

## Introducción

Lorenzo López Bescós

Servicio Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

El estudio de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y su relación con la enfermedad arteriosclerótica ha permitido establecer dos paradigmas: la importancia del riesgo vascular total, como integral de los diferentes factores, y la repercusión de la enfermedad vascular como proceso patológico común con diferentes expresiones clínicas determinadas por los órganos afectados (corazón, cerebro, riñón, vasos periféricos y viscerales, etc.).

### DIABETES, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus (DM) se ha considerado siempre un importante factor de riesgo cardiovascular. Actualmente tiende a considerarse como parte de la enfermedad vascular, como se describe en uno de los artículos de esta monografía. Los enfermos diabéticos no sólo presentan mayor propensión al desarrollo de hipertensión, dislipidemia y obesidad, sino que también tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular<sup>1</sup>. El hecho de que la DM y la enfermedad cardiovascular (ECV) tengan factores de riesgo comunes hace pensar que las medidas que previene la ECV pueden prevenir también la diabetes.

La DM y la hipertensión arterial (HTA) coexisten frecuentemente y su asociación provoca un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares fatales<sup>2</sup>. Las guías de práctica clínica más recientes consideran la necesidad de una precoz y agresiva reducción de la presión arterial (PA) en enfermos diabéticos hasta límites inferiores a los de la población general<sup>3,4</sup>.

La prevención y el control de la progresión de la ECV, mediante la modificación de los clásicos factores de riesgo como hiperlipidemia, la diabetes, el tabaquismo, la HTA, etc., son bien conocidos. No obstante, determinados procesos biológicos, como la oxida-

ción de lípidos y los estímulos proliferativos hormonales y vasculares podrían desempeñar un papel importante en la progresión de la arteriosclerosis. En este sentido actúa la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, al provocar un aumento de las concentraciones de angiotensina II que tiene un importante papel en el incremento del riesgo vascular. Tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) reducen las concentraciones de angiotensina II, por lo que una intervención farmacológica con ellos resulta atractiva para la prevención de la ECV<sup>5</sup>.

### AFECTACIÓN RENAL

La afectación renal es otra de las patologías cuya asociación con el riesgo cardiovascular es cada vez más evidente, tanto por su relación con la HTA como por ser marcador directo de riesgo coronario. La nefropatía diabética es una entidad clínica frecuente y con importantes implicaciones pronósticas, pues coincide con una mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad cardiovascular y, en consecuencia, marca un peor pronóstico<sup>6</sup>. Su tratamiento no es fácil y la relación con la HTA complica habitualmente el tratamiento de esta última.

La angiotensina II desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad renal en los diabéticos, por lo que es congruente que IECA y/o ARA-II formen parte importante de una estrategia terapéutica para reducir eventos renales y cardiovasculares en diabéticos. Varios ensayos aleatorizados han demostrado que los efectos antiproteinúricos de ibersartán y losartán se traducen en beneficio renal y cardiovascular más allá de la reducción de la PA (v. más adelante).

Hay consenso acerca de que los IECA y los ARA-II tienen efectos específicos protectores del riñón. En las guías de práctica clínica actuales se les define como los fármacos de elección para el tratamiento de la HTA en enfermos con afectación renal. Los beneficios de estos fármacos para reducir eventos renales se deben en gran medida al efecto hipotensor, pero en los pacientes diabéticos puede haber un efecto protector renal adicional<sup>7</sup>.

Correspondencia: Dr. L. López Bescós.  
Servicio de Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón.  
Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid. España.  
Correo electrónico: llbescos@secardiologia.es

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular.  
ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.  
BNP: péptido natriurético cerebral.  
DM: diabetes mellitus.  
ECV: enfermedad cardiovascular.  
FRCV: factores de riesgo cardiovascular.  
HTA: hipertensión arterial.  
IC: insuficiencia cardiaca.  
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
PA: presión arterial.  
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.  
VI: ventrículo izquierdo.

En la nefropatía, la función renal empeora rápidamente en los pacientes diabéticos. Se sabe que el tratamiento antihipertensivo puede retardar el deterioro de la función renal; también se conoce la utilidad de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para prevenir las complicaciones microvasculares de la diabetes y, en especial, la nefropatía.

En el estudio HOPE<sup>8</sup>, la incidencia de nefropatía fue 9 veces superior en los pacientes diabéticos con HTA frente a los pacientes no diabéticos. El ramipril disminuyó un 24% el riesgo de desarrollo de nefropatía manifiesta. También se han estudiado los efectos de este fármaco sobre la insuficiencia cardiaca y la aparición de fibrilación auricular.

## INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

En los enfermos diabéticos, los fármacos hipotensores, además de controlar las cifras de PA deben reducir concomitantemente el riesgo cardiovascular. Pero algunos hipotensores tienen efectos secundarios no deseados que pueden favorecer la aparición de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 (diuréticos, bloqueadores beta). Aunque los antagonistas del calcio son metabólicamente neutros, son los fármacos inhibidores del SRAA los que, además de reducir la PA y optimizar la función del ventrículo izquierdo, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina. En la elección de los fármacos hipotensores en diabéticos se deben tener en cuenta estas consideraciones. Hay ciertas pruebas clínicas, aunque no son concluyentes, de que los inhibidores del SRAA proporcionan mayor protección porque tienen efectos metabólicos, vasculares y renales directos y pueden prevenir/retardar la aparición de la diabetes.

Los beneficios del efecto hipotensor y de otros efectos del tratamiento con IECA están documentados en una serie de estudios de diferentes enfermedades. Así, la insuficiencia cardiaca (IC) se analiza en CONSENSUS<sup>9</sup> y SOLVD<sup>10</sup>, la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) postinfarto en SAVE<sup>11</sup>, AIRE<sup>12</sup>, TRACE<sup>13</sup> y SMILE<sup>14</sup>. Además, el estudio HOPE demostró beneficios clínicos y mejora del pronóstico con el tratamiento con IECA en enfermos con factores de riesgo cardiovascular pero sin IC ni disfunción VI. El efecto fue independiente de la reducción de la PA, lo que es indicativo de efecto cardioprotector directo.

No obstante, se admite que los IECA tienen limitaciones, pues durante el tratamiento crónico no suprimen completamente la actividad de SRAA.

El desarrollo de nuevos fármacos (ARA-II) que intervienen directamente en el eje renina-angiotensina abre nuevas posibilidades para aumentar el conocimiento de la fisiopatología y mejorar el tratamiento de enfermos hipertensos con un aumento del riesgo cardiovascular. El bloqueo de los receptores de la angiotensina II es la propiedad común de todos los ARA-II.

También se han realizado una serie de ensayos con ARA-II en diferentes situaciones clínicas para valorar el efecto de estos fármacos en comparación a otros hipotensores. Se ha estudiado el efecto de losartán frente a captopril en la IC en el ELITE II<sup>15</sup>, y el tratamiento con valsartán frente a amlodipino en hipertensos de alto riesgo en el estudio VALUE<sup>16</sup>. Se ha comparado la mortalidad en pacientes diabéticos hipertensos tratados con losartán frente a atenolol en LIFE<sup>17,18</sup>. El efecto del candesartán se ha estudiado en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV) en el anciano en el SCOPE<sup>19</sup> y en la IC, en CHARM<sup>20</sup>. Evaluar el efecto protector de los ARA-II en la progresión de la nefropatía diabética ha sido uno de los objetivos de RENAAL<sup>21</sup>, VALIANT<sup>22</sup> y de otros 6 estudios relacionados en la tabla 2 del último capítulo de esta Revista.

El doble bloqueo del SRAA mediante la utilización simultánea de IECA y ARA-II ha demostrado un efecto aditivo en la reducción de la proteinuria y una mayor protección frente al deterioro de la función renal que la utilización de cualquiera de los fármacos aisladamente<sup>23</sup>. Los estudios CALM<sup>24</sup> y CHARM ADEDD<sup>25</sup> demostraron que la terapia combinada de IECA y ARA-II disminuye las concentraciones de aldosterona y péptido natriurético cerebral (BNP), así como la dilatación cardiaca en enfermos con IC.

Además del efecto hipotensor y de protección renal, los ARA-II han tenido efectos beneficiosos en la incidencia de fibrilación auricular, ACV y remodelación VI en la IC. En algunos de ellos, como telmisartán, se han descrito propiedades pleiotrópicas que, de confirmarse en los protocolos de investigación que actualmente se están realizando (ONTARGET/TRANSCEND)<sup>5</sup>, podrían constituir un avance sustancial en el tratamiento de la HTA en la nefropatía diabética.

La presente monografía refleja el estado actual del conocimiento en diferentes aspectos de la enfermedad, centrado en el daño vascular de la HTA, la diabetes y la enfermedad renal, y resalta el efecto del tratamiento con fármacos moduladores del SRAA sobre riesgo vascular. En todos los capítulos el lector encontrará una puesta al día de los mecanismos fisiopatológicos implicados. Aunque evidentemente se trata de un mismo proceso a nivel molecular y podría parecer reiterativo, ha parecido interesante mantener los diferentes enfoques y valorar los mecanismos fisiopatológicos desde los diferentes escenarios (HTA, diabetes, enfermedad renal, riesgo cardiovascular) por las interacciones que se observan.

La prevalencia de HTA y diabetes tipo 2 ha sido bien estudiada pero, en cambio, hay menos datos sobre la epidemiología de la nefropatía diabética. De aquí el interés de los datos que aporta Rodríguez Artalejo en el primer capítulo. La HTA está presente en el 80% de los diabéticos y esta asociación está directamente relacionada con el daño renal. La prevalencia de la nefropatía diabética ha aumentado en las dos últimas décadas. Además, el pronóstico de los enfermos diabéticos en tratamiento renal sustitutivo es peor que el de los no diabéticos.

Los conocimientos actuales ponen de manifiesto que la diabetes ha pasado de considerarse un factor de riesgo cardiovascular muy importante a formar parte del proceso fisiopatológico de la enfermedad. Los Dres. Corbatón y Cuervo, del Servicio del Prof. Serrano Ríos, describen detalladamente el papel de la disfunción insulínica en la arteriosclerosis y su relación con la inflamación. La interrelación de la diabetes con FRCV clásicos, como HTA, dislipidemia, hipercoagulabilidad y, más recientemente, con la obesidad abdominal, tiene efectos ya conocidos en la génesis de la enfermedad coronaria y cerebrovascular. Menos conocida es la relación con la disfunción endotelial y el óxido nítrico, y las moléculas de adhesión como aquí se detallan. También se describe el efecto directo de la DM sobre el miocardio, en el que causa fibrosis intersticial y afectación microvascular. La referencia a diversos estudios que demuestran el efecto protector de las glitazonas sobre los eventos cardiovasculares es pertinente en esta monografía por la similitud que tienen con telmisartán.

Algunos ARA-II no sólo disminuyen las cifras de PA, la proteinuria y el daño renal, sino que además pueden tener efectos metabólicos beneficiosos. Los Dres. Tuñón et al han estudiado a fondo las acciones clínicas y bioquímicas de telmisartán, que implican no sólo el bloqueo de los receptores de la angiotensina II, sino también su acción agonista parcial sobre los PPAR $\gamma$  que tendría efectos antiinflamatorios, de activación de la oxidación de ácidos grasos y control de genes reguladores de proteínas. Por la proximidad estructural con el telmisartán se ha planteado la posibilidad

de que este fármaco tenga acciones similares a las glitazonas sobre diferentes parámetros metabólicos en diabéticos.

La microalbuminuria es la primera expresión de la disfunción renal en fases iniciales. Se admite actualmente que su detección precoz tiene importantes implicaciones clínicas para el adecuado tratamiento de la enfermedad. Además, estudios de seguimiento han demostrado que es un marcador fiable del riesgo cardiovascular, no sólo de la presencia de enfermedad, sino también del pronóstico en la cardiopatía isquémica. El Dr. González Maqueda describe en el tercer capítulo la asociación clínica entre microalbuminuria, HTA y síndrome metabólico. Profundiza en los mecanismos fisiopatológicos, entre los que están implicados, además de la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina, la disfunción endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo, que describe acertadamente como un *continuum*.

El tratamiento de la HTA en la nefropatía diabética es un reto clínico importante del que se ocupan la Dra. Pilar Mazón y el Prof. González Juanatey. En estos enfermos no sólo se debe controlar que la PA se mantenga en las cifras recomendadas para enfermos diabéticos, sino que además deben emplearse fármacos que puedan controlar o al menos retardar la progresión del daño renal. Para ello puede ser necesario el doble bloqueo del SRAA. Habitualmente se precisa la asociación de otros hipotensores para alcanzar los objetivos de PA, además del adecuado control de la glucemia.

La mayor prevalencia de HTA y diabetes en el anciano, junto al tiempo de actuación de estos factores de riesgo, implican un aumento de probabilidad de enfermedad cardiovascular en este colectivo. Los Dres. Rodríguez Mañas y Castro Rodríguez exponen, con su extensa experiencia clínica, el tratamiento del enfermo mayor con HTA y nefropatía diabética. Las dificultades empiezan en el diagnóstico con la diferente presentación de la nefropatía en el anciano, continúan con la comorbilidad y la diferente respuesta al tratamiento farmacológico, y no acaban por la falta de ensayos clínicos en este tipo de pacientes que aporten pruebas científicas sobre el tratamiento más efectivo.

Se añade como anexo un resumen para el tratamiento clínico de estos enfermos basado en los datos y los algoritmos de los dos últimos artículos de esta monografía y en las recomendaciones de las guías de práctica clínica que, además, resalta las diferencias que hay con los enfermos mayores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a Key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens*. 2006;24:11-25.

2. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol.* 2005;42 Supp 1:17-25.
3. González Juanatey JR, Mazon Ramos P, Sora Arcos F, Barrios Alonso V, Rodríguez Padial L, Bertomeu Martínez V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Hipertensión Arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:487-97.
4. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53
5. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, et al. Rationale design and base line characteristics of 2 large simple randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high risk patients (ONTARGET/TRANSCEND). *Am Heart J.* 2004;148:52-61.
6. Cosin Aguilar J, Hernadiz A, Aristegui R. Estudio CORONARIA. Riesgo coronario y prevalencia de cardiopatías en pacientes hipertensos con afectación renal en asistencia primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1026-32.
7. Casas JP, Cha 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 metaanalysis. *Lancet.* 2005;366:2026-33.
8. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2004;110:1413-7.
9. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70:479-87.
10. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J.* 1999;138:849-55.
11. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
12. Study Investigators Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342:821-8.
13. Trop Pederse C, Kobert L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril cardiac evaluation. *Lancet.* 1999;354:9-12.
14. Ambrosine E, Borghi C, Magnani C. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332:80-5.
15. Konstam MA, Neaton JD, Pole-Wilson PA, Pitt P, Segal R, Sharma D, et al. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J.* 2005;150:123-31.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
17. Fossum E, Moam A, Kejeldense SE. The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:770-5.
18. Lindholm LH, Ibsen H, Dlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-10.
19. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1175-80.
20. Solomon SD, Wang D, Fin P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2004;110:2180-3. Fe de erratas en: *Circulation.* 2005;111:378.
21. Bakris GL, Weir MR, Shanifar MS, Zhang Z, Douglas J, Van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med.* 2003;163:1555-65.
22. White HD, Aylward P, Huamg Z, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation.* 2005;112:3391-9.
23. Hunsiker LG. Emerging trends for prevention and treatment of diabetic nephropathy: blockade of the RAAS and BP control. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10 Supp A:12-7.
24. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321:1440-4.
25. MacMurray JJ, Ostergreen J, Sedweg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.