

## **PREGUNTA CLÍNICA Nº16**

### **¿CUAL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS?**

**Fecha de edición: Octubre 2014 (Se corresponde con la pregunta Nº 26 de la guía HTA)**

## **RESUMEN**

### **1. Introducción.**

La guía de diabetes tipo 2 del Ministerio 2008 recomienda los diuréticos tiazídicos o los IECA como tratamiento de elección de los pacientes hipertensos con DM2 o ambos cuando sea necesario y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos como tratamiento alternativo(A).

No se recomiendan los betabloqueantes salvo que haya otra indicación firme para su uso, como cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca (B).

En la GPC de Hipertensión Arterial de Osakidetza (actualización 2007) recomienda los diuréticos tiazídicos o los IECA como tratamiento de elección de los pacientes hipertensos con DM2 o ambos cuando sea necesario y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos y ARA II como tratamiento alternativo(A).

La evidencia utilizada en la GPC de Osakidetza provenía de los subanálisis en población diabética de los estudios AIHATT, INSIGHT y Life ya que estudiaban variables de morbilidad cardiovascular y de la RS Cochrane sobre prevención de nefropatía diabética.

### **2. Resumen respuesta en GPCs base.**

Existe unanimidad en que los IECAs son tratamiento de primera elección en las tres guías. La NICE prima los resultados en nefropatía de estos fármacos (fundamentalmente evitando el comienzo de microalbuminuria) ya que los resultados de los diferentes RS no muestran diferencias en morbilidad cardiovascular entre IECAs, Calcio antagonistas y Diuréticos. Se penalizan los efectos secundarios de los diuréticos referidos a incidencia de DM2.

Respecto al tratamiento en pacientes afro caribeños o descendientes consideran que los IECA tienen menor efecto y prefieren los Ca antagonistas o añadir a los IECA un 2º fármaco (diurético tiazídico o Calcio antagonista dihidropiridínico). Existe unanimidad en tratar a las mujeres que pudieran estar embarazadas con Calcio antagonistas. En caso de Intolerancia a IECAs serían de elección los ARA II. Los betabloqueantes quedan relegados a tratamientos en situaciones específicas.

En caso de comenzar el tratamiento con IECA se prefiere la combinación con Calcioantagonistas dihidropiridínicos sobre los diuréticos tiazídicos en la guía Canadiense mientras la NICE deja la posibilidad de combinar con ambos fármacos.

### **3. Resumen de la evidencia.**

La respuesta a esta pregunta se basa en la actualización de la RS de la Cochrane<sup>1</sup> también utilizada en la versión previa de la GPC. La mayoría de ECA incluidos en la revisión comprenden a las familias de antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los canales del calcio (BCC) siendo escasos los que incluyen a bloqueadores beta y diuréticos.

Se ha incluido el subanálisis del estudio ACOMPLISH en pacientes DM2 e hipertensos<sup>2</sup> con alto riesgo cardiovascular y también un metaanálisis sobre betabloqueantes en personas con DM2 e hipertensión y cuyo resultado estaba

orientado a la prevención de resultados cardiovasculares<sup>3</sup>

Finalmente en octubre del 2013 se ha publicado una nueva RS sobre el tratamiento hipertensivo en la diabetes pero no se incluye porque la mayoría de estudios incluidos están realizados en pacientes con diferentes niveles de microalbuminuria<sup>4</sup>

En la RS Cochrane evalúa eventos renales y mortalidad e incluye 17 estudios con 26.342 pacientes)

Los IECA respecto a placebo son eficaces en la prevención de la nefropatía diabética (calidad evidencia moderada) y en la disminución de la mortalidad en un 1 % (calidad evidencia baja) por todas las causas. Los ARA II no mostraron disminuir la mortalidad por todas las causas (calidad evidencia muy baja) ni prevenir la nefropatía diabética (calidad evidencia baja) salvo en los diabéticos de alto RCV (calidad evidencia baja).

Los IECA en los únicos dos ECA frente a ARA II no mostraron diferencias significativas en cuanto a ND (calidad evidencia muy baja) o a mortalidad (calidad evidencia baja)

Los IECAs también fueron superiores a los BCC en los estudios comparativos entre ellos referidos a prevención de ND (calidad evidencia moderada) no así en mortalidad total (calidad evidencia baja) .

Existen muy pocos ECAs para otros grupos de fármacos.

La consistencia del efecto demostrado para los IECA sobre la prevención de la ND, así como los beneficios sobre la mortalidad total observados, sugieren que estos agentes deberían ser el tratamiento de elección tanto en pacientes DM2 normoalbuminúricos con hipertensión o sin ella. Los ARA II sugieren ser una alternativa razonable en pacientes de alto riesgo cardiovascular que no toleran los IECA.

Los beta bloqueantes se muestran inferiores a los IECA y ARA II en la prevención de la mortalidad cardiovascular (calidad de la evidencia moderada)

El subanálisis del estudio ACOMPLISH realizado en diabéticos de alto riesgo cardiovascular muestra que la combinación de IECA con BCC (amlodipino) es preferible sobre la combinación de IECA más diurético (clortalidona) pero sólo en la variable combinada de morbimortalidad cardiovascular (calidad evidencia muy baja).

En resumen los nuevos estudios publicados investigan la eficacia sobre todo de IECAs/ARA 2 sin apenas aportar datos de otras familias de antihipertensivos como los diuréticos. Es por eso que las recomendaciones actuales en cuanto al uso de diuréticos se siguen basando en la evidencia considerada en la versión previa de la GPC.

#### 4. De la evidencia a la recomendación.

##### **Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:**

Los IECA disminuyen la mortalidad total (calidad de la evidencia baja) y en la aparición de la microalbuminuria con buena tolerancia. Este efecto no se ha evidenciado con los ARA 2

Los IECA se muestran superiores al resto de antihipertensivos sobre todo en los diabéticos de mayor riesgo cardiovascular.

##### **Razonamiento justificación de la recomendación:**

Los IECA reducen el riesgo de nefropatía diabética y la mortalidad total en comparación con placebo y sugieren disminuir el comienzo de nefropatía en comparación con los calcioantagonistas. Los IECA también parecen disminuir la mortalidad cardiovascular respecto a los betabloqueantes.

Los calcioantagonistas parecen ser menos eficaces que los IECA en la reducción de nefropatía

Los betabloqueantes son menos efectivos que los IECA o ARA II en disminuir la mortalidad cardiovascular siendo igual de efectivos cuando se compara al resto de antihipertensivos en su conjunto.

La combinación de IECA y Calcioantagonista (amlodipino) parece reducir los eventos CVS en mayor medida que IECA y diurético( hidroclorotiazida) sobre todo en diabéticos en prevención secundaria o de alto riesgo cardiovascular

En función a las recomendaciones de la anterior GPC de DM2 y en ausencia de nuevas evidencias se considera que los diuréticos como la clortalidona reducen los eventos cardiovasculares en comparación con placebo y son tan eficaces como los IECA en la reducción de dichos eventos CVS y pueden ser más eficaces reduciendo la

<p>insuficiencia cardíaca que los calcioantagonistas.</p> <p>No sabemos si los alfabloquantes reducen la morbimortalidad CVS en los pacientes con diabetes e hipertensión.</p>
<p><b>Recomendación:</b></p> <p>Se recomienda como tratamiento de primera línea para las personas con DM2 e hipertensas, sin microalbuminuria a los IECA o los diuréticos</p> <p>Se sugiere no usar los ARA II como tratamiento de primera línea y su uso debiera considerarse en personas que no toleran los IECA</p> <p>Se sugiere usar a los Calcioantagonistas en monoterapia como tratamiento alternativo en las personas con DM2 hipertensas y normoalbuminúricas.</p> <p>Se sugieren no utilizar a los betabloqueantes como tratamiento de primera línea, debiendo limitarse a situaciones de indicación individualizada (cardiopatía isquémica o IC).</p> <p>En caso de la necesidad de combinación de dos fármacos se sugiere la combinación de IECA+antagonistas del calcio sobre IECA+ diurético en los pacientes hipertensos diabéticos de alto riesgo cardiovascular.</p> <p>Se sugiere no utilizar a los alfa bloqueantes como tratamiento habitual de primera línea.</p>
<p><b>Consideraciones para la implementación:</b></p> <p>No plantea problemas específicos para su implementación ya que dichos tratamientos se administran en la actualidad en la práctica clínica habitual.</p>
<p><b>Factibilidad:</b></p> <p>Es factible en nuestro medio.</p>
<p><b>Evaluación y prioridades para la investigación:</b></p> <p>Existen grandes lagunas en estudios comparativos que evalúen las distintas familias de antihipertensivos en pacientes exclusivamente diabéticos tipo 2 con HTA sin complicaciones crónicas macro o microvasculares asociadas en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares. Por tanto se hace difícil extrapolar las conclusiones de subpoblaciones de estudios de alto riesgo a la población con diabetes tipo 2 e hipertensión que consulta en atención primaria</p> <p>Los estudios clínicos disponibles no han demostrado que la prevención de microalbuminuria necesariamente conduzca a una reducción de la insuficiencia renal. Esto se debe principalmente a la baja tasa de disminución de la función renal en la diabetes, requiriéndose un seguimiento muy largo en las personas con diabetes normoalbuminuria. Se necesitan más estudios para confirmar si la prevención de la microalbuminuria conduciría a menos fracaso renal o eventos cardiovasculares.</p>

## 5. Bibliografía.

1. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004136.
2. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* Jun 29 2010;56(1):77-85.
3. Balamuthusamy S, Molnar J, Adigopula S, Arora R. Comparative analysis of beta-blockers with other antihypertensive agents on cardiovascular outcomes in hypertensive patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *American journal of therapeutics.* Mar-Apr 2009;16(2):133-142.
4. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6008.