

Serie

# Tratamiento de Pacientes con Hipertensión y Diabetes

## **Telmisartán en Pacientes con Diabetes e Hipertensión**

Perspectives in Clinical Research  
9(4):155-160, Dic 2018

## **Efecto Beneficioso del Telmisartán sobre la Resistencia a la Insulina**

American Journal of Therapeutics  
25(6):642-651, Nov 2018

Comentario crítico  
Dr. Marcos Marín



## Telmisartán en Pacientes con Diabetes e Hipertensión

Es frecuente encontrar pacientes con hipertensión arterial y diabetes tipo 2 por la disfunción que se produce en el endotelio, que conlleva a rigidez arterial. El telmisartán, al ser un agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, puede considerarse como la primera opción de tratamiento en pacientes diabéticos con hipertensión arterial.

### Introducción y objetivos

El número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) ha aumentado a nivel mundial, sobre todo en países como la India, donde actualmente hay 69.2 millones de individuos con esta afección. El control efectivo de la glucemia es esencial para prevenir la aparición de complicaciones, incluida la disfunción endotelial que conduce a la remodelación vascular. Las alteraciones en la matriz extracelular, el mal funcionamiento de las células endoteliales y las células del músculo liso vascular llevan a rigidez arterial, pérdida de elasticidad y disminución de la capacidad vasodilatadora. La rigidez arterial no solo contribuye al daño del órgano terminal, sino que probablemente aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (CV). La hipertensión arterial (HTA) y la diabetes contribuyen a que la rigidez arterial provoque un control deficiente de la presión arterial (PA). El control de la HTA en la DBT2 es esencial para evitar la progresión y la manifestación de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

El telmisartán es uno de los antihipertensivos preferidos para el tratamiento de pacientes con diabetes e HTA, ya que no solo reduce la PA de manera eficaz, sino que disminuye la disfunción endotelial, retrasa la progresión de la nefropatía diabética y produce efectos metabólicos benéficos en este tipo de pacientes. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia reductora de la PA de la monoterapia con telmisartán en pacientes con HTA en estadio I, con o sin complicaciones de la DBT2.

### Métodos

En este estudio retrospectivo, se utilizaron los datos de un centro de investigación de Mumbai, India. Los pacientes incluidos eran adultos mayores de 18 años, con DBT2 sin complicaciones (grupo A) o con complicaciones (grupo B), que tenían HTA de reciente diagnóstico en estadio I (PA  $\geq$  140/80 mm Hg, pero  $<$  160/100 mm Hg), y que recibieron tratamiento con telmisartán (20-80 mg/día). Fueron excluidos los sujetos con diabetes tipo 1, embarazadas y las mujeres en período de lactancia, los pacientes con trastorno médico crónico conocido que requerían ingresos hospitalarios frecuentes y los individuos que recibieran cualquier forma de terapia de reemplazo renal. Se compararon los datos relacionados con la demografía, la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), los parámetros de glucosa en sangre y el peso antes del inicio del telmisartán y al final del tratamiento de 12 semanas. El criterio de valoración primario fue la evaluación del efecto de la monoterapia con telmisartán sobre la PA en pacientes con DBT2, con y sin complicaciones. El criterio de valoración secundario fue el análisis del

efecto del tratamiento con telmisartán sobre la glucemia y los parámetros de peso.

Para el análisis estadístico, las variables continuas se presentaron como media y desviaciones estándar (DE), y las variables categóricas como frecuencia y porcentajes. Se aplicó la prueba de la *t* de Student para la comparación de dos variables continuas relacionadas. La prueba de chi al cuadrado o la prueba exacta de Fischer se utilizaron para la comparación de datos categóricos. El cambio en las variables continuas desde el inicio hasta la semana 12 se informó como cambio medio, con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis de covarianza para evaluar las diferencias en los dos grupos. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### Resultados

De 132 pacientes incluidos, el 21.2% tuvo una o más complicaciones de la DBT2 (neuropatía periférica, nefropatía, retinopatía, enfermedad isquémica cardíaca o complicación cerebrovascular). La media de edad en los grupos A y B fue similar ( $55.3 \pm 10.4$  años y  $57.2 \pm 10.7$  años, respectivamente), mientras que la duración media de la diabetes fue significativamente mayor en el grupo B que en el grupo A ( $10.0 \pm 5.8$  años frente a  $7.1 \pm 5.9$  años, en el mismo orden;  $p = 0.023$ ); la dislipidemia, el peso, el índice de masa corporal, la PAS, la PAD y la glucemia en ayunas fueron comparables entre los grupos. En la mayoría de los pacientes se utilizaron dosis de 40 mg/día de telmisartán. El cambio desde el inicio en la PAS en los grupos A y B fue de  $-19.5$  mm Hg (IC 95%:  $-16.3$  a  $-22.7$ ;  $p < 0.0001$ ) y de  $-24.9$  mm Hg (IC 95%:  $-17.3$  a  $-32.5$ ;  $p < 0.0001$ ), respectivamente. La reducción de la PAD también fue significativa en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en las medias ajustadas de la PAS y la PAD en los dos grupos. En ambos grupos, una reducción significativa de la PAS y la PAD desde el inicio fue evidente en 2 semanas y continuó hasta la semana 12 ( $p < 0.0001$ , en comparación con el inicio, para PAS y PAD en cada semana). La proporción de pacientes que alcanzaron una PA objetivo  $<$  140/80 mm Hg aumentó gradualmente de la semana 2 a la semana 12 (Figura 1).

En los grupos A y B, el cambio desde el inicio en la glucosa en ayunas fue de  $-3.7$  mg/dl ( $p = 0.647$ ) y  $-8.4$  mg/dl ( $p = 0.593$ ); en la glucosa posprandial fue de  $-14.8$  mg/dl ( $p = 0.280$ ) y  $-36.9$  mg/dl ( $p = 0.046$ ), respectivamente. El cambio en el peso desde el inicio hasta la semana 12 fue de  $-1.0$  kg en el grupo A y de  $-5$  kg en el grupo B, con una significación cercana alcanzada en el grupo A ( $p = 0.056$ ), pero no en el grupo B ( $p = 0.345$ ).



**Figura 1.** Logro de la presión arterial objetivo en los dos grupos de pacientes. PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

## Discusión

En pacientes con DBT2, la tasa de complicaciones fue del 21.2%, lo que sugiere que uno de cada cinco enfermos con diabetes puede presentar una o más complicaciones. La duración de la diabetes fue significativamente mayor en pacientes con complicaciones. La HTA es la comorbilidad más frecuente que acompaña a la DBT2, y tiene un impacto significativo en la aparición y la progresión de las complicaciones. Entre los diversos agentes antihipertensivos, los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona son fármacos de primera línea según las recomendaciones del JNC-8. Al ser un agonista del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), el telmisartán puede considerarse como la primera opción de tratamiento en pacientes diabéticos con HTA. En este estudio se observó que, con características basales

comparables, el telmisartán en dosis de 20 a 80 mg/día fue eficaz para reducir la PA de manera significativa en pacientes con o sin complicaciones de la diabetes. Hubo una reducción gradual de la PA media durante 12 semanas, con una reducción significativa que se logró a las 2 semanas desde el inicio. Esto sugiere una disminución rápida de la PA en pacientes con DBT2, con una eficacia similar en ambos grupos. Al final de las 12 semanas, más del 90% de los pacientes alcanzó la PA objetivo < 140/80 mm Hg.

## Conclusiones

El telmisartán es eficaz para reducir la PA y mejorar los parámetros metabólicos en pacientes con diabetes que presenten o no complicaciones. Se necesita un estudio más grande y de larga duración para corroborar los hallazgos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.siicsalud.com

**Título original:** Effect of Telmisartan on Blood Pressure in Patients of Type 2 Diabetes with or without Complications  
**Autores:** Gadge P, Gadge R, Tanna V y colaboradores  
**Institución:** Dr. Gadge's Diabetes Care and Research Centre, Bombay, India  
**Fuente:** Perspectives in Clinical Research 9(4):155-160, Dic 2018

# Efecto Beneficioso del Telmisartán sobre la Resistencia a la Insulina

**El telmisartán reduce la glucemia en ayunas, la concentración de insulina plasmática preprandial y el índice HOMA-IR en pacientes hipertensos con trastornos relacionados con la resistencia a la insulina. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en comparación con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II.**

## Introducción y objetivos

La resistencia a la insulina (RI) es un factor común de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), del síndrome metabólico y de varios trastornos vinculados con la obesidad. Esta vía fisiopatológica común se relaciona también con la enfermedad cardiovascular. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-2) son antihipertensivos que actúan bloqueando el receptor específico de la angiotensina II, lo que evita que esta ejerza su acción. Recientemente se ha descubierto que los ARA-2 reducen la aparición de DMT2. El telmisartán, un ARA-2, ha demostrado, en estudios con animales, que puede normalizar la glucemia, regular el metabolismo lipídico y mejorar la RI. Sin embargo, no está comprobado en seres humanos si el telmisartán es eficaz para modificar los trastornos metabólicos en pacientes hipertensos con enfermedades asociadas con la RI, en el rango de las dosis antihipertensivas habitualmente utilizadas.

El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión sistemática y un metanálisis para determinar si el telmisartán en pacientes hipertensos tenía un efecto superior sobre la regulación de la RI, en comparación con otros ARA-2.

## Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática hasta abril de 2017 en varias bases de datos, y se identificaron estudios controlados y aleatorizados (ECA) que compararan el uso de telmisartán con otros ARA-2 en pacientes hipertensos con diabetes, con tolerancia alterada a la glucosa, con obesidad o con síndrome metabólico, en cualquier combinación. Se excluyeron los estudios con cruzamiento de tratamientos, con insuficiencia de criterios diagnósticos, que hubieran sido publicados en forma repetida, con información incompleta y aquellos considerados de baja calidad. La búsqueda bibliográfica fue realizada en forma independiente por dos de los autores, y todas las discrepancias fueron resueltas por un tercer investigador. Se incluyó el índice HOMA-IR (*HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*). Los datos se expresaron como medias  $\pm$  desviaciones estándar (DE), y las magnitudes de los efectos se informaron con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios se evaluó con la prueba de *chi* al cuadrado. Si se hallaba un valor de  $p > 0.1$  o un estadístico  $I^2 < 50\%$  se utilizaba para el análisis un modelo de efectos fijos. Si el valor de  $p$  era  $< 0.1$  o el estadístico  $I^2$  era  $> 50\%$ , se utilizaba entonces un modelo de efectos aleatorios. Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la estabilidad de los resultados, y se estimó el riesgo de sesgos de publicación.

## Resultados

La revisión sistemática identificó inicialmente un total de 909 estudios; luego de las exclusiones predeterminadas, se incluyeron en el análisis 21 ECA con un total de 1679 pacientes. En los grupos control, los pacientes recibieron un ARA-2 diferente del telmisartán (azilsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán, losartán, olmesartán o valsartán).

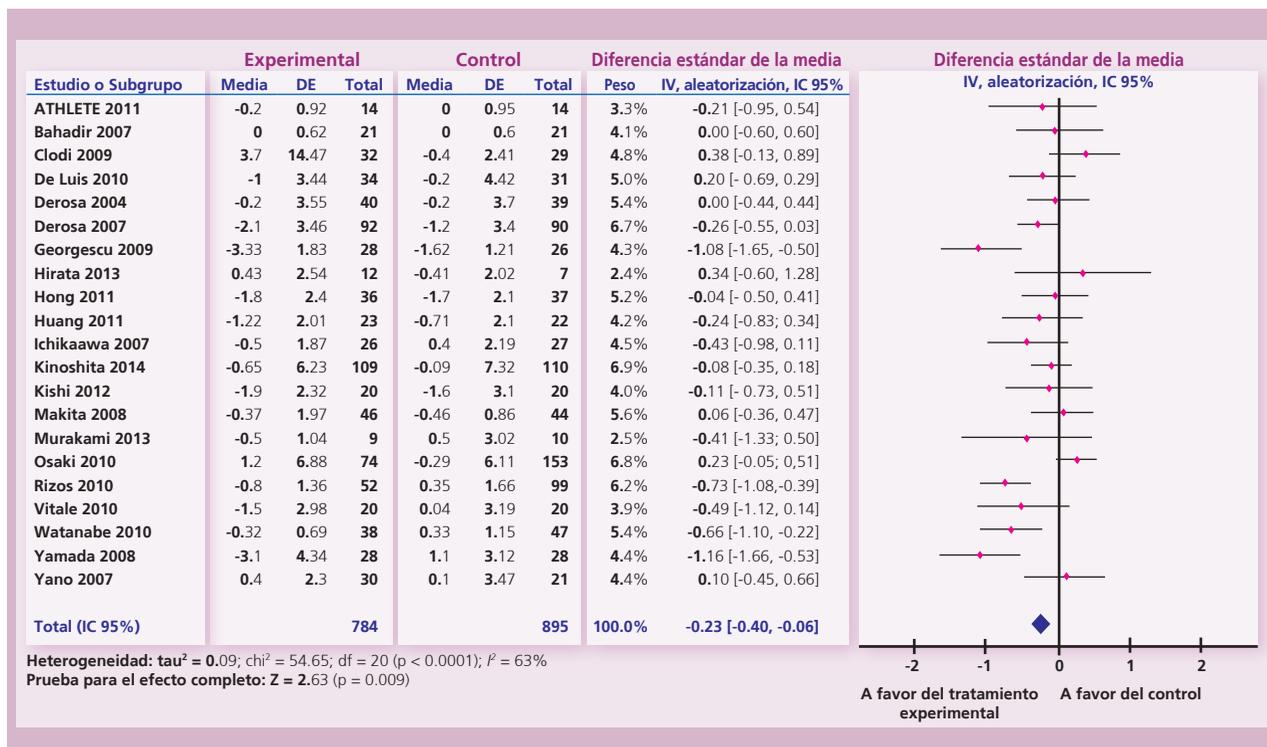
La diferencia del efecto hipotensor en el grupo que recibió telmisartán y en los grupos que recibieron otros ARA-2 no fue significativa (media de la diferencia: -0.73, IC 95%: -1.53 a 0.07). El telmisartán fue superior a otros ARA-2 en la reducción de la presión arterial diastólica (media: -1.46, IC 95%: -2.10 a -0.82) y en la reducción de la glucemia en ayunas (media: -0.32, IC 95%: -0.57 a -0.07).

Los cambios en la concentración de insulina preprandial se comunicaron en 19 estudios, que incluyeron 1597 pacientes. El metanálisis mostró que el telmisartán fue superior a otros ARA-2 para reducir la concentración de insulina preprandial (media: -1.01, IC 95%: -1.63 a -0.39). Los cambios en el índice HOMA-IR fueron detallados en los 21 estudios. El telmisartán fue superior a los otros ARA-2 en la disminución del índice HOMA-IR (media: -0.23, IC 95%: -0.40 a -0.06).

La heterogeneidad entre los estudios fue alta ( $I^2 = 61\%$ ). El análisis de sensibilidad no mostró un efecto sustancial con la eliminación sucesiva de cada uno de los estudios. Se realizó también un metanálisis de subgrupos, para el que los trabajos fueron divididos según la procedencia (Europa o Asia). En las investigaciones europeas el telmisartán fue superior a otros ARA-2 para mejorar la RI (media: -1.08, IC 95%: -1.60 a -0.57), mientras que en los estudios asiáticos la diferencia no fue estadísticamente significativa (media: -0.33, IC 95%: -0.72 a 0.07). El análisis de los diagramas en embudo mostró que la distribución de los estudios era relativamente simétrica, pero que existía sesgo de publicación.

## Discusión y conclusiones

Los resultados de este metanálisis indican que el telmisartán reduce la glucemia en ayunas, la concentración de insulina plasmática preprandial y el índice HOMA-IR en pacientes hipertensos con trastornos relacionados con la RI. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en comparación con otros ARA-2. Entre los ARA-2, el telmisartán se diferencia por poseer acciones antagonistas sobre los receptores tipo 1 de la angiotensina II, que puede activar el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), un factor de transcripción activado



**Figura 1.** Efectos del telmisartán y otros ARA-2 sobre el índice HOMA-IR.

ARA-2, antagonistas de los receptores de angiotensina II; DE, desviación estándar; HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; IC, intervalo de confianza.

por el ligando que pertenece a la superfamilia de los receptores hormonales nucleares y que interviene en la regulación génica de múltiples procesos metabólicos (Tabla 1).

El factor PPAR tiene 3 subtipos (alfa, beta/delta y gamma). La investigación básica ha mostrado que el telmisartán activa simultáneamente los 3 subtipos del factor PPAR y que, a través de ellos, puede regular el peso corporal, la homeostasis de la glucosa, el metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina. Los estudios de investigación han mostrado también que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está íntimamente asociado con la RI, por lo que el bloqueo del SRAA puede reducir el riesgo de que se presente DBT2. Además de bloquear el SRAA, el telmisartán puede mejorar la RI y reducir la concentración de insulina circulante. Se especula, por lo tanto, que el telmisartán es superior a otros ARA-2 para reducir y para retrasar la aparición de DBT2 en pacientes con hipertensión arterial y con RI, lo que tiene repercusiones para las estrategias terapéuticas.

El análisis de sensibilidad realizado en este estudio mostró que, independientemente de la heterogeneidad, ninguno de los 21 trabajos incluidos tenía el peso suficiente como para modificar

los resultados, cuando estos se analizaron sin los datos aportados por cada estudio individual. El análisis de subgrupos indicó que el beneficio del telmisartán frente al de otros ARA-2 era mayor en las poblaciones europeas, y que este beneficio existía en los ensayos sobre poblaciones asiáticas, aunque no alcanzaba significación estadística. Los autores expresan que este hallazgo debe ser objeto de nuevos estudios que aporten un nivel de evidencia más alto.

Los investigadores reconocen algunas limitaciones de su trabajo: los ECA incluidos pueden no representar las condiciones existentes en la práctica clínica; varios estudios podrían tener una validez cuestionable, debido al pequeño tamaño muestral, a las dosis utilizadas y al tiempo variable de seguimiento; muchos trabajos no mencionaban los métodos de aleatorización y de enmascaramiento; la expresión estadística de los datos aportados por diferentes estudios fue heterogénea, lo que dificultó su incorporación a un análisis combinado; la presencia de sesgos de publicación es posible.

En conclusión, el telmisartán es significativamente superior a otros ARA-2 para mejorar la RI en pacientes hipertensos.

**Título original:** Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis  
**Autores:** Wang Y, Qiao S, Yang J y colaboradores  
**Institución:** The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, China  
**Fuente:** American Journal of Therapeutics 25(6):642-651, Nov 2018

## Comentario crítico

## Hipertensión y diabetes: Una asociación de alto riesgo que condiciona el tratamiento

**Dr. Marcos Marín**

Médico Cardiólogo, Coordinador de la sección Hipertensión Arterial del Hospital Italiano de San Justo, Buenos Aires, Argentina.

La cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018 de nuestro país, reflejó un aumento de la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y diabetes (DBT). El 46.6% de la población presenta HTA y el 12.7%, DBT. De tal modo que uno de cada cuatro hipertensos presenta DBT, pero el 80% de los diabéticos tiene HTA.

Esta asociación califica al paciente, por cualquier calculador de riesgo, como un individuo de alto o muy alto riesgo cardiovascular. La mayoría de los pacientes diabéticos fallece por las complicaciones macrovasculares y microvasculares (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular [ACV] y nefropatía). Para muchos, la DBT es una enfermedad cardiovascular que se diagnostica midiendo la glucemia en sangre.

Dos consecuencias directas de la DBT perpetúan el daño vascular. La resistencia a la insulina provoca vasodilatación, activación del sistema nervioso simpático y aumento de la reabsorción tubular de sodio; esto lleva a un aumento de la presión arterial. Por otro lado, la hiperglucemia crónica causa toxicidad endotelial, depósito de glucoproteínas e inflamación vascular, lo que conduce a mayor rigidez vascular. Este aumento de la presión arterial, con mayor presión de pulso, falta de autorregulación y mayor impacto microvascular, condiciona un círculo vicioso que expresa el mejor modelo de envejecimiento vascular acelerado (EVA).

El mejor tratamiento para el paciente hipertenso diabético es un abordaje intensivo de todos los factores de riesgo, como lo demostró el estudio STENO-2, con un seguimiento de más de 20 años. El desafío sigue siendo alcanzar los objetivos terapéuticos; en la HTA, utilizar una combinación de fármacos, donde el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) es imperativo, de manera de alcanzar valores por debajo de 130/80 mm Hg, pero no más allá de 120/70 mm Hg. En los mayores de 65 años, los valores buscados se encuentran entre 130 y 140 mm Hg. Además, tratar con estatinas para alcanzar un valor de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) menor de 100 mg%, 70 mg% o 55 mg% según el riesgo cardiovascular sea moderado, alto o muy alto, respectivamente. Por último, los valores de hemoglobina glucosilada deben ser menores del 7% y mantenerse más o menos estrictos en función de las comorbilidades, la duración de la enfermedad y la expectativa de vida, entre otros factores.

En relación con la HTA, varios estudios y metanálisis han demostrado el beneficio del bloqueo del SRA en estos pacientes. Existe evidencia de que la angiotensina II tiene un papel muy importante

en la relación compleja entre las alteraciones metabólicas, tales como la obesidad, la disglucemia, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y el aumento de la presión arterial, que confluyen en un proceso de microinflamación crónica y aterosclerosis. Así, los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-2) han demostrado, además de su efecto antihipertensivo, efectos metabólicos, renales, antifibróticos, antiinflamatorios y, en definitiva, antienvjecimiento. A su vez, los ARA-2 no solo mejoran el control glucémico en los pacientes diabéticos, sino que se ha informado menor incidencia de nuevos casos de DBT en comparación con otros fármacos antihipertensivos.

Dentro de este grupo de fármacos, los ARA-2 se diferencian en su farmacocinética, su farmacodinamia y sus efectos pleiotrópicos. El telmisartán, el ARA-2 de vida media más larga (24 horas), ha demostrado, en dosis habituales, reducir los niveles de glucemia, insulinemia e hipertrigliceridemia en pacientes hipertensos; no obstante, no se vio el mismo resultado en pacientes no hipertensos.

Asimismo, el telmisartán es también agonista parcial de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR-gamma), y presenta efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa, el LDLc y los triglicéridos, sin los efectos secundarios característicos de los agonistas totales. De igual forma, se ha observado que mejora la sensibilidad a la insulina e incrementa los niveles de adiponectina.

A su vez, es bien conocido el efecto nefroprotector de los ARA-2, más allá del descenso tensional. Estos agentes disminuyen la albuminuria y tienen un efecto natriurético al favorecer la sobreexpresión de los receptores AT2. Otros estudios experimentales asignan un papel importante al efecto pleiotrópico de los ARA-2, como es la reducción de la rigidez arterial, la expresión del envejecimiento vascular acelerado, la activación del receptor MAS (en la que actúa la angiotensina 1-7) y sus efectos vasodilatadores, así como los efectos antiproliferativos y antiinflamatorios.

Por todo lo dicho, los ARA-2, por inhibir el SRA, y el telmisartán en particular por su acción de agonista parcial de los PPAR-gamma que mejora la resistencia a la insulina, son fármacos de elección para el paciente hipertenso con DBT. En el estudio de Gadge y colaboradores, efectuado en India, se demostró que el telmisartán fue eficaz en disminuir la presión arterial en menos de 3 meses, en más del 90% de los pacientes hipertensos con DBT, con y sin complicaciones microvasculares.

**Bibliografía recomendada**

Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPAR- $\gamma$  and tis role in cardiovascular diseases. PPAR Research 2017(6404638), 2017.

Hsueh W, Davidai G, Henry R, Mudaliar S. Telmisartan effects on insulin resistance in obese or overweight adults without diabetes or hypertension. J Clin Hypertens 12(9):746-752, 2010.

Los presentes artículos de Artículos Comentados (AC) fueron seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto 2020. Colección Artículos Comentados (AC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

Cuando se requiere  
eficacia y protección  
en el paciente hipertenso

# GLIOSARTAN

TELMISARTAN 40/80 mg

Protección cardíaca  
y vascular comprobadas

Programa  
de Ayuda al Paciente Bagó

EN VADEMECUM  
**pami**  
60%

EN VADEMECUM  
**IOMA**

**Gliosartan 40 y 80:**  
envases por 28 comprimidos.

# GLIOSARTAN PLUS

TELMISARTAN 40/80 mg + HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg

Potencia adicional para  
una mayor eficacia

Programa  
de Ayuda al Paciente Bagó

EN VADEMECUM  
**pami**  
60%

**Gliosartan Plus 40/12,5 y 80/12,5:**  
envases por 28 comprimidos.

Protección  
las 24 horas

 **Bagó**