

CONSECUENCIAS METABOLICAS DEL EMPLEO
DE AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS*
EN PACIENTES DIABETICOS*

MARIANO ESTRADA,**
AURA FELIZ

Resumen

Se presenta una pequeña revisión de los posibles efectos secundarios, vía consecuencias metabólicas, de los medicamentos usados como antihipertensivos en pacientes diabéticos, dada la importancia de la prevalencia de la hipertensión arterial en este tipo de enfermos.

Palabras claves: *Diabetes, hipertensión arterial, medicamentos antihipertensivos.*

La prevalencia de hipertensión arterial en la población diabética es relativamente alta según varios autores que han tocado este tema.¹ La hipertensión arterial se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad entre los diabéticos.² En diabéticos hipertensos la afectación de órganos como riñón, retina y corazón se produce con más frecuencia que en aquellos diabéticos que no padecen simultáneamente de hipertensión arterial.

El manejo adecuado de la hipertensión se traduce en una mejoría de las complicaciones crónicas que afectan al diabético, de ahí la impor-

* Parte de una investigación financiada por el DIPC-INTEC.

** Facultad de Ciencias de la Salud, INTEC.

tancia que se da hoy al control adecuado de los niveles de tensión arterial.³

Hay un grupo diverso de medicamentos que por diferentes mecanismos contribuyen a lograr un adecuado control, en la mayoría de los casos, de la hipertensión arterial. Sin embargo, estas drogas no están exentas de efectos secundarios que puedan alterar el control metabólico del paciente diabético, motivo por el que su uso debe ser contrabalanceado con los efectos beneficiosos de mantener unos niveles estables de tensión arterial.

A continuación vamos a enfocar las diferentes alteraciones metabólicas, provocadas por los medicamentos de acción antihipertensiva:

Efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado

Los Diuréticos son de las drogas antihipertensivas unas de las más empleadas como terapia inicial o como medicación asociada para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Ha sido bien documentado el efecto hiperglucemiante de algunos diuréticos y su capacidad de alterar el control metabólico hidrocarbonado en diabéticos.⁴

Diversos tipos de diuréticos han sido implicados en la aparición del coma hiperosmolar no cetósico en diabético.⁵ Esta es una complicación aguda de la diabetes, caracterizada por una elevación marcada de la glicemia, sin la presencia de cetosis, siendo esta complicación más común en personas diabéticas ancianas, que se controlan únicamente a base de dieta o con antidiabéticos orales.

Hay que tener en cuenta que los diuréticos pueden ocasionar una disminución de los electrolitos séricos (Na^+ , K^+), con que puede afectar la secreción de insulina por el páncreas. Esta misma secreción puede estar inhibida por una acción directa de la droga sobre la célula β de los islotes pancreáticos. Esto está demostrado con drogas como el diasóxido y algunos diuréticos que tienen una estructura química similar.

Los agentes bloqueadores beta adrenérgicos: tienden a provocar elevaciones de la glicemia en diabéticos tipo II (no insulino dependientes), debido a la acción inhibitoria de este tipo de agentes antihipertensivos sobre los receptores beta adrenérgicos de la membrana de las células β , lo que se traduce por una disminución en la secreción pancreática de insulina.⁶

El manejo de este tipo de pacientes con diabetes tipo II es en la mayoría de las ocasiones a base de dieta o de agentes hipoglucemiantes orales que estimulan la secreción de insulina. Por lo tanto, se comprende que una disminución en la secreción de insulina afectará negativamente el control glucémico de estos pacientes.

Los bloqueadores beta, sobre todo aquellos que o son cardioselectivos como es el caso del propanolol se han relacionado con una mayor profundización de los episodios de hipoglucemia debido a una disminución de la respuesta del organismo ante un episodio de hipoglucemia. Ante la baja de la glicemia se producen síntomas mediados por el sistema nervioso simpático, como es la ansiedad, palpitaciones y el temblor distal. Estos síntomas que alertan al paciente, cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen, están bloqueados en diabéticos que emplean agentes del tipo de los beta bloqueadores. Por otra parte la restauración de la normoglucemia en un individuo que ha presentado un episodio de hipoglucemia y está tomando este tipo de droga antihipertensiva se tarda en producir debido al bloqueo que estas drogas ejercen sobre la glucogenolisis hepática, mediada por el efecto simpático.

En diabéticos que tienen un compromiso importante del suministro vascular periférico se puede encontrar una mayor incidencia de los síntomas de claudicación intermitente cuando utilizan los medicamentos que inhiben los receptores beta adrenérgicos, debido esto a una falta de contrarrestación de la acción vasoconstrictora alfa adrenérgica en los individuos que usan estas drogas.

Los medicamentos de acción central por ser agonistas alfa adrenérgicos pueden al menos teóricamente disminuir la secreción de insulina.⁷ La clonidina y el guanabenz se ha mostrado que pueden ocasionar una leve disminución de la liberación de insulina por el páncreas, aunque sin ocasionar alteraciones importantes en el grado de control metabólico del paciente. La metildopa no parece provocar alteración en el metabolismo hidrocarbonado de los diabéticos.

Aunque en algunos trabajos se ha señalado una disminución de la secreción de insulina con el empleo de las **drogas bloqueadoras de los canales de calcio**,⁸ otros estudios sin embargo, no muestran alteración en el metabolismo hidrocarbonado de los pacientes diabéticos que los emplean. Desde el punto de vista teórico los medicamentos que impiden la entrada de calcio a través de los canales de lugar, en la membrana de

la célula β podrían ocasionar una disminución del calcio citosólico lo que se traduce por una disminución de la liberación de insulina por la célula ya que el calcio ionizado intracelular es uno de los mediadores de la respuesta celular.

Se requiere un mayor número de trabajos en relación con este relativo nuevo grupo de agentes antihipertensivos para clarificar el posible efecto deletéreo que estas drogas pueden ocasionar en el metabolismo de la glucosa.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA inhibidores) no parecen tener efecto negativo sobre el metabolismo hidrocarbonado. Algunos reportes señalan una mejoría de la tolerancia hidrocarbonada en diabéticos que emplean captopril.

En diabéticos no insulino-dependientes del captopril se ha asociado con una mayor secreción de insulina, mientras que en estudios de tejidos aislados profundidos y en estudios con ratas hechas diabéticas con esteptozotocina la mejoría de los niveles glucémicos fue debido a una mejoría de la utilización periférica de la insulina.⁹

Los agentes ECA inhibidores, al mismo tiempo de que son eficaces como agentes antihipertensivos, ocasionan una disminución de la proteinuria en diabéticos con nefropatía. Estos agentes parece que pueden ser eficaces en disminuir el ritmo progresivo del deterioro de la función renal en diabéticos hipertensos.¹⁰

Efectos sobre el metabolismo lipídico

Los diversos agentes antihipertensivos no son ajenos al metabolismo graso, debiendo tener en cuenta este efecto secundario a la hora de escoger un medicamento, ya que en los diabéticos en general las complicaciones relativas a la aterosclerosis, como son los accidentes cerebrovasculares, la cardiopatía isquémica coronaria y la afectación vascular periférica, ocurren con una mayor prevalencia y a una edad más temprana que en la población general.

Los diuréticos tiacídicos se han relacionado con un mejor aumento del colesterol sérico y de una disminución en los niveles de HDL-colesterol.¹¹

Los bloqueadores beta adrenérgicos reducen también los niveles de HDL-colesterol y provocan un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de muy baja densidad (VLDL).⁷

Los medicamentos de **acción central**, los **antagonistas alfa 1**, como el prozolin y los **ECA inhibidores** no afectan el metabolismo lipídico y pueden ser empleados sin temor por este motivo en el manejo de diabéticos hipertensos.

Los agentes **inhibidores del calcio** se han asociado a una reducción en los niveles de las lipoproteínas ricas en colesterol (LDL). En recientes reportes se han señalado los efectos beneficios, que ejercen algunas de las drogas antagonistas del calcio como la isradipina y el diltiazem, sobre la reducción de los LDL-colesterol. Con estas dos drogas se ha encontrado que además del efecto anteriormente señalado, provocan un ligero efecto sobre el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol).¹⁰

Efectos sobre el metabolismo de los purinos

Varios de los diferentes tipos de **diuréticos** se relacionan con un aumento en los niveles del ácido úrico, por lo que debe tenerse en cuenta su empleo en diabéticos con historia anterior de hiperuricemia.¹¹

El resto de los agentes antihipertensivos, a saber, **drogas de acción central, beta y alfa bloqueantes, ECA inhibidores** y **drogas bloqueadoras de los canales de calcio** no tienen efectos deletereos sobre el metabolismo del ácido úrico, motivo por el que deben ser elegidos en diabéticos con una tendencia a presentar aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Efectos sobre los electrolitos séricos

Los **diuréticos** en general tienen tendencia a disminuir el **sodio sérico** y el volumen intravascular. Este efecto es deseable en diabéticos hipertensos, ya que uno de los motivos de la tensión arterial elevada es el aumento del volumen.

Las drogas **bloqueadoras de los canales de calcio** causan una disminución de la reabsorción tubular de sodio por lo que también ejercen un importante efecto sobre la eliminación del sodio intravascular y en la disminución de los niveles tensionales.¹³

Los **betabloqueantes** disminuyen también el sodio sérico por disminuir la generación de renina y por ende de aldosterona. Por el contrario, los **bloqueadores del tipo alfa**, como el prazosin, ocasionan una retención de sodio y de agua, motivo por el que deben emplearse en conjunto con diuréticos para aumentar su eficacia antihipertensiva.

Los ECA inhibidores, por su acción inhibitoria de la síntesis de angiotensina, que a su vez estimula la formación de aldosterona, se relaciona con una disminución del sodio y del volumen plasmático.

Las variaciones en los niveles de **potasio** tienen tanto o más relevancia que las variaciones del sodio plasmático, ya que pequeños cambios de este ión pueden acarrear entre otras consecuencias, alteraciones importantes en la contractilidad del músculo cardíaco y en la conducción a través del sistema de Purkinje. Disminución o aumento importante en los niveles de potasio afecta también la función neuromuscular, ocasionando debilidad muscular e incluso una parálisis muscular. La hipokalemia severa también se relaciona con una disminución de la función tubular renal, provocando poliuria y polidipsia, un verdadero cuadro de diabetes insípida nefrogénica.

Los diuréticos tiacídicos y los de acción de osa afectan negativamente los niveles de potasio. Otros diuréticos, denominados ahorradores de potasio, como la espironolactona y el triantireno pueden llegar a producir una severa hiperkalemia sobre todo en diabéticos con nefropatía.

Las drogas **inhibidoras de la ECA**, debido a su mecanismo de acción que resulta en una disminución de los niveles séricos de aldosterona que puede ser realmente importante en diabéticos con afectación de la función renal o en aquellos pacientes que al mismo tiempo que un inhibidor de la ECA emplean diuréticos que retienen potasio o están empleando simultáneamente suplementos de potasio.¹⁴

Los betabloqueantes por su efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona provocan un aumento en la retención de potasio por las células del túbulo renal.

Las drogas **bloqueadoras de los canales de calcio**, los **vasodilatadores** y las drogas de **acción central** parecen no tener efectos sobre los niveles de potasio y serían medicamentos a tener en cuenta en caso de diabéticos con la presencia de nefropatía severa, que tienen tendencia a la retención de potasio.

LITERATURA CITADA

1. Chrislieb A. R. *Diabetes and hipertensive vascular disease*. Am. J. Cardiol. 32:592, 1973.

2. Reid, D. D., Brett, G. Z., Hamilton, P.J.S., Jarret, R. J., Keen, H. R. G: *Cardiorespiratory disease and diabetes among middle aged male civil servants: A study of screening and intervention. Lancet* 1:469, 1974.
3. Amery A., Birkenhager W. and cols.: Influence of hypotensive drug treatment in elderly hipertensives. In *Mild Hypertension from drug trials to practice* (T. Strasser and D. Ganten), 1987. Raven Press. New York.
4. Shapiro, A. P., Benedek, T. G. and Small, J. L: *Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. N. Engl. J. Med.* 265:1028, 1961.
5. Dollery, C. T., Pentecost, B. L, Samaan, N. A.: *Drug induced diabetes. Lancet* II:735, 1976.
6. Podolsky, S. and Pattavina, C. G.: *Hyperosmolar non-ketonic diabetic comoa. A complication of propranolol therapy. Metabolism* 22:685, 1973.
7. Tuck, M. *Treatment of hypertensive diabetic patients. Diabetes Care* 11:828, 1988.
8. Devis, G., Somers, G., Van Obberghens, E., Malaisse, W.J. *Calcium antagonists and islet function. I. Inhibition of insulin release by verapamil. Diabetes* 24:547, 1975.
9. Ferriere, M., Lachkar, H., Richard, J.L., Bringer, J., Orsetti, A. and Mizoure, J. *Captopril and insulin sensitivity. Ann. Int. Med.* 102:143, 1985.
10. Tolins, J.P., Raij, L. R. *Concerns about diabetic nephropathy in the treatment of diabetic hypertensive patients. Am. J. Med.* 87 (Suppl. 6 A): 6A-29S, 1989.
11. Moser, M. *Diuretics in the manegement of hypertension. Med. Clin. North. Am.* 71:935, 1987.
12. Rauramaa, R., Taskinen, E., Seppanen, K. and cols. *Effefcts of calcium antagonist treatment on blood pressure, lipoproteins and prostaglandins. Am. J. Med.* 84, 93, 1988.
13. Zawada, E. T. Jr. *Metabolic considerations in the approach to diabetic hypertensive patients. Am. J. Med.* 87 (Suppl. 6A): 6A-34S, 1989.
14. Schwartz, G. L. *Initial therapy for hypertension - Individualizing care. Mayo Clin. Proc.* 65:73, 1990.