

## PREGUNTA 23

¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en pacientes con diabetes e hipertensión arterial? ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial en los pacientes con nefropatía diabética?

María Teresa Rollán Landeras, María Jesús Bedoya Frutos

### ¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población diabética oscila entre el 40 y el 60 %; cuando se diagnostica la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el 39 % ya es hipertenso<sup>1</sup>.

El tratamiento precoz de la HTA es especialmente importante en los pacientes con DM2 para prevenir la enfermedad cardiovascular y minimizar la progresión de la enfermedad renal y de la retinopatía diabética<sup>2</sup>. En los pacientes con DM2 un control riguroso y continuo de la presión arterial (PA) puede ser tan beneficioso o más que el control glucémico estricto<sup>3</sup>; sin embargo, actualmente disponemos de evidencia para sostener que no se justifica un objetivo de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg e incluso que esta puede ser perjudicial<sup>4-8</sup>.

El estudio ACCORD-BP comparó si un objetivo de PAS < 120 mmHg frente al de PAS < 140 mmHg reduce los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. Este estudio no encontró beneficios con el tratamiento más agresivo de la PA en las variables primarias (infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal y mortalidad por causa cardiovascular), aunque sí halló beneficio en el grupo de tratamiento intensivo en la reducción de la tasa anual de ictus (resultado secundario predefinido). En el grupo de tratamiento intensivo, el número de efectos adversos graves atribuidos al tratamiento antihipertensivo fue sensiblemente mayor que en el grupo de tratamiento convencional<sup>9</sup>.

Por otro lado, el estudio SANDS no apreció diferencias en eventos cardiovasculares entre el grupo de tratamiento intensivo (PAS < 120 mmHg) comparado con el grupo de tratamiento estándar (PAS < 130 mmHg), y mostró también más efectos adversos en el grupo de tratamiento intensivo<sup>10</sup>.

En una reciente revisión Cochrane, cuyo objetivo primario fue determinar si los límites de PA más bajos (PAS/PA diastólica [PAD] < 130/85 mmHg) se asociaban con reducción de la mortalidad y morbilidad en comparación con límites convencionales (PAS/PAD < 140-160/90-100 mmHg) en personas con DM2, no se encontró evidencia de que los objetivos en la población con DM2 deban ser más estrictos que en la población hipertensa no diabética<sup>11</sup>. Estos resultados son consistentes con los mostrados por un metaanálisis previo, aunque presentaba una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos<sup>12</sup>.

El metaanálisis más reciente, que incluyó 40 ensayos clínicos (100 354 pacientes con DM2), examinó el efecto del tratamiento antihipertensivo comparado con placebo o con un fármaco antihipertensivo alternativo; un subestudio de estos pacientes tenía una PAS basal menor o igual a 140 mmHg. En comparación con placebo, el tratamiento antihipertensivo reduce significativamente las tasas de mortalidad, la enfermedad cardiovascular total, el infarto agudo de miocardio y el ictus. No obstante, el análisis que separaba a pacientes según su PAS basal reveló que, con excepción del ictus, el beneficio del tratamiento antihipertensivo se limitó a aquellos cuya PAS inicial fue > 140 mmHg. Entre aquellos con PAS inicial menor, el tratamiento antihipertensivo redujo el riesgo de ictus, pero no los otros eventos<sup>13</sup>.

El estudio ADVANCE, incluido en la revisión de 2015 de la American Diabetes Association (ADA), no se ha incluido en la revisión del Eighth Joint National Committee (JNC 8) debido a que el objetivo de la PA no se predefinió en la aleatorización<sup>14</sup>. Asimismo, el estudio HOT, aceptado por la ADA 2015 para recomendar un objetivo de PAD < 80 mmHg en los pacientes jóvenes o en aquellos con enfermedad renal crónica y elevada excreción de albúmina urinaria, no ha sido tenido en cuenta por el JNC 8 debido a la baja calidad de la evidencia de este ensayo clí-

nico. Aun así, el JNC 8, que solo incluyó en su revisión ensayos clínicos (SHEP, Syst-Eur, UKPDS y ACCORD-BP), excluyendo metaanálisis, establece la misma recomendación que la guía de la ADA 2015, esto es, que los pacientes con DM2 y HTA deberían tratarse para obtener una PA < 140/90 mmHg. Hay que señalar que la ADA realiza esta recomendación con un nivel de evidencia A, mientras que el JNC 8 lo hace con un nivel de evidencia de «opinión de expertos».

Además, la ADA 2015 recomienda, con bajo nivel de evidencia (C), la disminución de la PAS < 130 mmHg en pacientes con alto riesgo de ictus o larga expectativa de vida. Y recomienda una PAD < 80 mmHg para pacientes con larga expectativa de vida o en pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria, siempre que se pueda conseguir con pocos fármacos y pocos efectos secundarios.

### ¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN LOS PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA?

Como se ha señalado, el estricto control de la PA es importante para prevenir la progresión de la nefropatía diabética y otras complicaciones en pacientes con DM2.

Los actuales estudios no permiten discriminar si el efecto beneficioso en la nefropatía diabética obedece más al tipo de fármaco utilizado o al efecto hipotensor y su impacto en la reducción de excreción de albúmina. Muchos de los estudios encuentran beneficio en el grupo tratado con antagonistas del receptor de la angiotensina 2/inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que han probado su beneficio en pacientes normotensos. Los objetivos de PA para los pacientes con DM2 y nefropatía diabética no están definidos.

En el estudio RENAAL (losartán frente a placebo) los beneficios del tratamiento en el grupo tratado fueron independientes de los niveles de PA obtenidos en los grupos. Un análisis *post hoc* de este estudio mostró que, para cada categoría de PA obtenida, la disminución en la excreción de albúmina se correlacionaba con un descenso progresivo del riesgo de enfermedad renal terminal<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and

El estudio IDNT, donde se compara el tratamiento con irbesartán, amlodipino o placebo, encontró que al reducir la PAS hasta un umbral de 120 mmHg disminuía el riesgo de duplicar la concentración de creatinina sérica y la progresión a enfermedad renal terminal, así como una reducción en mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca, pero no infarto agudo de miocardio. Sin embargo, mostró que reducir la PAS por debajo de 120 mmHg se asociaba con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca y que una PAD < 85 mmHg se asoció con una tendencia al aumento de eventos adversos cardiovasculares, incluyendo mortalidad por todas las causas<sup>16</sup>.

Estudios en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o mayor observaron que PAD < 60 mmHg se asociarían con mayores tasas de incidencia de enfermedad renal terminal (17).

La conferencia de consenso de 2014 para el manejo de la enfermedad renal en pacientes diabéticos aconseja mantener la PA por debajo de 140/90 mmHg, si bien esta recomendación procede de un limitado número de ensayos clínicos con pacientes diabéticos, que estaban dirigidos a evaluar eventos cardiovasculares y no eventos renales<sup>18</sup>. Los datos que apoyan la recomendación de que la PA < 140/90 mmHg ententece la progresión de la enfermedad renal crónica procede de un estudio que incluye enfermedad renal no diabética o no diagnosticada, extrapolando los resultados a la nefropatía diabética<sup>19</sup>.

En general, la evidencia disponible indica que en pacientes con enfermedad renal crónica sin albuminuria el objetivo de PAS/PAD debería ser menor o igual a 140/90 mmHg; sin embargo, en la mayoría de los pacientes con excreción de albúmina mayor de 30 mg/24 horas, se sugiere un objetivo de PA < 130/80 mmHg<sup>20</sup>. Esto es especialmente cierto en pacientes con proteinuria mayor de 1000 mg/día, aunque estos datos se han extrapolado a la población diabética del beneficio encontrado en pacientes con enfermedad renal y proteinuria mayor de 1000 mg/día no diabética<sup>21</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

- microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
4. Opie LH, Yellon DM, Gersh BJ. Controversies in the cardiovascular management of type 2 diabetes. *Heart* 2011;97:6-14.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	El tratamiento precoz y mantenido de la hipertensión en los pacientes con DM2 se asocia a una reducción de complicaciones micro y macrovasculares
1++	En pacientes con DM2, cifras de PAS/PAD < 130/80-85 mmHg frente a cifras < 140-160/85-100 mmHg no reducen la morbimortalidad cardiovascular ni la mortalidad total
1+	En pacientes con DM2, cifras de PAS < 130 mmHg reducen las tasas de ictus con un aumento significativo de efectos adversos graves, especialmente ante PAS < 120 mmHg
Grado de recomendación	Recomendación
A	Todos los pacientes con DM2 y PAS/PAD persistentemente superior a 140/90 mmHg han de iniciar tratamiento farmacológico antihipertensivo
A	En general, las cifras objetivo de PAS/PAD en los pacientes diabéticos y con hipertensión son < 140/90 mmHg
C	En general, las cifras objetivo de PAS/PAD en los pacientes diabéticos y con nefropatía diabética son < 140/90 mmHg
D	En pacientes jóvenes, en aquellos con larga expectativa de vida o alto riesgo de ictus, se recomienda un nivel de PAS < 130 mmHg
D	En pacientes con elevada excreción urinaria de albúmina (> 500 mg/día), se recomienda un nivel de PAS/PAD < 130/80 mmHg
D	La reducción farmacológica de las cifras de PA se ha de lograr sin producir efectos adversos significativos

DM2: diabetes mellitus tipo 2; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

5. Bakris GL. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. UpToDate. 2015. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-patients-with-diabetes-mellitus> [último acceso: 30 de mayo de 2015].
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S4.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
8. NICE. Type 2 diabetes in adults: management of type 2 diabetes in adults. NICE guideline draft for consultation, January 2015. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/NG28/documents/type-2-diabetes-draft-nice-guideline2> [último acceso: 30 de mayo de 2015].
9. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1575-85.
10. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, Henderson JA, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. JAMA 2008;299(14):1678-89.
11. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD008277.
12. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172(17):1296-303.
13. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:603-15.
14. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370 (9590):829-40.
15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
16. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J, et al. Impact of achieved blood pressure on 16 cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. J Am Soc Nephrol 2005;16(7):2170-9.

17. Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, et al.; KEEP Investigators. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2012;172:41-7.
18. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
19. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62:201-13.
20. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377-83.
21. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(13):877.