# Tratamiento de la hipertensión arterial en el enfermo mayor con nefropatía diabética

Leocadio Rodríguez Mañas[a,b] y Marta Castro Rodríguez[b]

[a]Servicio de Geriatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.
[b]Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

La diabetes y la HTA son los factores de riesgo cardiovascular hallados con más frecuencia en los ancianos y los que le confieren un mayor riesgo de enfermedad. Las peculiaridades del terreno sobre el que asienta la enfermedad (el paciente anciano), la frecuente comorbilidad y la peculiaridad de los objetivos terapéuticos propios de estos pacientes (más centrados en la preservación de la autonomía funcional que en la prolongación de la expectativa de vida) plantean una serie de consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Estas consideraciones abarcan desde el propio significado pronóstico de la nefropatía hasta la indicación de tratamiento y objetivo de presión arterial del tratamiento hipotensor, pasando por la dificultad diagnóstica en función de las múltiples causas concurrentes que conducen a la nefropatía en las personas mayores, y sus manifestaciones clínicas o la ausencia de ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar el efecto de los fármacos en este grupo de población.

**Palabras clave:** *Anciano. Nefropatía diabética. Hipertensión arterial. Tratamiento.*

## Management of Elderly Hypertensive Patients with Diabetic Nephropathy

Diabetes and hypertension are the most common cardiovascular risk factors found in the elderly, and are the factors most likely to lead to disease. The particular clinical characteristics of the elderly, the high frequency of comorbid conditions, and the distinctive nature of therapeutic goals in these patients (which focus more on the preservation of functional autonomy than on increasing life expectancy) give rise to a number of diagnostic and therapeutic concerns. These include questions about the true prognostic significance of diabetic nephropathy, appropriate indications for treatment, and the correct blood pressure target for hypertensive treatment. They also include the difficulty of making a diagnosis when there are numerous concurrent conditions in elderly patients that could also lead to nephropathy, the varied clinical manifestations of these conditions, and the lack of clinical trials specifically designed to evaluate the effect of drugs in this age group.

**Key words:** *Elderly. Diabetic nephropathy. Hypertension. Treatment.*

*Full English text available at: www.revespcardiol.org*

## INTRODUCCIÓN

La importancia de la hipertensión arterial (HTA) en las personas mayores responde a 3 realidades epidemiológicas. La primera es que la prevalencia de hipertensión arterial aumenta con la edad, alcanzando valores del 60-70% para grupos con edades > 65 años. La segunda, que la hipertensión es en los ancianos el principal factor de riesgo cardiovascular prevenible, especialmente para presentar enfermedad cerebrovascular, pero también para presentar enfermedad coronaria. Y, por último, que las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la hipertensión no sólo constituyen la primera causa de muerte y discapacidad en el anciano en países desarrollados, sino que condicionan una parte sustancial del uso de los servicios sanitarios en estos países.

A lo hasta ahora comentado hay que añadir el hecho de que la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus y obesidad) es mayor en los hipertensos que en la población general (más del 70% de los hipertensos presenta otros factores de riesgo cardiovascular)[1]. Esto se acentúa en el caso concreto de la diabetes, cuya incidencia también aumenta con la edad (al menos hasta los 70 años, momento en que se estabiliza para después de los 80 años decaer ligeramente). En el último cuarto del pasado siglo XX, mientras la incidencia de DM en jóvenes ha permanecido estable, en los mayores de 65 años ha aumentado un 15%. En cuanto a la prevalencia de diabetes en ancianos, en España ronda el 26% en el medio residencial[2] y el 18% en el medio comunitario, con un porcentaje similar de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono.

La Dra. Marta Castro Rodríguez es beneficiaria del Programa de Formación en Investigación posformación especializada (Instituto de Salud Carlos III. CM 04/00014).

Correspondencia: Dr. L. Rodríguez Mañas.
Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km. 12,500. 28905 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: lrodri@hug.es

ABREVIATURAS

HTA: hipertensión arterial.
DM: diabetes mellitus.
ERI: enfermedad renal isquémica.
IECA: inhibidores de la enzima conversión de la angiotensina.
AGE: productos avanzados de la glucación.
JNC: Joint National Committee.
PA: presión arterial.
ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II.
HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation.
CALM: Candesartán And Lisinopril Microalbuminuria.
RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan.
IRMA2: IRbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroalbuminuriA.
IDNT Study: Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial.
MARVAL Study: MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan.
PREMIER Study: The Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery.
DETAIL Study: Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL.
PCR: proteína C reactiva.
ADMA: *asymmetric dimethylarginine.*

Estos datos ilustran la importancia del problema de la hipertensión en el diabético anciano y cómo se multiplica el riesgo cardiovascular global de estos sujetos, más aún si consideramos la importancia de la nefropatía diabética en la génesis y la evolución de la HTA y, a su vez, de la importancia del control de la HTA en la evolución de la nefropatía diabética, tal y como se expondrá posteriormente. De ahí la importancia del tratamiento del individuo hipertenso a la luz del riesgo global de enfermedad cardiovascular.

## DIFERENCIAS EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA DEL ADULTO Y EL ANCIANO

La incidencia de la nefropatía diabética en los ancianos no se conoce con exactitud. Esta ausencia de datos fiables obedece a tres razones fundamentales:

*1.* La gran cantidad de factores que inciden en el desarrollo de nefropatía en los ancianos (arteriosclerosis, uropatía obstructiva, infecciones urinarias de repetición, etc.).

*2.* Algunos aspectos relativos a la fisiología del envejecimiento renal no son bien conocidos o son objeto de controversia, lo que dificulta la separación entre lo normal y lo patológico.

*3.* La afección renal en ancianos diabéticos es múltiple y responde a diferentes mecanismos de producción: nefropatía diabética propiamente dicha, enfermedad renal isquémica, administración de fármacos nefrotóxicos o situaciones de baja perfusión renal asociada con bajo gasto por disfunción cardiaca.

A pesar de ello, algunos datos ponen de manifiesto la importancia de la nefropatía diabética en la población anciana. Así, en el año 2002, la diabetes fue la causa de enfermedad renal terminal en el 35,7% de los pacientes que iniciaron diálisis y fue la causa más frecuente de entrada en programa de diálisis[3]. Si consideramos que la edad media de los pacientes que acceden a estos programas de diálisis supera los 60 años, queda de manifiesto el impacto de la nefropatía diabética entre los ancianos.

Los factores patogénicos que más contribuyen al desarrollo de afectación renal en los pacientes con diabetes son la hiperglucemia, la HTA y, en menor medida, otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipidemia. Las lesiones histológicas abarcan desde la glomeruloesclerosis difusa y nodular, sustrato de la nefropatía diabética clásica, hasta la arterioesclerosis, la necrosis papilar, las glomerulonefritis de distintos tipos, etc. En series de biopsias renales realizadas en la población adulta y, por tanto, no específicas de ancianos con DM tipo 2 se encontraron alteraciones histológicas diferentes a la nefropatía diabética en más del 30% de los casos. En función de la multiplicidad de causas que convergen en el desencadenamiento de daño renal en el anciano con diabetes, no es descabellado pensar que esta proporción es mucho mayor en este grupo de población.

Entre un 10 y un 30% de los ancianos diabéticos desarrolla nefropatía diabética. La secuencia temporal de la nefropatía diabética se inicia con la microalbuminuria, inicialmente transitoria y finalmente definitiva, seguida de proteinuria franca que puede llegar a alcanzar rango nefrótico, para finalmente acabar en un descenso del aclaramiento de creatinina que conduce, en estadios avanzados, hasta la insuficiencia renal terminal. La incidencia de microalbuminuria en la DM tipo 2 es 2 veces mayor que en pacientes con DM tipo 1, especialmente en ancianos, en los que puede haber microalbuminuria en ausencia de enfermedad diabética. Es importante recordar que, en ancianos, las principales consecuencias asociadas con la presencia de microalbuminuria no se relacionan con el desarrollo de insuficiencia renal, sino con la enfermedad cardiovascular y, más importante aún, con el desarrollo de deterioro funcional[4]. En un estudio en el que se analizó el riesgo de las personas con DM tipo 2 y con microalbuminuria, el 58% de ellas había muerto de enfermedad cardiovascular y sólo el 3% por insuficiencia renal[5].

TABLA 1. **Diferencias en la nefropatía diabética del adulto y el anciano**

| Aspectos | Ancianos | Adultos |
|---|---|---|
| Incidencia | Desconocida | Conocida |
| Etiología | Múltiple | Única[a] |
| Histología | Glomerulosclerosis<br>Arterioesclerosis<br>Necrosis papilar | Glomerulosclerosis[a] |
| Microalbuminuria | DM tipo 2: dos veces más frecuente | DM tipo 1: menos frecuente |
| HTA | Presente al momento del diagnóstico | Años después del diagnóstico[a] |

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus.
[a]Observado con mayor frecuencia.

La segunda entidad en importancia que afecta al riñón en los ancianos con diabetes es la enfermedad renal isquémica (ERI). Su presentación clínica en general es la de un deterioro progresivo, en ocasiones paucisintomático, de la función renal en ancianos con factores de riesgo vascular, o como un fracaso renal agudo precipitado por bajo flujo plasmático renal secundario a situaciones como insuficiencia cardiaca, ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). La ERI se caracteriza por una disminución del filtrado glomerular a causa de una reducción del flujo vascular por obstrucción significativa hemodinámica de ambos riñones. La causa más frecuente es la arteriosclerosis sistémica, con la presencia de DM y/o HTA en el 90% de los casos.

Cabe destacar que, si bien ambas entidades (la nefropatía diabética y la ERI) son complicaciones de la diabetes, en su evolución desempeña un papel más relevante la HTA y su grado de control que el tratamiento de la hiperglucemia[6].

La HTA se asocia frecuentemente a la diabetes, aunque su historia natural difiere en la diabetes de tipo 1 y de tipo 2, la más frecuente en los ancianos. Los pacientes diabéticos tipo 1 típicamente desarrollan HTA unos años después de haber sido diagnosticados como diabéticos, siendo la norma la presencia de daño renal en el momento de diagnosticar la HTA, mientras que los diabéticos tipo 2 con frecuencia ya son hipertensos en el momento del diagnóstico de la diabetes, pudiendo haber o no afección renal.

La HTA contribuye al daño renal ocasionado por la diabetes de diversas formas, entre las que sobresalen un engrosamiento de la membrana basal glomerular y el desarrollo de glomeruloesclerosis. Ambas alteraciones conforman el sustrato histológico de lo que clínicamente se manifiesta por la aparición de excreción de proteínas en la orina[7].

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño renal asociado con la diabetes/HTA quedan fuera del objeto de esta revisión, pero cabe destacar el aumento del estrés oxidativo, el incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina (tanto a través de la ECA como sin ECA), la disfunción endotelial, la presencia de actividad inflamatoria y la presencia de los productos avanzados de la glucación (AGE)[8].

En cualquier caso, la interacción de la HTA y la nefropatía diabética, con sus diferencias en el paciente anciano respecto a las del adulto (tabla 1), plantea una serie de consideraciones en su abordaje diagnóstico y terapéutico que serán el motivo del resto del artículo.

## DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO DIABÉTICO

Hay 3 guías recientes sobre hipertensión[9-11] (7.º Informe del JNC; Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Británica de Hipertensión) y cada una de ellas tiene un apartado específico sobre el tratamiento de la HTA en la diabetes, coincidiendo todas en que tanto los valores diagnósticos como los objetivos terapéuticos referidos a las cifras de presión arterial que hay que conseguir deben ser más bajos en estos pacientes, puesto que la presencia de diabetes supone un gran incremento del riesgo cardiovascular. De modo general, el objetivo que se espera conseguir, respecto a las cifras de presión arterial, es < 130/80 mmHg para las tres guías antes citadas. Pero nada indican acerca de modificar los valores diagnósticos y los objetivos terapéuticos en función de la edad o la situación funcional del paciente. Este hecho plantea algunas dudas en función de dos aspectos fundamentales: el tiempo necesario para observar el beneficio del tratamiento, que puede superar la expectativa de vida de personas de edad avanzada o con deterioro funcional moderado/grave y, por otro lado, los datos actuales sobre el riesgo secundario a la disminución intensa de la presión arterial en ancianos (p. ej., en el desarrollo de demencias). ¿Qué hacer entonces?

## CÓMO TRATAR

No hay que ser geriatra, ni médico, ni estar vinculado con la profesión sanitaria para darse cuenta de la diferencia, a veces abismal, que puede haber entre un anciano de 70 años y otro de 90 años, o incluso entre dos ancianos de la misma edad. Este hecho se relaciona con la conocida heterogeneidad del propio proceso de envejecimiento, que genera una gran dispersión en las características de cada individuo cuando alcanza la vejez. Esta heterogeneidad, con importantes implicaciones pronósticas, se expresa clínicamente en la situación funcional, que será la variable que marcará la diferencia entre los pacientes de edad avanzada en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. La situación funcional puede medirse a través de una serie de evaluaciones del grado de independencia del indivi-

duo para realizar las actividades de la vida diaria (básicas: lavarse, vestirse, asearse, ir al retrete, deambular, etc.; e instrumentales: cocinar, comprar, usar el teléfono y el transporte, utilizar dinero, controlar la medicación, etc.), y el grado de eficacia con que realiza determinadas tareas, utilizando escalas validadas. La situación funcional es el mejor marcador indirecto de la capacidad de reserva funcional que aún posee el anciano, esto es, de su capacidad de respuesta a las situaciones de «estrés», entre las que desempeña un papel primordial la enfermedad. Así, nos encontraremos ancianos de 80 años con una reserva fisiológica aún considerable para enfrentarse a los requerimientos orgánicos, psíquicos y sociales de la enfermedad, y otros que se mantienen en una delgada e inestable línea de equilibrio desde la que les precipitarán hacia el deterioro funcional eventos aparentemente banales. A este último grupo es al que en medicina geriátrica se le denomina anciano frágil.

La primera consecuencia que se debe extraer tras estas consideraciones es la necesidad de individualizar las indicaciones terapéuticas. Los objetivos de presión arterial en el anciano diabético no deben ser los mismos para toda la población anciana, sino que deben modificarse en función de esa situación funcional a la que aludíamos antes. Los objetivos de presión arterial para ancianos con nefropatía diabética y buena situación funcional serán los mismos que para el adulto diabético[12], haciendo no obstante la salvedad de que incluso en estos ancianos con buena situación funcional no deben intentarse reducciones muy marcadas de la presión arterial ante la potencial asociación con el riesgo de demencia o cuadros sincopales/presincopales que favorezcan las caídas y las fracturas, y la probable ausencia de beneficio según ha mostrado un reciente metaanálisis de 61 estudios prospectivos observacionales. En este estudio, la relación entre mortalidad y presión arterial indica que las cifras de presión arterial por debajo de 115/75 mmHg no añaden ningún beneficio terapéutico[13].

En el grupo de los ancianos muy mayores (> 80-85 años), y de manera especial en los que tienen mala situación funcional y pertenecientes al grupo de los llamados «frágiles», el objetivo principal no debe ser lograr unas determinadas cifras que posterguen la aparición de enfermedad vascular o la progresión de la enfermedad renal a largo plazo, sino el bienestar y la comodidad del paciente, que conseguiremos evitando, por ejemplo, los episodios de insuficiencia cardiaca que puedan generarse de una presión arterial elevada mantenida. Para este objetivo, cifras de presión arterial < 150/90 mmHg pueden considerarse aceptables[14].

Otro aspecto que nos hará modificar los objetivos de presión arterial es la relación cada vez más evidente entre la HTA y el deterioro cognitivo. Una revisión reciente de los estudios publicados sobre esta relación muestra que, si bien es importante mantener unas cifras bajas de presión arterial en edades medias para evitar la arteriosclerosis (presente en las demencias vasculares y mixtas), en edades avanzadas, cifras tan extremas pueden producir hipoperfusión del área cerebral con la consecuencia de declinar cognitivo y demencia[15].

También es importante recordar, cuando se trata a ancianos, que el paciente es algo más que una enfermedad y que en ellos es habitual que varias enfermedades coincidan en el mismo sujeto anciano, produciéndose la denominada competencia por la mortalidad. Esta realidad nos obliga a cambiar el abordaje terapéutico tradicional de la enfermedad y dificulta la aplicación de las cada vez más usadas guías clínicas, que habitualmente infraestiman el problema de la comorbilidad.

Quizá, una característica que cabe destacar en la comorbilidad presente en el anciano es que la relación entre las enfermedades que coexisten tiende a hacerlo de manera concurrente (coexisten sin relación fisiopatológica común) e intercurrente (coexisten de forma transitoria, como es el caso de la enfermedad aguda sobrevenida), haciendo difícilmente aplicables las guías clínicas al uso que, en el mejor de los casos, contemplan la comorbilidad causal (diferentes enfermedades relacionadas fisiopatológicamente)[16]. Si trasladamos este problema al tema que nos ocupa, el tratamiento de la HTA en el anciano diabético y nefrópata debe formar parte de una intervención multifactorial encaminada a minimizar el riesgo cardiovascular, a prevenir la progresión de las complicaciones relacionadas con la diabetes, y a promover la independencia y la calidad de vida del paciente anciano. No debe ser una intervención aislada de un problema aislado.

Dentro de estas intervenciones, la más importante es el control de la presión arterial, más eficaz incluso que el control estricto de las glucemias para prevenir la progresión de las complicaciones de la diabetes, entre ellas la nefropatía diabética[17].

Pero no es fácil conseguir este objetivo, ya que la forma de HTA más prevalente en el anciano diabético, la hipertensión arterial sistólica aislada, es la más difícil de controlar. Ésta es una de las razones por las que con frecuencia debe recurrirse a la asociación de varios antihipertensivos para conseguir un control adecuado (fig. 1). El uso de asociaciones debe incluso ser tomado en consideración como tratamiento de inicio[9,18].

Respecto a qué fármacos utilizar para conseguir los objetivos de presión arterial en pacientes ancianos con microalbuminuria o proteinuria, se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Entre los ARA-II se deberá optar por aquellos que se puedan administrar en una única dosis diaria, ya que esto facilitará el buen cumplimiento terapéutico en el anciano.

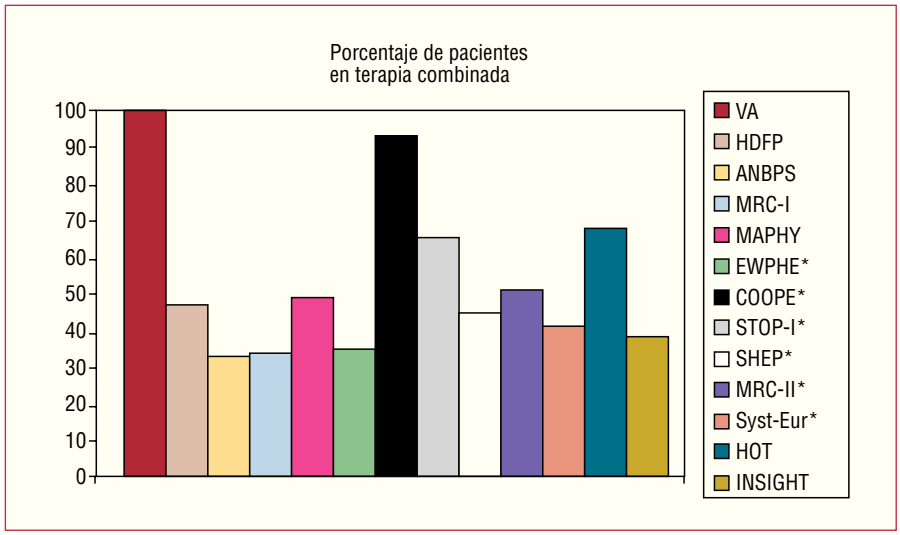


**Fig. 1.** Pacientes con tratamiento hipotensor combinado en diferentes estudios multicéntricos.
*Estudios que incluyen a pacientes ancianos.

Habrá que elegir también entre aquellos que menos riesgo de ortostatismo presenten, ya que este efecto secundario de algunos hipotensores incrementa significativamente el riesgo de caídas con graves consecuencias de incapacidad para el paciente anciano. Los cambios asociados con la edad en la farmacocinética (p. ej., en el metabolismo de los fármacos) y en la farmacodinamia (p. ej., disminución de la distensibilidad, incremento de la disfunción endotelial) pueden también influir en la eficacia y la seguridad del tratamiento antihipertensivo[19].

Como principio general, antes de planificar el tratamiento debe valorarse la situación funcional (fig. 2).

Cuando ésta es buena, el objetivo primario del tratamiento será retrasar la progresión de la enfermedad. Pero cuando es deficiente y hay una importante comorbilidad, el objetivo primordial debe ser mantener el bienestar y la calidad de vida del enfermo, puesto que la expectativa de vida ya está acortada por otros procesos.

Estos principios, aplicados al tratamiento de la HTA en el anciano con nefropatía diabética, se traducen en objetivos de presión muy diferentes. Si hay una buena situación funcional, debe de mantenerse el objetivo general de mantener unas cifras de PA < 130/80 mmHg. Pero cuando prima el bienestar del enfermo anciano estas cifras pueden aumentarse a 150/90 mmHg, cosa que no sería pensable en el adulto.

Igual que en el enfermo joven, pero con más cuidado en el anciano con nefropatía diabética, el tratamiento hipotensor con inhibidores del SRAA debe llevar asociado un control riguroso de la funcion renal y los iones (fig. 3). Si se evidencia un aumento de la creatinina o del potasio, se deberá en un primer paso sustituir estos fármacos por diuréticos tiacídicos o de asa, dependiendo del aclaramiento de creatinina, y/o antagonistas del calcio.

Si no se consigue llegar a los objetivos de PA prefijados, deberán asociarse otros fármacos hipotensores.

No debe olvidarse el control de otros factores de riesgo cardiovascular y el adecuado control de la glucemia.

## ¿DE QUÉ PRUEBAS CIENTÍFICAS SE DISPONE SOBRE EL USO DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL ANCIANO HIPERTENSO CON NEFROPATÍA DIABÉTICA?

No hay estudios aleatorizados y controlados diseñados en ancianos diabéticos hipertensos y que hayan investigado directamente los beneficios y los resultados de tratar la HTA según los objetivos de control establecidos por las directrices marcadas en los consensos y las guías clínicas. Pero sí disponemos de estudios que han incluido entre sus pacientes a sujetos > 60-65 años (tabla 2). Respecto a los diferentes antihipertensivos, todos parecen ofrecer cardioprotección y su eficacia y seguridad a largo plazo son similares. Los beneficios de reducir la presión arterial en el muy anciano son desconocidos, pero un estudio reciente en sujetos con edades por encima de los 80 años[13] señaló que el tratamiento de la HTA reduce el riesgo de ictus, de evento cardiovascular importante y de insuficiencia cardiaca un 34, un 22 y un 39%, respectivamente. No se observó beneficio en las muertes por causa cardiovascular, pero sí hubo un aumento significativo del 6% en las muertes por todas las causas. Aproximadamente un 14% de estos pacientes era diabético.

En un subestudio del HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), el llamado MICRO-HOPE substudy[20] que investigó el efecto de la terapia con un IECA (ramipril) sobre microalbuminuria y resultados cardiovasculares y renales en sujetos con diabetes, el tratamiento produjo una reducción del 24%

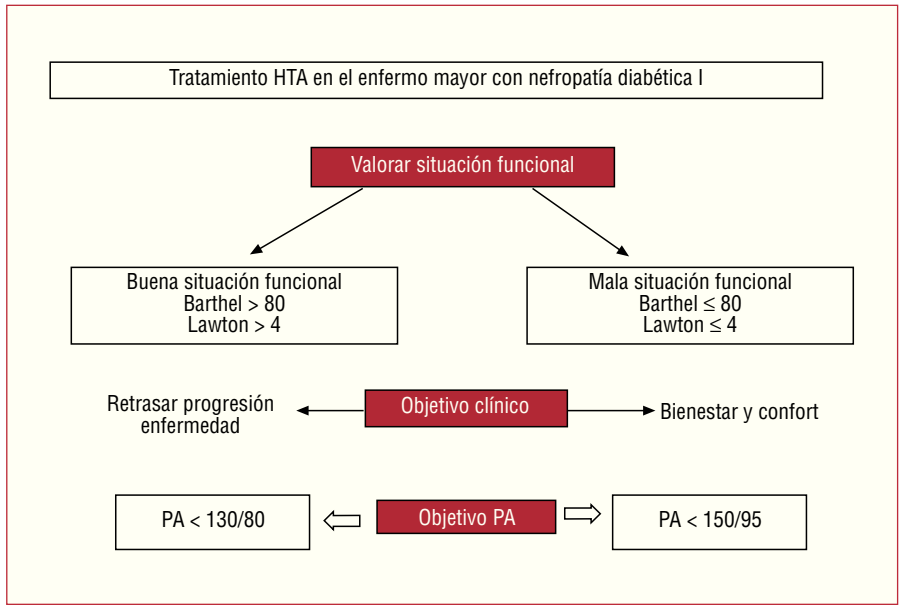


**Fig. 2.** Objetivos terapéuticos en el anciano según situación funcional.

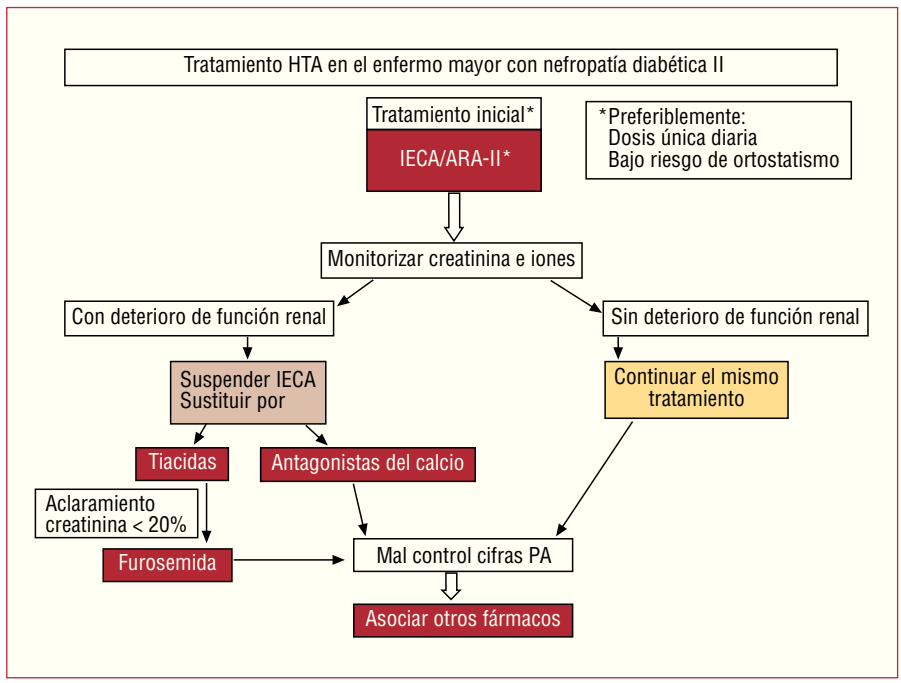


**Fig. 3.** Importancia del control de la función renal en el tratamiento con IECA y ARA-II en el anciano hipertenso.

en la nefropatía y una disminución en la suma de nefropatía y retinopatía del 16%. La edad media de los pacientes era de 65,4 años. En el estudio CALM[21] (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria; 2000) se estudian los efectos del tratamiento durante 12 semanas con un único fármaco (candesartán o lisinopril) y la terapia combinada (candesartán más lisinopril) en 199 pacientes con DM tipo 2, microalbuminuria y HTA, con una media de edad de 60 años. Los tres tratamientos redujeron tanto la presión arterial como el índice albúmina/creatinina en orina, y la terapia combinada fue la más efectiva.

El estudio RENAAL[22] (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), un estudio aleatorizado controlado, examinó los efectos del tratamiento adicional con losartán en 1.513 sujetos hipertensos con nefropatía, con edades comprendidas entre los 31-70 años y una edad media de 60 años, durante un período de 3,4 años. El tratamiento con losartán produjo una reducción del 28% en el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal, y esta reducción se mantuvo aun después de ajustar para la presión arterial. La tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca también

TABLA 2. **Estudios que evalúan el efecto protector renal de los ARA-II en la nefropatía diabética**

| | Estudio | n | Duración | Fármaco | Cambio |
|---|---|---|---|---|---|
| Macroalbuminuria | IRMA 2 | 590 | 2 años | Irbesartán 150 mg | –24% |
| | | | | Irbesartán 300 mg | –38% |
| | | | | Placebo | –2% |
| | MARVAL | 332 | 24 semanas | Valsartán 80-160 mg | –42% |
| | | | | Amlodipino 5-10 mg | –3% |
| | CALM | 199 | 12/24 semanas | Candesartán 16 mg | –24% |
| | | | | Lisinopril 20 mg | –39% |
| | | | | Candesartán 16 mg + Lisinopril 20 mg | –50% |
| | Lacourcière et al | 103 | 52 semanas | Losartán 50 mg | –35% |
| | | | | Enalapril | –55% |
| Macroproteinuria | RENAAL | 1513 | 3,4 años | Losartán 50-100 mg | –35% |
| | | | | Placebo | +18% |
| | IDNT | 1715 | 2,6 años | Irbesartán 300 mg | –33% |
| | | | | Amlodipino 10 mg | –6% |
| | | | | Placebo | –10% |

IRMA: IRbesartan in patients with type 2 diabetes and MicroalbuminuriA; MARVAL: MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan; CALM: Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria; RENAAL: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; IDNT: Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial.

fue significativamente más baja con losartán (reducción del riesgo del 32%). Otros dos estudios[23], incluido el tratamiento con irbesartán durante 2 años, también mostraron efectos protectores renales significativos en sujetos hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (IRMA2, 2001) o nefropatía en un estudio comparativo con placebo o con amlodipino (IDNT Study, 2001), en los cuales el efecto, además, parece ser independiente de la reducción de la presión arterial.

Otro estudio interesante es el MARVAL Study[24], que trata a 332 pacientes diabéticos tipo 2 con valsartán durante 24 semanas y demuestra que era superior al amlodipino en la reducción de la excreción de albúmina urinaria a pesar de las disminuciones similares en la presión arterial, y lo consiguió de la misma manera en hipertensos y normotensos. El PREMIER Study[25] (2003) demostró que, en pacientes con diabetes tipo 2, albuminuria e hipertensión (n = 481, edad 59 ± 9 años), un tratamiento de primera línea con perindopril/indapamida durante un período de 12 meses indujo un descenso de la albuminuria (– 42%) superior que el enalapril, parcialmente independiente de la reducción de la presión arterial.

El DETAIL Study[26] evaluó los efectos renales a largo plazo conseguidos por un IECA (enalapril 10-20 mg) y un ARA-II (telmisartán) y demostró, tras 5 años de seguimiento, que no había diferencias significativas en las tasas de filtrado glomerular. El telmisartán se eligió entre los ARA-II porque tiene propiedades químicas y farmacológicas exclusivas: es el más lipofílico de todos, lo que supone una mayor facilidad para penetrar en los tejidos; tiene una vida media larga de unas 24 horas, y es excretado casi exclusivamente en las heces.

Por último, está en marcha el estudio VIVALDI[8], prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, que investiga la eficacia del telmisartán 80 mg frente al valsartán 160 mg en diabéticos tipo 2 con nefropatía. Los pacientes incluidos en el estudio (n = 884) tenían edades comprendidas entre los 30 y los 80 años. El objetivo primario es mostrar que no hay inferioridad del telmisartán frente al valsartán a la hora de reducir la proteinuria después de un año de tratamiento. Además, se evaluarán otros parámetros, como determinados indicadores clínicos (enfermedad renal terminal, morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular, todas las causas de muerte), función endotelial y estrés oxidativo (cambios respecto al valor basal de PCR, ADMA y valores de 8-iso-PG $F_{2\alpha}$) y parámetros sobre sensibilidad a la insulina. En resumen, lo que pretende evaluar este estudio son los diferentes aspectos de dos ARA-II (telmisartán y valsartán) sobre la función renal y los procesos subyacentes de patogenia, y así facilitar la prevención de la nefropatía diabética.

Finalmente, y a pesar del consenso existente, refrendado por las guías clínicas, sobre la cualificación de los IECA y los ARA-II como fármacos de elección para el tratamiento de la HTA en pacientes con nefropatía diabética, conviene recordar que varios autores sostienen que dicho efecto protector renal podría no estar relacionado con características intrínsecas de estos fármacos, sino con su eficacia hipotensora principalmente, acción que comparten con otros grupos farmacológicos. Según esta hipótesis, que entra en franca contradicción con los datos de algunos de los estudios antes citados, una reducción similar de las cifras de presión arterial (con independencia del fármaco empleado) tendría un similar efecto protector renal[27,28].

## ÁREAS QUE SE DEBEN INVESTIGAR

Después de todo lo expuesto, son muchos los aspectos fundamentales del tratamiento de la HTA en ancianos diabéticos que permanecen sin investigar. No se conoce cuáles son los valores de presión arterial a partir de los cuales hay que iniciar tratamiento hipotensor en ancianos diabéticos, ni se sabe cuáles son los objetivos que se deben perseguir en estos pacientes. Tampoco hay datos firmes que indiquen si la reducción de la presión arterial disminuye el riesgo de demencia en hipertensos diabéticos.

Y lo que es más importante, se desconoce si reducir la presión arterial disminuye el riesgo cardiovascular en los pacientes mayores de 80 años. Mientras no se conozcan las respuestas a estos interrogantes habrá que tratar al paciente anciano ateniéndose a las directrices generales aquí esbozadas.

## PARTICULARIDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL ANCIANO CON NEFROPATIA DIABÉTICA

Resumimos en un decálogo los diferentes aspectos que se deben tener en cuenta, especialmente en el tratamiento farmacológico de los ancianos[29]:

*1.* Recoger una historia farmacológica completa.

*2.* Preguntar sobre fármacos que el paciente puede no considerar tratamiento (analgésicos, sedantes, productos de herbolario, vitaminas, suplementos nutritivos).

*3.* No administrar fármacos antes de que sea necesario (respetar escrupulosamente las indicaciones).

*4.* No administrar fármacos cuando ya no es necesario (en cada visita revisar el tratamiento y retirar el que ha dejado de esta indicado).

*5.* Conocer con exactitud el perfil farmacológico de los fármacos que administramos y controlar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier novedad en su situación clínica, incluidos los deterioros funcionales que puedan estar relacionados con la medicación.

*6.* Aplicar la dosis mínima necesaria que resulte eficaz, iniciarla lentamente y aumentarla de manera progresiva.

*7.* Recordar que el infratratamiento en geriatría es una realidad.

*8.* Estimular el cumplimiento terapéutico (comunicar el objetivo que se desea lograr, proporcionar instrucciones escritas legibles y considerar la complejidad de las pautas de dosificación).

*9.* Prescribir los nuevos fármacos con especial cuidado, ya que la mayoría de ellos no se ha estudiado ampliamente en ancianos.

*10.* Cuando los beneficios que se espera obtener con un fármaco son dudosos, evitar la prescripción.

### BIBLIOGRAFÍA


1. Aranda P, Banegas JR, Barajas R, Luque M, Rodicio JL. Diagnosis and therapeutic management of hypercholesterolemic Spanish hypertensives. J Hypertens. 1999;17:S192-3.
2. Sinclair AJ, Gadsby R, Penfold S, Croxon SMC, Bayer AJ. Prevalence of diabetes in care home residents. Diabetes Care. 2001; 24:1066-8.
3. Manzarbeitia Arambarri J. Complicaciones y comorbilidad. En: El anciano con diabetes. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid: Sociedad Española de Medicina Geriátrica; 2002.
4. Estacio RO, Regensteiner JG, Wolfel EE, Jeffers B, Dickenson M, Schrier RW. The association between diabetic complications and exercise capacity in NIDDM patients. Diabetes Care. 1998;21:291-5.
5. Rodríguez-Mañas L. El anciano con diabetes. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid: Sociedad Española de Medicina Geriátrica; 2002.
6. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ. 1998;317:703-13.
7. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL (DETAIL) study. Acta Diabetol. 2005;42:S42-9.
8. Boger R, Schwedhelm E, Maas R, Quispe-Bravo S, Skamira C. ADMA and oxidative stress may relate to the progression of renal disease: rationale and design of the VIVALDI study. Vasc Med. 2005;10:S97-102.
9. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). National High Blood Pressure Educations Program 2005.
10. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
11. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al, 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.
12. Sinclair AJ, Cromme PVM, Rodríguez-Mañas L, Fasching P, Muggeo M, Hader C, for the European Diabetes Working Party for Older People. European Union Geriatric Medicine Society. Clinical Guidelines for type 2 Diabetes Mellitus. 2004. Disponible en: www.eugms.org/academic/guidelines.jsp
13. Peters R, Beckett N, Nunes M, Fletcher A, Forette F, Bulpitt C. A substudy protocol of the hypertension in the Very Elderly Trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG): an ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Drugs Aging. 2006;23:83-92.
14. Guidelines for the management and care of diabetes in the elderly. Australian Diabetes Educators Association; 2003.
15. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol. 2005;4:487-99.
16. Chris VW, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. Lancet. 2006;367:550-1.
17. Ekbom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO, et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press. 2004;13:137-41.
18. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2005;366:2026-33.
19. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Eng J Med. 2004;351:1952-61.

20. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000;355:253-9.
21. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. Diabetes Care. 2005;28:273-7.
22. Kowey PR, Dickson TZ, Zhang Z, Shahinfar F, Brenner BM. Losartan and end-organ protection—lessons from the RENAAL study. Clin Cardiol. 2005;28:136-42.
23. Croom KF, Curran MP, Goa KL, Perry CM. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. Drugs. 2004;64:999-1028.
24. 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.
25. Spertus JA, Peterson E, Rumsfield JS, Jones PG, Decker C, Krumholz H. The Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery (PREMIER) evaluating the impact of myocardial infarction on patient outcomes. Am Heart J. 2006;151:589-97.
26. Rippin J, Bain SC, Barnett AH. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. J Diabet Compl. 2002;16:195-200.
27. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. Acta Diabetol. 2005;42:S17-25.
28. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;19:CD004136.
29. Rodríguez Mañas L, Castro M. Terapia farmacológica en medicina geriátrica. En: Fundamentos de farmacología básica y clínica. Madrid: Editorial Universitaria Ramón Areces. 2005. p. 359-71.