



ORIGINALES

Efecto del Valsartán sobre la presión arterial y función renal en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Estudio Lapaval

J. C. Rodríguez Pérez¹, J. Novoa Novoa², A. Caballero¹, A. Anabitarte¹, C. Plaza¹, L. Palop¹, F. Rodríguez Esparragón¹

¹Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Insular. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

RESUMEN

La hipertensión arterial junto a la diabetes mellitus son importantes determinantes de la aparición y evolución de la nefropatía diabética, y a la vez situación de elevado riesgo cardiovascular. La renoprotección mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina es una alternativa válida para este tipo de pacientes.

Objetivo: Evaluar el efecto de valsartán, un antagonista específico de los receptores tipo 1 de la angiotensina II sobre la presión arterial y función renal en pacientes diabéticos tipo 2 con albuminuria e hipertensión arterial.

Pacientes y método: Se trata de un estudio prospectivo observacional, llevado a cabo en dos hospitales con pacientes procedentes de las diferentes unidades de Atención Primaria. Se analizaron 74 pacientes diabéticos tipo 2 con cifras de presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg, con presencia de micro o macroalbuminuria y a) cifras de creatinina en sangre inferiores a 1,5 mg/dl (grupo 1) o b) cifras de creatinina en sangre entre 1,5 y 2 mg/dl (grupo 2), seguidos durante 12 semanas. El tratamiento se inició con valsartán 80 mg/día, incrementando a 160 mg/día y añadiendo posteriormente torasemida a dosis de 5 mg/día si no se lograban alcanzar las cifras diana de presión arterial. El grado de reducción de la presión arterial fue analizado comparativamente con un esfigmomanómetro de mercurio y un monitor semiautomático Omron HEM 705 CP.

Resultados: En todos los pacientes objeto de estudio la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), pero no la presión de pulso, disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) a lo largo del periodo analizado, pasando de $150,7 \pm 12,8$ a $130,8 \pm 9,6$ y de $94,7 \pm 7,7$ a $76,8 \pm 6,3$ mm Hg respectivamente. En el grupo 2 sólo se halló una reducción significativa de la presión arterial diastólica ($101,4 \pm 8,8$ a $79,4 \pm 5,6$; $p < 0,001$). Los valores más bajos de presión arterial se obtuvieron siempre con el monitor semiautomático. Al final del estudio, el 9,5% de los pacientes se mantenía con valsartán 80 mg/día, al 48,6% de los pacientes se le dobló la dosis y el 36,5% de los pacientes necesitó la adición de un segundo o tercer fármaco al valsartán 160 mg/día para alcanzar la diana terapéutica de presión arterial. Hubo una reducción significativa de la microalbuminuria ($75,5 \pm 9,5$ a $54,7 \pm 7,3$ $\mu\text{g}/\text{min}$; $p <$

Correspondencia: Dr. J. C. Rodríguez Pérez
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Servicio de Nefrología. Unidad de Investigación
35010 Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: jrodperd@gobiernodecanarias.org

0,001) y macroalbuminuria ($n = 20$; $0,93 \pm 0,4$ a $0,68 \pm 0,4$ g/d; $p < 0,001$) en todos los pacientes analizados respecto a sus valores basales.

Conclusión: El valsartán disminuye significativamente las cifras de PAS y PAD, alcanzándose en todos los casos el objetivo establecido, precisándose para ello los tres regímenes terapéuticos. El valsartán a dosis de 160 mg/día alcanzó un significativo y mayor efecto en la reducción de la micro y macroalbuminuria. No se encontraron modificaciones en las cifras de creatinina en sangre, aclaramiento de creatinina, HbA1c y potasio sérico. Los valores de HDL-colesterol aumentaron significativamente. La tasa de acontecimientos adversos fue mínima.

Palabras clave: **Hipertensión. Diabetes mellitus. Valsartán. Albuminuria.**

VALSARTAN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. THE LAPAVAL STUDY

SUMMARY

Arterial hypertension and diabetes mellitus give rise to a situation of high cardiovascular risk. The potential renoprotection from inhibition of the renin-angiotensin system is a valid option in this type of patient.

Objective: Evaluate the effect of valsartan on blood pressure (BP) and renal function in albuminuric patients with type 2 diabetes and arterial hypertension.

Patients and methods: This was a prospective, observational study. Seventy-four diabetic patients with a blood pressure of $\geq 140/90$ mmHg, with micro or macroalbuminuria and a) blood creatinine levels lower 1.5 mg/dl (group 1) or b) blood creatinine levels between 1.5 and 2 mg/dl (group 2), were studied and followed up for a 12-week period. Treatment was started with valsartan 80 mg/d, increasing to 160 mg/d, adding torsemide at a dose of 5 mg/d if the target blood pressure of 130/85 mmHg has not been achieved. The degree of BP reduction was analyzed comparatively using a mercury sphygmomanometer and a semi-automatic monitor, the Omron HEM 705 CP.

Results: All patients showed a significant reduction of the systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures ($p < 0.001$) over the study period, decreasing from 150.7 ± 12.8 to 130.8 ± 9.6 and from 94.7 ± 7.7 to 76.8 ± 6.3 mmHg, respectively. A significant reduction was observed only for diastolic blood pressure (101.4 ± 8.8 to 79.4 ± 5.6 ; $p < 0.001$) in the group 2 of patients. Lowest BP values were always obtained with the semiautomatic device. At the end of the study, 9.5% maintained valsartan 80 mg/d and 36.5% required the addition of a second or third drug to valsartan 160 mg in order to achieve the therapeutic target BP. A significant reduction was observed in the microalbuminuria (75.5 ± 9.5 to 54.7 ± 7.3 $\mu\text{g}/\text{min}$; $p < 0.001$) and macroalbuminuria ($n = 20$; 0.93 ± 0.4 to 0.68 ± 0.4 g/day; $p < 0.001$).

Conclusion: Valsartan significantly reduced SBP and DBP. Valsartan at 160 mg/d had a significantly greater effect in reducing micro and macroalbuminuria. No changes were observed in renal function, HbA1c or serum potassium. The rate of adverse events was very low.

Key words: **Hypertension. Diabetes mellitus. Valsartan. Renoprotection.**

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM), auténtica enfermedad cardiovascular de base metabólica, constituye en la actualidad una patología cuya prevalencia aumenta alarmantemente a nivel mundial a medida que lo hacen la longevidad, la obesidad y el sedentarismo de la población. El hecho de padecerla supone soportar un riesgo cardiovascular de dos a cuatro veces más alto que el del individuo no diabético.

Si a la diabetes se le suma la hipertensión arterial (HTA), con doble prevalencia respecto a la población no diabética, ese riesgo se multiplica por dos para complicaciones cardíacas y por cuatro para accidentes cerebrovasculares. Así pues, se puede afirmar que la combinación de diabetes e HTA es auténticamente explosiva para el riesgo de padecer complicaciones tanto macro (cardíacas, cerebrales, periféricas) como microvasculares (oculares y renales), erigiéndose, quizá, en el binomio patológico que más morbi-mortalidad causa en el ser humano^{1,2}. Existe amplia evidencia clínica de los beneficios que aporta un correcto tratamiento de la HTA en la diabetes. El control de la HTA en estos enfermos supone un descenso del riesgo cardiovascular y renal mucho mayor que en la población hipertensa no diabética, haciendo de los diabéticos una población especialmente agradecida a esta maniobra terapéutica³⁻⁷.

Mientras en la DM tipo 1 (DM1) la incidencia de HTA está estrechamente relacionada con la nefropatía diabética y es relativamente rara sin microalbuminuria (MAU). En la diabetes tipo 2 (DM2) esta relación no es tan clara: la HTA está presente en un 39% de los pacientes en el momento del diagnóstico y afecta a la mitad de los diabéticos antes de la aparición de la microalbuminuria, elevándose este porcentaje al 85-95% en la fase de nefropatía clínica.

La diabetes es quizá la enfermedad que más acelera la aterosclerosis, de ello tenemos constancia en la práctica clínica con sus llamativas calcificaciones vasculares. Esta condicionaría la rigidez aórtica explicando de esa manera el perfil de HTA sistólica del diabético, su frecuente resistencia al tratamiento, la descrita frecuencia e intensidad de la hipertrofia ventricular izquierda, el patrón no-dipper de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y la aparición generalmente precoz de la HTA sin relación alguna con la disfunción renal¹.

Como se ha comentado, las consecuencias clínicas de padecer una diabetes con HTA son tan devastadoras que existe desde hace tiempo un amplio consenso, reflejado en las normativas institucionales, aconsejando que el tratamiento farmacológico se instaure lo más precoz y agresivo posible^{4,8-11}. A pesar de ello numerosos pacientes presentan una hipertensión arterial inadecuadamente controlada¹².

En ambos tipos de DM, la aparición de una proteinuria (macroalbuminuria) detectable clínicamente (> 200 µg/min de excreción urinaria de albúmina) señala la vía de progresión a la insuficiencia renal crónica (IRC). Esta situación viene precedida por la etapa microalbuminúrica. Cada vez hay más datos que indican que la reducción y normalización de la proteinuria es un objetivo terapéutico clave para la protección renal⁵⁻⁷ y posiblemente para la cardioprotección¹³. En la DM2 dos estudios recientes con irbesartán y losartán⁶ han demostrado proteger del deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía establecida, protección que es independiente del efecto antihipertensivo. La renoprotección de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) bloqueando selectivamente los receptores AT1 se debe principalmente a la reducción de la micro-macroalbuminuria y podría venir graduada por el grado de función renal.

El objetivo principal del estudio fue analizar el grado de reducción de las cifras de presión arterial tras el tratamiento con el ARA II selectivo valsartán* en pacientes con DM2. Como objetivos secundarios se estableció el valorar este efecto de reducción de las cifras de presión arterial (PA) sobre la progresión de la enfermedad renal, valorada por las modificaciones en la excreción urinaria de albúmina y cifras de creatinina en plasma y comprobar posibles diferencias de las medidas de presión arterial valoradas por esfigmomanómetro de mercurio (EM) y monitor semiautomático (MS).

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyó en el estudio a pacientes de 35 a 75 años de edad para valorar el efecto de valsartán sobre la presión arterial y función renal (estudio LAPAVAL: Las Palmas-Valsartán). El periodo de selección quedó establecido entre octubre 2002 y mayo 2003. De los 78 pacientes examinados, un total de 74 (58,1% mujeres) con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (PA ≥ 140/90 mm Hg) con microalbuminuria superior a cero o macroalbuminuria superior a 0,15 g/d y con: a) creatinina plasmática (cr) menor de 1,5 mg/dl (grupo 1) o b) creatinina plasmática entre 1,5 y 2,0 mg/dl (grupo 2) fueron estudiados y seguidos durante 12 semanas. Los criterios de exclusión fueron la diabetes tipo 1, la existencia de nefropatía no diabética, la insuficiencia renal valorada por cifras de creatinina en plasma superior a 2,0 mg/dl o acla-

*Valsartán es Diován de Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Finley, Reino Unido.

ramiento de creatinina inferior a 45 ml/min/1,73 m², diagnóstico de HTA secundaria, necesidad de tres o más fármacos para controlar la presión arterial, antecedentes de toma previa de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina (ARA II), en las 5 semanas previas a la asignación del tratamiento motivo del estudio. La obesidad mórbida (IMC > 40) o toma regular de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la posibilidad de embarazo, el haber padecido un episodio vascular isquémico u hemorrágico o de insuficiencia cardíaca en los 12 meses previos a la inclusión, la hepatopatía o calemias inferiores a 3,5 mEq/L o superior a 6,0 mEq/L, y la diabetes no controlada (HbA1c > 10,0%). Los pacientes podrían ser retirados del estudio prematuramente debido a acontecimientos adversos (AA), violación del protocolo o decisión del propio paciente. El estudio fue evaluado favorablemente por el Comité de estudios observacionales de nuestro hospital. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados y dieron su consentimiento.

Diseño del estudio

Estudio en el que intervinieron dos centros incluyendo pacientes del entorno de las Unidades de Atención Primaria (UAP) y hospitalaria con tres coordinadores (JCRP, JNM y CPT), con control activo de 12 semanas de duración. Una vez seleccionados los pacientes, realizada la historia clínica y comprobados los criterios de inclusión se inició tratamiento con valsartán a dosis de 80 mg/d. Siguiendo las evidencias establecidas, el objetivo de la PA fue de 130/85 mm Hg¹⁴. Se efectuó un seguimiento de los mismos en las semanas 4, 8 y 12. Si no se alcanzaba un control suficiente de la PA con la medicación inicial, se doblaba la dosis de valsartán en la siguiente visita. En caso necesario, podría añadirse 5 mg/d de torasemida a partir de la 8ª semana. A todos los pacientes se les aconsejó y explicó la restricción sódica en la dieta que debían seguir. En la valoración basal se determinaron las características antropométricas, el tratamiento antihipertensivo previo y se practicó una extracción de sangre para bioquímica sanguínea que incluía glucosa, hemoglobina glicosilada (cromatografía líquida de alta resolución-HPLC), creatinina, urea, ácido úrico, colesterol total HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos utilizando las técnicas bioquímicas estándares en los laboratorios hospitalarios. Se recolectó la orina de 24 horas para determinación de proteinuria (turbidimetría con reacción cinética a punto final con cloruro de benzetonio) y microalbuminuria (inmunoturbidimetría). Estas mismas determinaciones se volvieron a obtener en una nueva muestra al

cumplir las 12 semanas de tratamiento. La microalbuminuria (MAU) se midió en muestras de orina de 24 horas y se confirmó en cada periodo. El electrocardiograma se consideró optativo a indicación de los investigadores. La presión arterial se midió siguiendo las consideraciones habituales, brazo dominante con el paciente sentado y después de un periodo de 5 minutos de reposo utilizando las fases I y V de Korotkoff para el esfigmomanómetro de mercurio, y siguiendo las indicaciones del método oscilométrico automático para el monitor OMRON HEM 705CP (Omron Healthcare). Se efectuaron dos determinaciones de PA con 2 minutos de separación, se utilizó para el cálculo el valor medio. Se obtuvo el valor de la presión de pulso como la diferencia entre PAS y PAD.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen mediante los índices de centralización y dispersión: media aritmética y desviación típica, excepto la microalbuminuria que se muestra como media \pm error típico de la media. Se contrastó la hipótesis de normalidad de dichas variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov para una sola muestra. Las variables cualitativas se trataron analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías, así como las frecuencias relativas.

El contraste de verificación del grado de reducción de las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y de pulso tras el tratamiento con valsartán 80 mg/d, 160 mg/d y valsartán 160 mg/d más otros fármacos, así como la variación entre las medidas basales y finales de los parámetros bioquímicos analizados, se realizaron mediante la prueba *t* de Student para igualdad de medias en muestras apareadas o la alternativa no paramétrica, el test de Wilcoxon, cuando se consideró necesario. El nivel de significación estadística se estableció para una $p < 0,05$. El análisis de los datos se basó en el principio de intención de tratar y se efectuó con el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

RESULTADOS

Los 74 pacientes incluidos iniciaron tratamiento con valsartán (Diován) 80 mg/d tras la primera visita. Completaron el estudio un total de 70 pacientes. Los motivos de abandono fueron AA: 1; abandono del estudio: 1; no control de la presión arterial: 2.

Las características clínicas y demográficas de los pacientes fue similar. Todos eran de raza blanca. La antigüedad reconocida para la diabetes fue de al menos 1 año. El 21,6% de los pacientes fueron consi-

Tabla I. Características de los pacientes estudiados

	Basal	Final	p
Glucosa (mg/dl)	146 ± 43,8	137 ± 30,7	0,035
HbA _{1c} (%)	7,5 ± 0,7	7,4 ± 0,73	0,102
Creatinina (mg/dl)	1,02 ± 0,24	1,01 ± 0,21	0,725
Potasio (mEq/L)	4,7 ± 0,51	4,8 ± 0,57	0,307
Colesterol (mg/dl)	215,75 ± 24,6	206,3 ± 22,25	< 0,001
HDL (mg/dl)	48,56 ± 13,12	50,71 ± 13,2	0,011
Índice Aterogénico	4,7 ± 1,2	4,22 ± 0,85	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	164,7 ± 52,8	156,4 ± 41,2	0,06
Microalbuminuria (µg/min)**	75,54 ± 9,5	54,7 ± 7,3	0,012
Proteinuria (g/d)	0,9 ± 0,45	0,68 ± 0,4	< 0,001

Los valores se expresan como media ± DE a excepción de la microalbuminuria (media ± ET)**

derados fumadores y el 13,5% bebedores, predominando aquellos (12,2%) con una ingesta inferior a 40 gr/día de etanol. El 73% reconocía presentar una dislipemia, el 21,6% enfermedad cardiovascular y ser portador de algún proceso crónico diferente a la diabetes un 8,1%. En la tabla I se resumen los principales datos clínicos y analíticos al comienzo y al final del estudio así como su análisis estadístico. Respecto a los antihipertensivos utilizados previo a su inclusión, el 36,5% de los pacientes tomaba algún calcio-antagonista, el 23% un diurético y el 17,6% un betabloqueante, un 23% un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y otro fármaco

antihipertensivo diferente de los anteriores en el 4,1%. El 28,3% de la población incluida en el estudio se encontraba en tratamiento antiagregante con aspirina, en tratamiento con estatinas el 32,4% y con fibratos u otros el 22,9%. Sólo dos pacientes controlaban su diabetes con dieta y medidas no farmacológicas, el resto se administraba insulina, tomaba anti-diabéticos orales o ambos.

Efecto del tratamiento con valsartán sobre las cifras de presión arterial

En la muestra de pacientes objeto de estudio la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) pero no la presión de pulso (PP) disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) a lo largo del periodo analizado, pasando de $150,7 \pm 12,8$ a $130,8 \pm 9,6$ y de $94,7 \pm 7,7$ a $76,8 \pm 6,3$ mm Hg respectivamente. Esta significación ya se manifestaba desde la segunda visita. Se alcanzó en todos los casos el objetivo de PA, precisando para ello los tres regimenes terapéuticos. Se alcanza una reducción de las cifras de PAS y de la PAD de forma significativa con valsartán 80 mg, $13,3 \pm 9,5$ y $14,3 \pm 8,8$ mm Hg, $p = 0,02$ respectivamente; con valsartán 160 mg, $19,7 \pm 8$ y $17,6 \pm 7,2$ mm Hg, $p < 0,001$ respectivamente y con valsartán 160 mg más otros fármacos, $22 \pm 14,7$ y $19,1 \pm 5,4$ mm Hg, $p < 0,001$ respectivamente. En la figura 1, pueden obser-

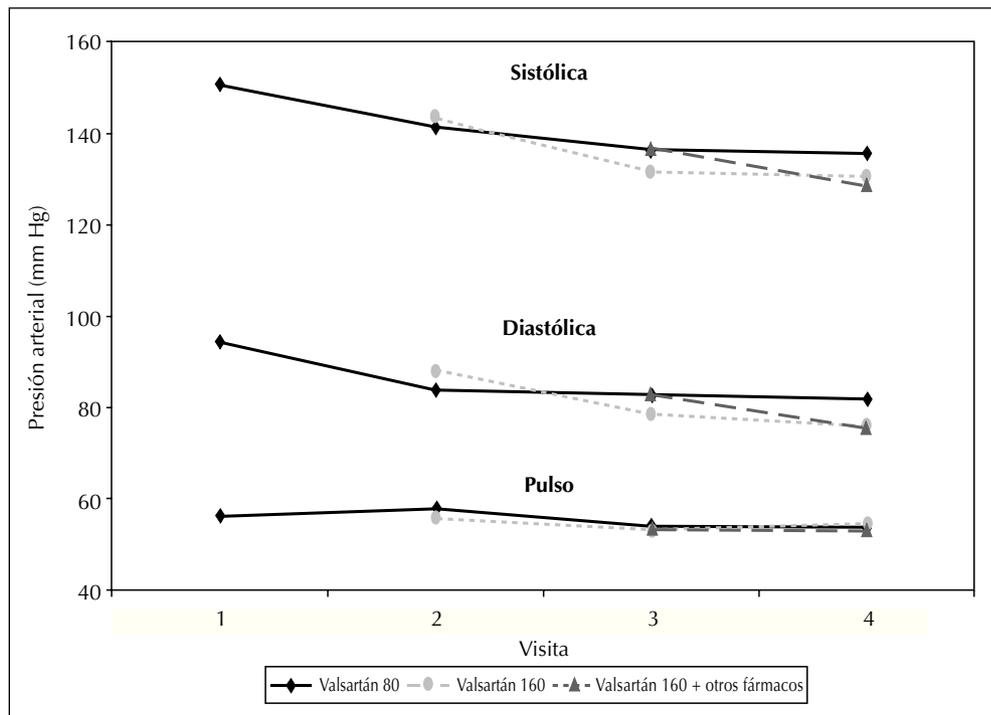


Fig. 1.—Evolución de las cifras de presión arterial de todos los pacientes a lo largo del estudio según régimen terapéutico.

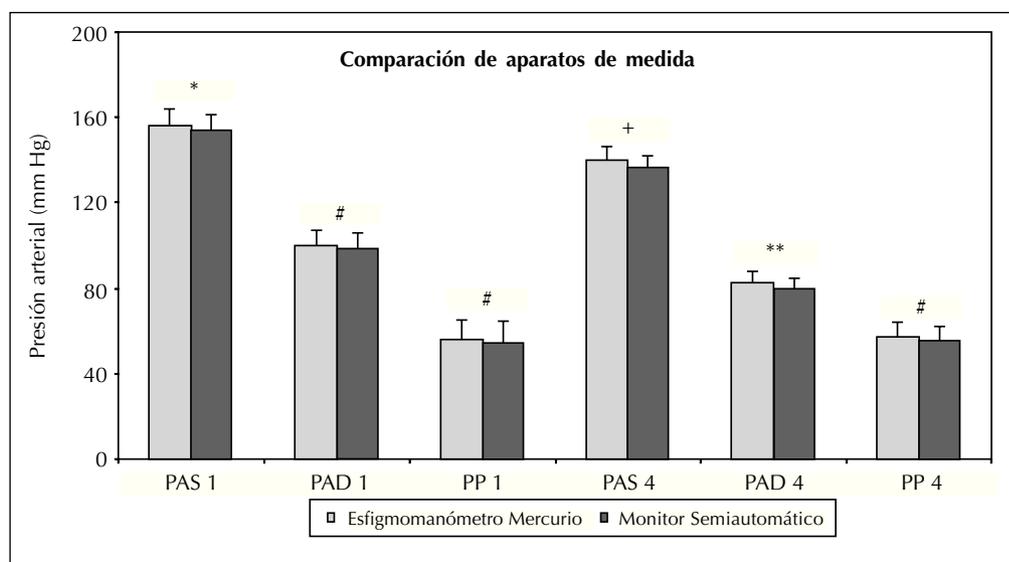


Fig. 2.—Valores de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y de pulso (PP) en las visitas primera (1) y última (4) según el aparato de medida empleado. * $p = 0,002$; # $p = NS$; + $p < 0,001$; ** $p = 0,008$.

vase las modificaciones de la PA para cada régimen de tratamiento. Solamente el 9,5% de los pacientes que iniciaron tratamiento con valsartán 80 mg/d se mantuvieron en esa dosis hasta la finalización del estudio, al 48,6% de los pacientes se le dobló la dosis y el 36,5% de los pacientes necesitaron la adición de un segundo o tercer fármaco a valsartán 160 mg/d para alcanzar la diana terapéutica de PA.

Valoración de las cifras de presión arterial según el aparato de medida

Cuando valoramos las cifras de PA obtenidas por esfigmomanómetro de mercurio (EM) y por monitor semiautomático (MS) encontramos diferencias significativas en las lecturas obtenidas para la PAS en las visitas primera y cuarta, así como para la PAD en la visita cuatro (fig. 2). Los valores más bajos se obtienen siempre con el MS lo que traduciría una tendencia del medidor al redondeo y sobreestimación con el EM.

Control de la presión arterial según cifras de creatinina en plasma

Se alcanzó una reducción significativa de la PAS ($150,8 \pm 13,1$ a $130 \pm 9,2$ mm Hg; $p < 0,001$), PAD ($94,2 \pm 7,5$ a $76,6 \pm 6,3$ mm Hg; $p < 0,001$) y PP ($56,6 \pm 10,9$ a $53,4 \pm 6,5$ mm Hg; $p = 0,023$) en el curso de las 12 semanas de tratamiento sólo en el grupo 1 de pacientes ($n = 65$). En el grupo 2 sólo se obtuvo una disminución significativa de la PAD ($101,4 \pm 8,8$ a $79,4 \pm 5,6$; $p < 0,001$).

Efecto del tratamiento con valsartán sobre la progresión de la enfermedad renal

Se observó una reducción significativa de la tasa de excreción de microalbúmina ($75,5 \pm 9,5$ a $54,7 \pm 7,3$ $\mu\text{g}/\text{min}$; $p < 0,001$) y de la macroalbuminuria ($n = 20$; $0,93 \pm 0,4$ a $0,68 \pm 0,4$ g/d; $p < 0,001$) en todos los pacientes respecto a sus cifras basales. El gradiente de reducción de la MAU o macroalbuminuria en los grupos estudiados según las cifras de creatinina en plasma puede observarse en la figura 3. El efecto ejercido de este fármaco sobre las cifras de MAU fue para valsartán 160 mg: $30,2 \pm 7,7$ $\mu\text{g}/\text{min}$, $p < 0,001$; valsartán 160 mg más otros fármacos: $9 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{min}$, $p = 0,136$; y sobre las cifras de macroalbuminuria: valsartán 160 mg: $0,3 \pm 0,11$ g/día, $p = 0,001$ y valsartán 160 mg más otros fármacos: $0,2 \pm 0,16$ g/día, $p = 0,003$, manifestándose por tanto, un significativo y mayor efecto en la reducción de los valores de MAU y macroalbuminuria con la administración de valsartán 160 mg (fig. 4).

No se encontró con las dosis empleadas ninguna modificación en las cifras de creatinina en sangre. Cuando se distribuyeron los pacientes según sus cifras de creatinina, sólo se encontró en el grupo 1 una reducción significativa de la MAU y macroalbuminuria, $20 \pm 8,1$ $\mu\text{g}/\text{min}$, $p < 0,001$ y $0,25 \pm 0,1$ g/d, $p < 0,001$ respectivamente.

Al final del estudio no hubo diferencias significativas respecto a los valores basales de HbA1c, ni de potasio sérico. Los valores de colesterol total y glucemia, así como el índice aterogénico, descendieron significativamente, con el consiguiente aumento de los valores de HDL-colesterol.

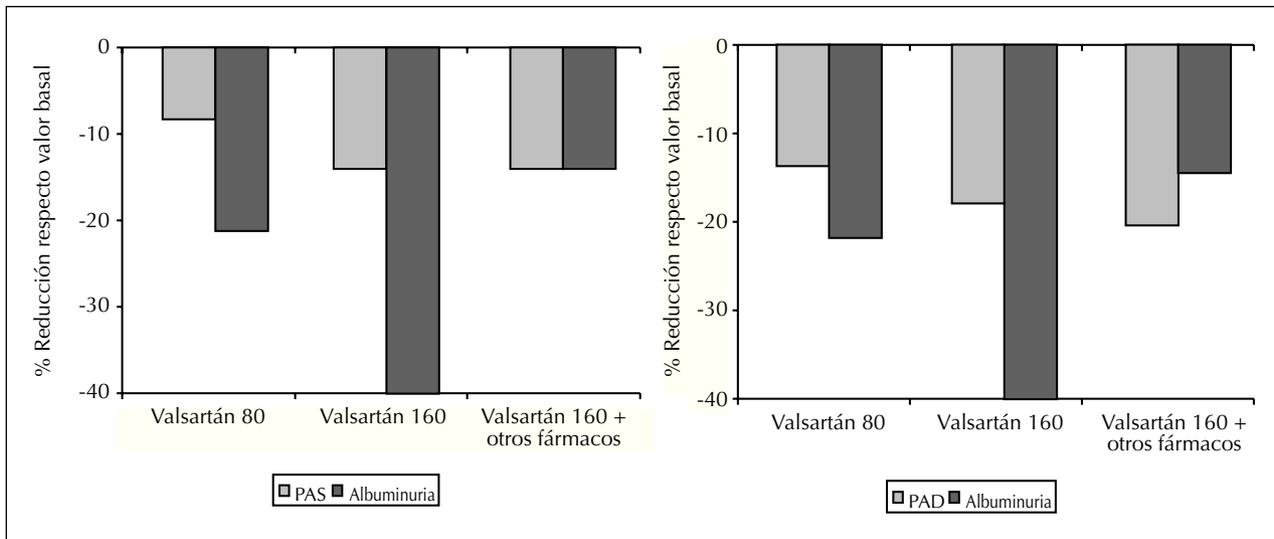


Fig. 3.—Porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y albuminuria respecto a los valores basales en pacientes con creatinina en sangre inferior a 1,5 mg/dl (Grupo 1).

DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que el tratamiento con valsartán en dosis de 80-160 mg/día en monoterapia o asociado a otros fármacos antihipertensivos es eficaz y bien tolerado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Valsartán indujo también una reducción significativa de la micro y macroalbuminuria en aquellos pacientes con creatinina plasmática inferior a 1,5 mg/dl.

La hipertensión arterial (HTA) es dos veces más frecuente en sujetos con DM que sin DM¹, siendo la HTA esencial la principal forma de presentación de la HTA.

Entre un 35 a 75% de las complicaciones cardiovasculares y renales de los pacientes diabéticos son atribuidas a la HTA¹. El tratamiento de la HTA en los DM tipo 2 aporta importantes y drásticos beneficios. Un objetivo diana de PAD de 80 mm Hg o menos parece óptimo, y aunque los objetivos de PAS diana no han sido rigurosamente evaluados un valor de 135 o menos parecen razonables^{8,9}. En una revisión de la literatura de los últimos años podemos observar como los estudios SHEP¹⁵, SYST-EUR¹¹, HOPE¹⁶, RENAAL⁵, IPDM⁷, HOT¹⁷, UKPDS⁴ y el ABCD¹⁸ muestran claramente que un adecuado control de la HTA en la DM tipo 2 provoca una reducción sustancial del riesgo cardiovascular y muerte. De

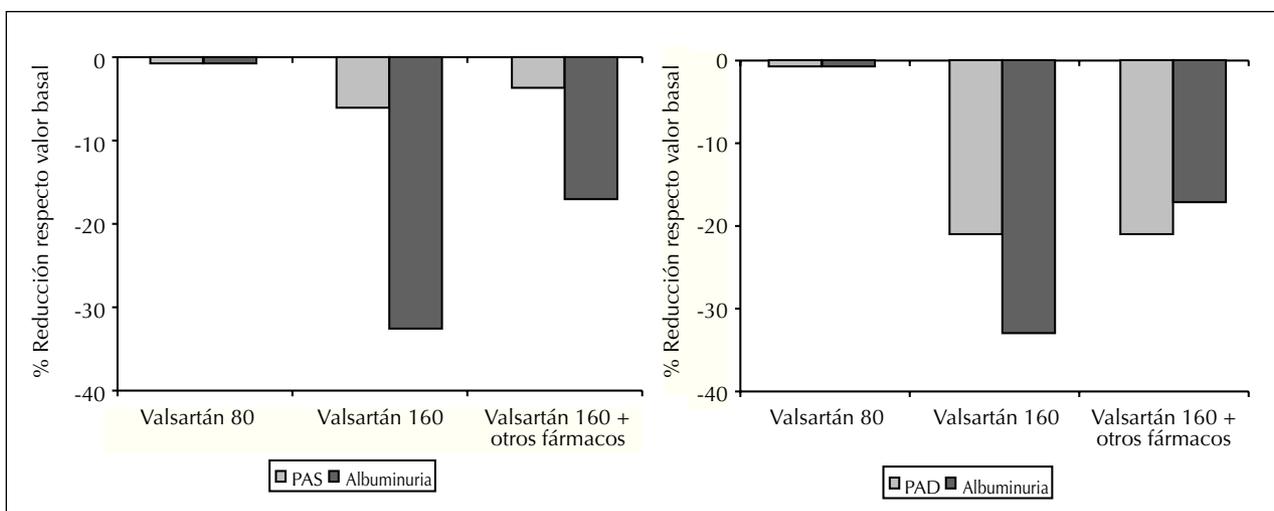


Fig. 4.—Porcentaje de reducción de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y albuminuria respecto a los valores basales en pacientes con creatinina en sangre entre 1,5 y 2,0 mg/dl (Grupo 2).

igual forma, se reduce el riesgo de enfermedad microvascular como la disminución de la agudeza visual y la enfermedad renal crónica terminal^{4,5,7,11,15-18}. La elección del agente antihipertensivo de inicio en los pacientes con diabetes es difícil de establecer, dadas las controversias existentes en la literatura, más acorde con el tipo y características de la población tratada que con un razonamiento de evidencia científica. Lo que sí parece estar claro es la necesidad de utilizar más de un agente antihipertensivo. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, por las evidencias existentes, agentes de elección de primera línea⁶ sin los efectos metabólicos deletéreos de las tiazidas, también recomendadas generalmente, por su bajo coste. Valsartán, un antagonista altamente selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II, potente y bien tolerado, posee propiedades antihipertensivas y perfil de buena tolerabilidad¹⁹. Con la administración de 80 mg al día de valsartán ya se puede observar un pico en plasma a las 2 horas, con una vida media de 7 horas. Valsartán 80-160 mg/d fue capaz de conseguir el objetivo diana de PAS y PAD en el 58,1% de los pacientes, mientras que un 36,5% precisaba de un segundo o tercer fármaco antihipertensivo consiguiéndose una reducción de la PAS y de la PAD del 13,21 y 18,9% respectivamente. Estos valores son ligeramente superiores a los de otras series, que incluyen pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial. Esta reducción de la presión arterial no se acompañó de modificaciones en los valores de creatinina y potasio sérico respecto a los valores basales, al contrario de las observaciones de otros estudios referentes al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) en sujetos con diabetes mellitus tipo 2²⁰. Hasta ahora se conocía que un control óptimo de los valores de glucemia reduciría las complicaciones microvasculares de la diabetes, sin embargo, los datos de los últimos estudios y entre ellos el UKPDS⁴, mostró que el exhaustivo control glicémico reducía la progresión de la retinopatía y necesidades de fotocoagulación, pero tras 10 años de seguimiento, ni la retinopatía, función renal y mortalidad fueron significativamente mejoradas²¹. Por el contrario, el control de la HTA fue claramente efectiva en la reducción del riesgo cardiovascular y mortalidad durante un periodo de 4 a 6 años²², lo que sugiere que el control de la HTA en un paciente con diabetes mellitus es prioritario para reducir las complicaciones microvasculares⁴.

Cuando consideramos los valores medios de presión arterial obtenidos por el esfigmomanómetro de mercurio y por el monitor semiautomático y aunque las diferencias son escasas sin embargo, existen diferencias estadísticamente significativas para la PAS y para la PAD en la mayoría de las tomas por visita. Podemos considerar que la concordancia entre ambos métodos es buena para la PAS, PAD y PP, teniendo en

cuenta que la diferencia en las lecturas entre ambos métodos es inferior a 5 mm Hg. Estas pequeñas diferencias existentes se pueden deber a la utilización de los dígitos 0 y 5 y con ello al sesgo del observador, como ya se ha comunicado en otros estudios²³. En nuestro trabajo se pone de manifiesto el mejor control de los valores de PA en aquel grupo de pacientes con creatinina en sangre inferior a 1,5 mg/dl, probablemente en relación con la existencia de un menor daño renal y con ello la utilización de un menor número de antihipertensivos utilizados. Si el paciente ya presenta micro o macroalbuminuria o una insuficiencia renal, podremos lograr que la velocidad de progresión de la nefropatía diabética disminuya o pare, retrasando o impidiendo su inclusión en diálisis.

En nuestro caso, la HTA no parece guardar relación con la obesidad, ya que el índice de masa corporal de nuestros pacientes se encontraba en el rango bajo del sobrepeso. Además, hay que considerar que la HTA de nuestros pacientes se controlaba con un solo fármaco en el 58,1% de los casos.

La posibilidad de disminuir la microalbuminuria con la administración de un ARA II quedó bien establecida con el estudio IRMA II⁷. En ese estudio, realizado con irbesartán se logró una reducción del 38% de los valores de MAU respecto a los valores basales y por tanto una reducción del 70% del riesgo de evolución a macroalbuminuria (irbesartán a dosis de 300 mg) en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2. Estos datos se aproximan a los encontrados en el presente trabajo, donde se consigue una reducción de la MAU y macroalbuminuria del 27%, siendo la reducción de la PAS la que logra un mayor beneficio y que se extiende a todo el rango de PAD como ya se conocía previamente. Esta reducción sólo fue claramente significativa en aquellos sujetos en tratamiento con valsartán 160 mg y con niveles de creatinina en sangre inferior a 1,5 mg/dl. Según cita la Librería Cochrane, la inhibición de la actividad de la angiotensina II mediante un ARA II o IECA puede frenar o reducir la excreción de albúmina urinaria incluso independientemente de modificaciones de la presión arterial²⁴. En nuestro trabajo, es difícil poder diferenciar si este efecto es o no dependiente de las variaciones de presión arterial, ya que ésta se redujo con los tres regímenes terapéuticos y debido al tipo de estudio sólo se realizaron dos mediciones analíticas. Casualmente, estos pacientes presentaban una función renal normal (cr < 1,1 mg/dl y con aclaramiento de creatinina calculado > 100 ml/min). Dos estudios^{5,6} analizando poblaciones semejantes pero con cifras de creatinina de 1,90⁵ y de 1,69 mg/dl⁶ y micro o macroalbuminuria, demuestran la eficacia de otros ARA II (losartán e irbesartán respectivamente). En nuestro estudio, el grupo 2 no alcanzó el tamaño muestral suficiente, para poder encontrar diferencias significativas en las tasas de reducción de la albuminuria (potencia de la

prueba del 17,4%), a pesar de la consiguiente reducción de los valores de presión arterial.

Otro de los datos a contemplar en el presente trabajo fue la buena tolerancia al fármaco, con sólo un caso (1,4%) de abandono por AA motivado por cefaleas y mareos.

Hubo una mejoría discreta pero significativa de los valores de glucemia, colesterol total y HDL-colesterol finales respecto a los valores basales. Si estos cambios son debidos al tratamiento farmacológico, o al mejor y más estrecho control del paciente por parte de su médico es algo difícil de evidenciar. De nuestros resultados podría sugerirse que valsartán posee un perfil de buena tolerancia y eficacia antihipertensiva, reduce la tasa de excreción de albúmina y de proteínas induciendo un efecto renoprotector en los pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En nuestro trabajo hemos encontrado una serie de limitaciones que se refieren fundamentalmente a la dificultad de reclutar pacientes con cifras de creatinina entre 1,5 y 2 mg/dl. Se mantuvo la selección de los pacientes en un intervalo tan estrecho de cifras de creatinina para evitar posibles complicaciones farmacológicas. Esto ha llevado a que el estudio estadístico incluya conjuntamente la micro y macroalbuminuria en algunos de los análisis practicados. En un estudio con este diseño fue igualmente complejo poder reflejar la ingesta sódica mediante la determinación seriada de la excreción urinaria de sodio. A pesar de ello, los pacientes fueron advertidos de la importancia de mantener una ingesta pobre de sal a lo largo del estudio. En el grupo de valsartán 160 mg más otros fármacos se incluyen pacientes que además de valsartán tomaban diuréticos y/o beta-bloqueantes y/o alfabloqueantes y/o vasodilatadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 23: 145-158, 1994.
2. Gerstein HC: Preventing cardiovascular diseases in people with diabetes. *Can J Cardiol* 15 (Supl. G): 65G-68G, 1999.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21 (Supl. 1): 23-31, 1998.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 317: 703-713, 1998.
5. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
7. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
8. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
9. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, Luscher T, Mallion JM, Mancia G, Poulter N, Rahn KH, Rodicio JL, Ruilope LM, Van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zanchetti A: Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 21: 1779-1786, 2003.
10. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285: 685-688, 1982.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 340: 677-684, 1999.
12. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Kader B, Moskowitz MA: Outcomes of hypertension care. Simple measures are not that simple. *Med Care* 35: 742-746, 1997.
13. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357: 1601-1608, 2001.
14. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 157: 2414-2446, 1997.
15. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, González N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 276: 1886-1892, 1996.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
18. 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* 23 (Supl. 2): B54-B64, 2000.
19. Markham A, Goa KL: Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 54: 299-311, 1997.
20. Weir MR: Are drugs that block the renin-angiotensin system effective and safe in patients with renal insufficiency? *Am J Hypertens* 12: 195S-203S, 1999.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
22. Fuller J, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF: Antihypertensive therapy for preventing cardiovascular complications in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD002188, 2000.
23. Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, Zannad F, Genes N, Elvik F, Menard J: Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. Self-measurement for the Assessment of the Response to Trandolapril. *Am J Hypertens* 9: 644-652, 1996.
24. Lovell HG. Are angiotensin converting enzyme inhibitors useful for normotensive diabetic patients with microalbuminuria? The Cochrane Library. *Issue* 1: 1-13, 1999.