BCCD) o con lisinopril (IECA) o con doxazosina, un alfabloqueante, disminuye la incidencia de enfermedad coronaria u otra enfermedad cardiovascular comparado con clortalidona.

Se realizó en Canadá y Estados Unidos. Participaron 42.418 pacientes, de los cuales 12.063 eran diabéticos con edad superior a 55 años. Fue motivo de exclusión la insuficiencia cardíaca clínica conocida y/o una fraccción de eyección del 35 % o inferior.

La rama de doxazosina fue suspendida durante el estudio por presentar un riesgo mayor (25 %) de padecer un evento cardio-

vascular, principalmente por la insuficiencia cardíaca. Las tres ramas restantes fueron igual de eficaces en la prevención de enfermedad macrovascular en el diabético y en el no diabético.

Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B, 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.

Ensayo clínico comparativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con doble enmascaramiento. El objetivo era determinar si el tratamiento basado en el ARA-II losartán es más efectivo que el betabloqueante atenolol sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión esencial, diabetes mellitus e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

Se estudiaron 9.222 pacientes, de los cuales 1.195 tenían diabetes, hipertensión y criterios de HVI por electrocardiograma, y fueron aleatorizados a un tratamiento basado en losartán o en atenolol. La media de edad de los pacientes fue de 67 años, y la media de PA de 177/96 mm Hg (14/10) tras un período de preinclusión con placebo. El seguimiento medio fue de 4,8 años.

Los resultados fueron una reducción del 24 % en la incidencia de eventos cardiovasculares de losartán frente a atenolol y una reducción del 37 % en la mortalidad cardiovascular. Las limitaciones de este estudio se derivan de que fue realizado en población con afectación de órganos diana como es la HVI, lo que no lo hace totalmente generalizable, y de falta de

monitorización de las cifras de glucemia, ya que se desconoce si puede ser una variable que influye en los resultados.

Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P of Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Conocido como IRMA-II). Evalúa el efecto del irbesartán en el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con DM2. Se realizó durante 24 meses, en 96 centros, principalmente de Europa y también de Australia, Argentina, Canadá y Sudáfrica.

Estudiaron a 590 pacientes hipertensos con microalbuminuria. Observaron que el 5,2 % del grupo tratado con 300 mg de irbesartán y el 9,7 % de los tratados con 150 mg de irbesartán alcanzaban la variable principal (de albuminuria persistente) frente 14,9 % en el grupo placebo. Concluyen que irbesartán tiene un efecto renoprotector al retrasar la aparición de microalbuminuria persistente.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. For The Collaboratory Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.

El estudio conocido como IDNT es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Su objetivo es comparar irbesartán (75-300 mg), un ARA-II, frente a amlodipino (BCCD) en la prevención de la progresión de la nefropatía por DM2.

Se estudiaron 1.715 pacientes de 30 a 70 años, seguidos durante de 30 meses. El tratamiento con 300 mg de irbesartán se asoció a una reducción del riesgo de aparición de la variable combinada (elevación del doble del valor de la creatinina, enfermedad renal terminal o muerte) del 20 % sobre el grupo placebo y del 23 % sobre amlodipino.

Estas diferencias no se justificaban por el descenso de la PA. No se encontraron diferencias en la mortalidad ni en el conjunto de las variables cardiovasculares.

Las diferencias en el objetivo principal se deben al descenso del riesgo en un 37 % en la duplicación de la creatinina y en un 23 % de reducción del riesgo en el establecimiento de una enfermedad renal terminal frente a amlodipino. Ello demuestra que la renoprotección del ARA-II irbesartán es independiente del descenso de PA y superior al BCCD amlodipino.

Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Mitch WE, 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.

Ensayo clínico conocido con el acrónimo de RENAAL, es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se pretendía determinar si el antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) losartán influye en el pronóstico renal y cardiovascular en pacientes con DM2 y nefropatía.

Se llevó a cabo el control de 1.513 pacientes de 31 a 70 años, con un seguimiento medio de 3,4 años. De ellos, 751 pacientes fueron asignados a recibir losartán (50 a 100 mg/día) y 762, placebo. En más del 90 % de los casos, los pacientes recibían tratamiento convencional para la HTA.

Los pacientes del grupo tratado con losartán presentaron una reducción de la variable principal del 16 % (elevación del doble del valor de la creatinina, enfermedad renal terminal o muerte). También presentaron una reducción del 25 % en doblar la creatinina y un 28 % en desarrollar enfermedad renal terminal. Los beneficios obtenidos fueron independientes de la PA. La mortalidad y morbilidad cardiovascular no presentaron diferencias entre los grupos.

Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
2. American Diabetes Association. The treatment of hypertension in adults patients diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:(Supl 1):S65-7.
3. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report on the on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC VII Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
5. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on mana-

- gement of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
6. A Julios S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
 7. 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 Micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-8.

FICHA TÉCNICA: Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg .COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA 1. Nombre del medicamento: Co-Diovan® 160 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Un comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Excipientes, ver apartado 6.1. **3. Forma farmacéutica:** Comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, ovaloides, de color rojo oscuro y con la marca HHH por un lado y CG por el otro. **4. Datos clínicos. 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de la hipertensión esencial. La combinación de dosis fija Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg (valsartán 160 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg) está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán en monoterapia. **4.2. Posología y forma de administración:** La dosis recomendada de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg es un comprimido recubierto con película al día. Deberá recomendarse la titulación individual de la dosis de los componentes. Se puede considerar un cambio directo de monoterapia a la combinación fija en aquellos casos en los que se considere clínicamente adecuado. Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con Diovan 160 mg en monoterapia. El efecto antihipertensivo máximo de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg se observa a las 2 - 4 semanas. Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg puede administrarse independientemente de las comidas y debe administrarse con líquido. **Alteración de la función renal:** No se requiere ningún ajuste posológico en los pacientes con alteración de la función renal ligera a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). **Alteración de la función hepática:** En pacientes con alteración hepática ligera a moderada sin colestasis la dosis de valsartán no debe exceder los 80 mg. Por ello, no debe utilizarse Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada:** Puede utilizarse esta combinación fija tanto en pacientes de edad avanzada como en jóvenes. **Niños:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg en los niños (menores de 18 años). **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, otros fármacos derivados de la sulfonamida o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y lactancia (véase sección 4.6. "Embarazo y lactancia"). **Alteración hepática grave, cirrosis biliar y colestasis. Alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), anuria y pacientes sometidos a diálisis. Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos:** El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) deberá realizarse con precaución. Se han observado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, por lo que se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio. El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados. **Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen:** En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos. Los signos que indican desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, dolor muscular y el movimiento o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas o vómitos. Los enfermos con depleción grave de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en raras ocasiones, hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg. Así pues, la depleción de electrolitos y/o de volumen deberá corregirse antes de iniciar el tratamiento con Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg. **Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otra condición con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** En pacientes en los que la función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave), el tratamiento con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos raros con fallo renal agudo. No se ha establecido el uso de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg no debe utilizarse en estos pacientes. **Estenosis de la arteria renal:** No se ha establecido la seguridad de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg en pacientes conestenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o conestenosis en pacientes con un único riñón. Por tanto, no debe utilizarse Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg para tratar la hipertensión en estos pacientes. **Transplante renal:** No existe experiencia en el uso de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg en pacientes que hayan sufrido un transplante renal. Por tanto, no debe utilizarse Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg para tratar la hipertensión en estos pacientes. **Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario no deberían ser tratados con Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg ya que el sistema renina-angiotensina está alterado por esta enfermedad. **Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrofica:** Como con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes conestenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrofica. **Alteración de la función renal:** No es necesario ajustar la posología en los enfermos con alteración de la función renal con un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (véase sección 4.3). **Alteración de la función hepática:** No se puede recomendar la administración de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg en estos pacientes (véase sección 4.2.). **Lupus eritematoso sistémico:** Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico. **Diferencias étnicas:** Como con otros inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II, valsartán es menos eficaz en la disminución de la presión arterial en pacientes de raza negra que en los de otras razas, posiblemente eso sea debido a la elevada prevalencia de estados bajos de renina en la población negra hipertensa. **Otras alteraciones metabólicas:** Los diuréticos tiazídicos pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. **General:** Deberá tenerse precaución si existe hipersensibilidad previa a otro fármaco antagonista del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Otros fármacos antihipertensivos:** Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg puede aumentar el efecto antihipertensivo de otros fármacos para disminuir la presión arterial. **Litio:** Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas. No existe experiencia con el uso concomitante de valsartán y litio. Por tanto, se recomienda el control de las concentraciones séricas de litio durante el uso conjunto. **Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia:** El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros fármacos que puedan alterar los niveles de potasio (inhibidores de la ECA, heparina, ciclosporina), debe realizarse con precaución y controlando frecuentemente los niveles séricos de potasio (véase sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). El componente tiazídico de Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg puede dar lugar a las siguientes interacciones farmacológicas: **Medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia** (p.ej. diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico y sus derivados): Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos deben prescribirse con la combinación hidroclorotiazida-valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (véase sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Co-Diovan 160 mg / 12,5 mg junto con fármacos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (p.ej. glicósidos digitales, antiarrítmicos) y fármacos que inducen torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para las torsades de pointes: -Antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramiida. -Antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilidil). -Algunos antipsicóticos (p.ej. tiordiazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol). -Otros (p.ej. bepridilo, cisapride, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamida, sparfloracino, terfenadina, vincamina i.v.). **Glicósidos digitales:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitales. **Sales de calcio y vitamina D:** La administración de diuréticos tiazídicos con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. **Fármacos anti-diabéticos (fármacos orales e insulina):** Puede ser necesario un ajuste posológico. **Betabloqueantes y diazóxido:** El uso concomitante de diuréticos tiazídicos**

con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario un ajuste posológico de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno): La biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos puede aumentar con los fármacos anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina): El efecto de las aminas presoras puede disminuir.

Amanitidina: Las tiazidas pueden elevar el riesgo de efectos adversos debidos a la amanitidina.

Resinas de colestiramina y colestipol: La absorción de los diuréticos tiazídicos disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Fármacos citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los fármacos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: El uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej. derivados del ácido salicílico, indometacina) pueden disminuir el efecto diurético y antihipertensivo del componente tiazídico de Co-Diován 160 mg / 12,5 mg. Una hipovolemia concomitante puede provocar una insuficiencia renal aguda.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p.ej. tubocurarina): Las tiazidas potencian la acción de los derivados del curare.

Ciclosporina: El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Tetraciclinas: La administración concomitante de tetraciclinas y diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de incremento de la urea inducido por tetraciclinas. Probablemente esta interacción no sea aplicable a la doxiciclina.

Alcohol, anestésicos y sedantes: Puede potenciarse la hipotensión postural.

Metildopa: Se han descrito en la literatura casos de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

4.6. Embarazo y lactancia: Los antagonistas de la angiotensina II pueden causar lesiones fetales similares a los efectos fetales producidos por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Se ha observado que la exposición intrauterina a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), durante el segundo y tercer trimestre de gestación, provoca lesiones y muerte del feto en desarrollo. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria y la exposición intrauterina a los diuréticos tiazídicos se asocia con trombocitopenia en el feto o en el recién nacido y puede acompañarse de otras reacciones adversas observadas en adultos. Como ocurre con cualquier otro fármaco con acción directa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el tratamiento con Co-Diován 160 mg / 12,5 mg no debe aplicarse durante el embarazo. Si se detecta embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse la terapia con Co-Diován 160 mg / 12,5 mg lo antes posible. Se desconoce si valsartán se excreta en la leche materna, aunque sí se excreta en la leche de las ratas que amamantan. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna, por lo que se desaconseja el uso de Co-Diován 160 mg / 12,5 mg durante la lactancia (véase sección 4.3 "Contraindicaciones").

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento en la capacidad de conducción. Al conducir o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

4.8. Reacciones adversas. Combinación a dosis fija: A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos observadas más frecuentemente en los ensayos clínicos con valsartán e hidroclorotiazida frente a placebo o procedimientos de informes independientes. Durante el tratamiento con Co-Diován pueden aparecer reacciones adversas debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas están ordenadas según su frecuencia utilizando la siguiente estimación: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), rara (>1/10000, <1/10000), muy rara (<1/10000).

Alteraciones hemáticas y del sistema linfático: Muy rara: Trombocitopenia, anemia.

Alteraciones del oído y del laberinto: Rara: Vértigo, tinitus.

Alteraciones oculares y de la visión: Poco frecuentes: Visión anormal.

Alteraciones gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea. Poco frecuentes: Náuseas, dispepsia, dolor abdominal.

Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración: Frecuentes: Fatiga. Rara: Sudoración. Muy rara: Hemorragia, edema, alopecia.

Alteraciones del sistema inmune: Muy rara: Reacciones de hipersensibilidad y alérgicas, enfermedad del suero.

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Nasofaringitis. Poco frecuentes: Infecciones de las vías respiratorias altas. Infecciones de las vías urinarias, infecciones virales, rinitis.

Investigación: Poco frecuentes: Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina sérica y de la bilirrubina, hipopotasemia, hiponatremia.

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Poco frecuentes: Dolor en las extremidades, luxaciones y esguinces, artritis. Rara: Mialgia, debilidad muscular.

Alteraciones del sistema nervioso: Poco frecuentes: Mareo.

Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino: Poco frecuentes: Tos.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo: Muy rara: Angioedema, erupción cutánea, prurito, vasculitis dérmica.

Alteraciones del sistema urinario: Poco frecuentes: Micción frecuente.

Alteraciones cardiovasculares: Poco frecuentes: Dolor torácico. Rara: Hipotensión. Muy rara: Arritmia cardíaca.

Información adicional sobre los componentes por separado: Las reacciones adversas observadas anteriormente con la administración de uno de los componentes pueden ser reacciones adversas potenciales de Co-Diován, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos realizados con este producto.

Valsartán: Ocasionales: artralgia; dolor de espalda, sinusitis. Raras: gastroenteritis, neuralgia, astenia, conjuntivitis, epistaxis, depresión, calambres en las piernas, calambres musculares, insomnio, vértigo. Los datos posteriores a la comercialización del producto muestran ocasionalmente angioedema, rash, prurito y otras reacciones alérgicas/de hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero y vasculitis. También se ha registrado muy raramente función renal deteriorada. En algunos casos se intensificó temporalmente el deterioro previo de la función renal. Se han observado elevaciones ocasionales de los valores de la función hepática en pacientes tratados con valsartán.

Hidroclorotiazida: Se han observado las siguientes reacciones adversas en los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos solos, incluyendo hidroclorotiazida, frecuentemente a dosis más elevadas que las contenidas en Co-Diován. Frecuentes: urticaria y otras formas de erupción cutánea, pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómito, hipotensión postural, impotencia. Raras: fotosensibilización, estreñimiento, diarrea y malestar gastrointestinal, colestasis intrahepática o ictericia, arritmias cardíacas, cefalea, mareos o aturdimiento, trastornos del sueño, depresión, parestesias, trastornos de la visión y trombocitopenia, a veces con púrpura. Muy raras: vasculitis necrotizante y necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar. **Trastornos electrolíticos y metabólicos** (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9. Sobredosificación: No existe ninguna experiencia de sobredosificación con Co-Diován 160 mg / 12,5 mg. El principal síntoma que cabría esperar por sobredosificación con valsartán sería una marcada hipotensión con mareo. Además, se pueden presentar los siguientes signos y síntomas debidos a una sobredosificación por hidroclorotiazida: náusea, somnolencia, hipovolemia y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardíacas y espasmos musculares. Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas, siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio. Debe administrarse siempre al paciente una cantidad suficiente de carbón activado. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se administrarán rápidamente suplementos de sal y de volumen. Valsartán no puede eliminarse por hemodíalisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1. Lista de excipientes: Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina. Ácido silícico coloidal. Crospovidona. Estearato de magnesio. **Película**: Hipromelosa. Macrogol 8000. Talco. Dióxido de titanio (E171). Rojo óxido de hierro (E172).

5.2. Incompatibilidades: No se han descrito.

5.3. Período de validez: 3 años.

5.4. Precauciones especiales de conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.

5.5. Naturaleza y contenido del recipiente: Envase blister de Al/PVC/PE/PPVDC. Envase con 28 (2x14) comprimidos recubiertos con película. P.V.P.(IVA4): 37,29 €. Envases de uso hospitalario: 280 (20x14) comprimidos recubiertos con película. P.V.L.: 210,34 €. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**: Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 76408013 Barcelona 7. **NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**: 65.794. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**: Noviembre 2003. **9. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**: Septiembre 2004. Con receta médica. Reembolsado por el S.N.S.

