

Tratamiento del enfermo hipertenso con nefropatía diabética

Pilar Mazón Ramos y José Ramón González Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

Prácticamente el 100% de los pacientes diabéticos con afectación renal, en cualquiera de sus grados, es hipertenso. El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en estos pacientes debe enfocarse, como primera medida, hacia el control de la cifras de presión arterial hasta los valores recomendados, pero es imprescindible la utilización de fármacos que hayan demostrado «nefroprotección», es decir, que sean capaces, si no de regresar, al menos de entretener la progresión del daño renal. En los últimos años se ha demostrado de forma fehaciente la necesidad de bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en estos casos, para evitar la acción deletérea de la angiotensina II. Puede ser necesario un bloqueo dual del SRAA con fármacos que presentan una acción complementaria, pero aun así es difícil alcanzar las cifras tensionales deseadas, por lo que deberán asociarse otros agentes antihipertensivos. El tratamiento del paciente hipertenso exige no sólo el control de la presión arterial, sino que debe realizarse un abordaje global del riesgo cardiovascular. Obviamente, es fundamental el óptimo control glucémico, que retrasará la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares, y evitará, por tanto, un mayor deterioro de la función renal, lo que favorecerá el control tensional.

Palabras clave: *Tratamiento de la hipertensión arterial. Nefropatía diabética. Nefroprotección. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Riesgo cardiovascular global.*

Management of Hypertensive Patients with Diabetic Nephropathy

Almost 100% of diabetic patients with renal disease, of whatever degree, have high blood pressure. In these patients, treatment of hypertension must focus primarily on achieving a blood pressure level within recommended limits. However, it is also essential that the drugs used should have a nephroprotective effect, that is, the ability to stop or, at least, slow renal disease progression. In the last few years, it has been clearly demonstrated that the renin-angiotensin-aldosterone (RAS) system should be blocked in these patients in order to avoid the deleterious effects of angiotensin-II. Dual blockade of the RAS using drugs with complementary actions may be needed, though it is still difficult to achieve good blood pressure control. Consequently, other antihypertensive agents may have to be added. Management of hypertensive patients involves not only blood pressure control, but also the adoption of a global approach to cardiovascular risk. Clearly, optimum glycemic control is fundamental as it will delay the development of microvascular and macrovascular complications and, thereby, prevent a serious deterioration in renal function, which will in turn help improve blood pressure control.

Key words: *Antihypertensive therapy. Diabetic nephropathy. Nephroprotection. Renin-angiotensin-aldosterone system. Overall cardiovascular risk.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es una afección renal progresiva e irreversible, caracterizada por el incremento de la presión arterial (PA), la presencia de microalbuminuria o proteinuria, y una disminución continua del filtrado glomerular¹. Sin una intervención terapéutica

apropiada, el incremento progresivo de las concentraciones de creatinina sérica lleva a estos pacientes a la insuficiencia renal terminal; la existencia de nefropatía en los diabéticos tipo 2 aumenta de forma significativa el riesgo de muerte cardiovascular: en 10 años tras el diagnóstico, esta mortalidad se duplica en los pacientes con microalbuminuria en comparación con los que no la presentan (fig. 1).

La nefropatía diabética es la etiología más frecuente de insuficiencia renal y supone la causa más habitual de los casos que precisan diálisis (hasta el 40% en Estados Unidos). En Europa, la incidencia de nefropatía en diabéticos tipo 2 se ha incrementado un 150% en los últimos 10 años. Hay importantes diferencias raciales: varía desde el 10-20% en caucásicos hasta el

Correspondencia: Dr. J.R. González Juanatey.
Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria.
Hospital Clínico Universitario.
Travesía A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela.
A Coruña. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

ABREVIATURAS

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
HTA: hipertensión arterial.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
PA: presión arterial.
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

40-60% en otros grupos étnicos como los afroamericanos, los mexicanoamericanos o los indios Pima². En el estudio Barbanza-Diabetes³, que incluyó a 1.436 pacientes diabéticos con un control intensivo de sus factores de riesgo durante un año, en condiciones basales, el 32% presentaba una albuminuria > 30 mg/24 h (de éstos, el 15% superaba el valor de 300 mg/24 h); del grupo global de diabéticos, más del 60% también eran hipertensos.

La proteinuria se considera un predictor de progresión de la enfermedad renal: en las células tubulares induce inflamación, con la consiguiente fibrosis intersticial; también favorece la dislipidemia que agrava el daño renal e incrementa el riesgo cardiovascular; hay una correlación directa entre el grado de proteinuria y la progresión hacia insuficiencia renal terminal en la nefropatía diabética (como en otras nefropatías glomerulares). Además, la proteinuria también predice la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos y no diabéticos.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un papel muy importante en la fisiopatología de la nefropatía diabética, y la angiotensina II ejerce potentes acciones en la estructura y la función renales. La angiotensina II provoca vaso-

constricción, tanto de las arteriolas aferentes como de las eferentes, y afecta directamente a la excreción de sodio y bicarbonato; también controla la función de las células mesangiales y la secreción de noradrenalina por los nervios simpáticos y de renina por las células yuxtaglomerulares. La génesis de la nefropatía diabética también está en relación con su acción en el endotelio: estimula la generación de radicales libres, que originarán disfunción endotelial renal, y también estimula la expresión de quimocinas, quimotaxinas y moléculas de adhesión celular, que contribuyen a la proliferación celular y la fibrosis. La angiotensina II actúa de forma sinérgica con la hiperglucemia, lo que contribuye a la hipertensión glomerular y coestimula la síntesis de proteínas de la matriz extracelular por medio de la inducción del TGF- β , que provocará hipertrofia renal⁴ (fig. 2).

Objetivo de presión arterial

Hay un consenso generalizado en las diferentes recomendaciones de las sociedades científicas sobre los objetivos de PA que se deben alcanzar según las enfermedades que presenten los pacientes hipertensos; en el caso de los diabéticos, está bien establecido que debe lograrse una PA < 130/80 mmHg, que incluso debería ser menor en los casos en los que haya afección renal que curse con una proteinuria > 1 g/24 h, en la que se busca un valor tensional < 125/75 mmHg⁵⁻⁷.

Evidentemente, es muy difícil lograr estos objetivos, que ni siquiera se suelen obtener en los ensayos clínicos en los que los pacientes están controlados de manera exhaustiva y con una titulación de dosis más estricta; por ello se precisará, prácticamente en todos los casos, la combinación de varios fármacos antihipertensivos y será obligada (excepto contraindicación absoluta) la utilización de un agente que bloquee el SRAA como primera medida en la estrategia antihipertensiva.

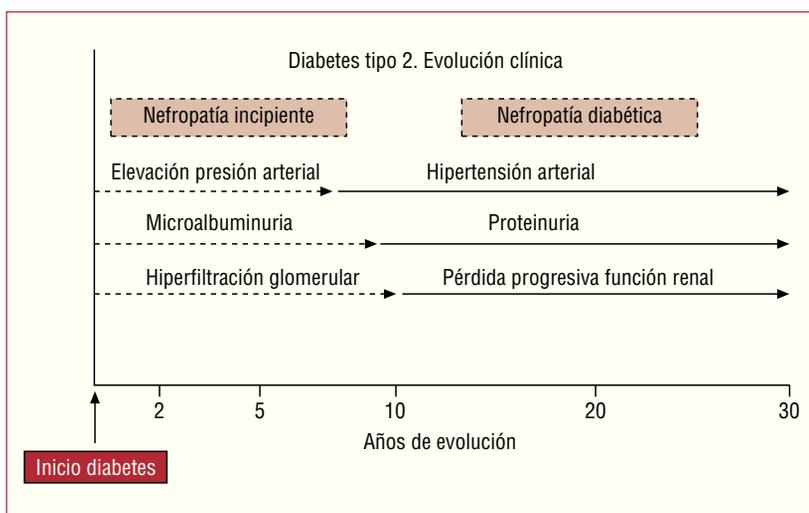


Fig. 1. Evolución clínica de la nefropatía en la diabetes tipo 2. Modificada de Burnier et al⁴.

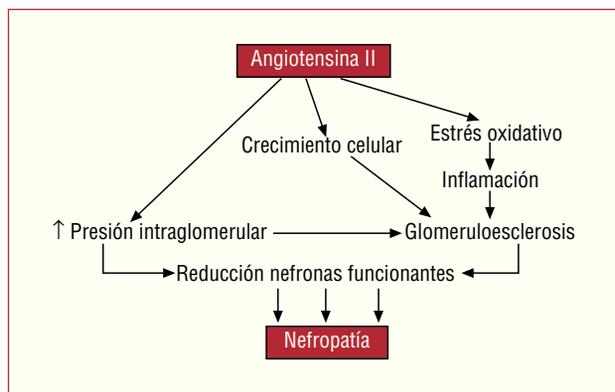


Fig. 2. Papel deletéreo de la angiotensina II en la fisiopatología de la enfermedad renal.

El objetivo que se quiere lograr no es únicamente la reducción de las cifras de PA, sino también la regresión e incluso la prevención de la albuminuria, que se puede conseguir con prácticamente todos los fármacos antihipertensivos en función de su acción hipotensora; sin embargo, con los que actúan mediante el bloqueo del SRAA se consigue un efecto protector que va más allá del esperado por el control tensional. En el estudio Barbanza-Diabetes, la intervención terapéutica basada en estos fármacos se acompañó, al cabo de un año, de una reducción significativa de las cifras de PA y también de la albuminuria ($p < 0,0001$)³.

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Está bien demostrada la relación entre la actividad del SRAA y el desarrollo de hipertensión arterial

(HTA) y también su papel en la progresión del daño renal en el paciente diabético. Hay muchos indicios de que el bloqueo del sistema, con los diferentes grupos farmacológicos, enlentece el deterioro de la función renal y provoca una potente acción hipotensora; también sabemos que la nefroprotección es mayor que la esperada por el descenso de las cifras de PA. La angiotensina II, a través de los receptores AT1, ejerce en el riñón varias acciones nocivas: disminuye el filtrado glomerular, aumenta la excreción de proteínas, incrementa la liberación de aldosterona y provoca esclerosis renal, lo que lleva a la insuficiencia renal terminal. En el riñón, el bloqueo del SRAA origina una relajación de las arteriolas eferentes y una reducción de la presión yuxtaglomerular y de la proteinuria. Está comprobada la eficacia del bloqueo del SRAA mediante los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o la combinación de ambos⁴. En los últimos años se está valorando el bloqueo de la aldosterona, mediante los fármacos antialdosterónicos disponibles, como un tercer nivel de actuación en estos pacientes⁸. El reciente desarrollo de fármacos antirrenina supone una nueva perspectiva de actuación en el SRAA⁹.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

A finales de la década de 1980 se publicaron diversos estudios que demostraban que el captopril ejercía un papel beneficioso en la función renal de los pacientes diabéticos tipo 1, tanto normotensos como hipertensos; además, la acción nefroprotectora del fármaco parecía superior a la esperada por su efecto hipotensor^{10,11}. Unos

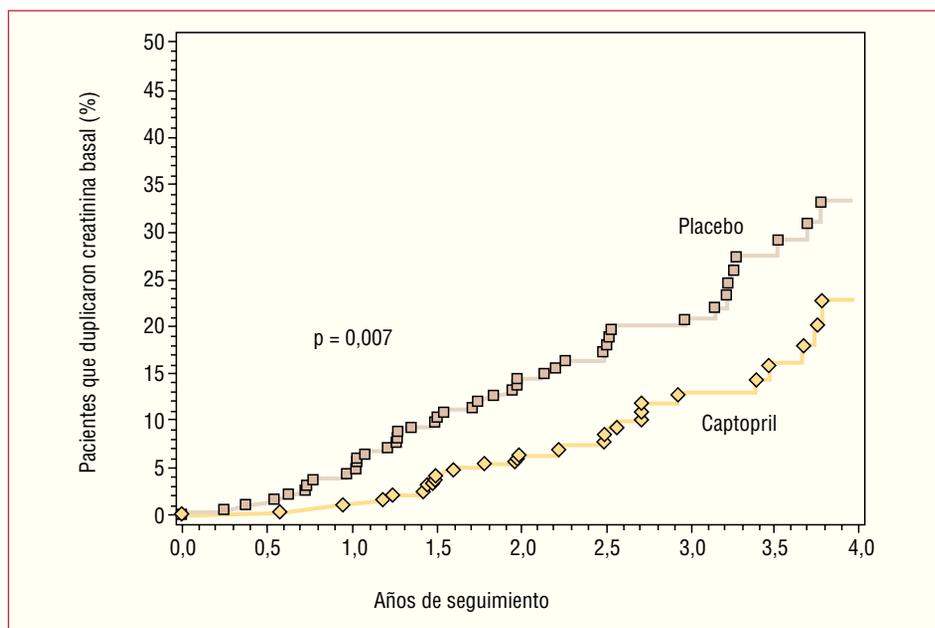
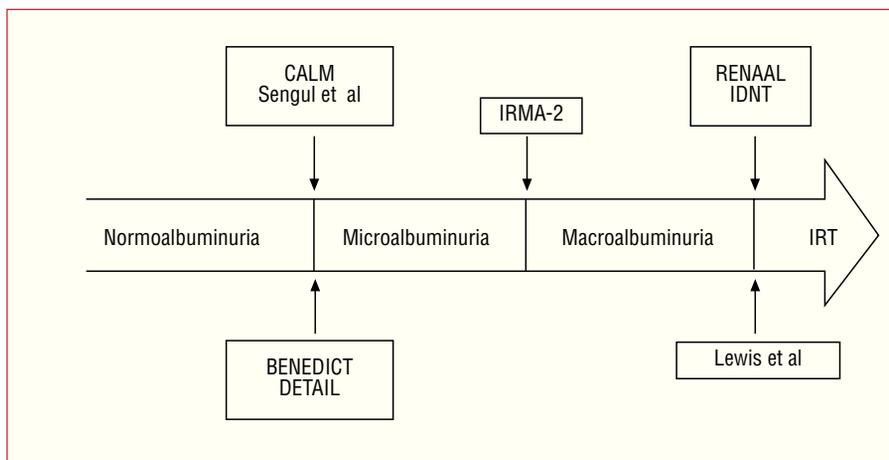


Fig. 3. Resultado del estudio de Lewis et al en 509 pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía; la adición al tratamiento de 25 mg/8 horas de captopril se acompañó de un descenso significativo en el objetivo primario, que era la duplicación de las cifras de creatinina basal. Tomada de Lewis et al¹².

Fig. 4. Principales ensayos clínicos aleatorizados con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona en diferentes fases según la función renal en pacientes hipertenso diabéticos tipo 2. En IRMA-2¹⁷, RENAAL¹⁵ e IDNT¹⁶ se emplearon fármacos ARA-II; en el estudio CALM²¹ y el de Sengul et al¹⁴ se empleó bloqueo dual (IECA + ARA-II); en el DETAIL²⁰ se comparó IECA frente a ARA-II, en el BENEDICT¹³ un IECA frente a la asociación IECA + antagonista del calcio, y en el estudio de Lewis et al¹² la acción de un IECA, pero en este caso en diabéticos tipo 1.



años más tarde se publicó el primer gran ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía, que demostró este efecto beneficioso del captopril; se incluyó a 409 pacientes entre 18 y 49 años, con diabetes tipo 1 de más de 7 años de evolución, diagnosticada antes de los 30 años de edad, con retinopatía, proteinuria ≥ 500 mg/24 h y creatinina sérica $\leq 2,5$ mg/dl¹². El tratamiento con 25 mg cada 8 h de captopril (asociado con resto de fármacos, equivalentes en ambos grupos) se acompañó de una reducción de riesgo de duplicar la cifra de creatinina basal del 48% (fig. 3). El tratamiento con captopril también se asoció con una disminución de riesgo del 50% en el objetivo combinado de muerte, diálisis y trasplante renal. Este trabajo ha supuesto un hito en el tratamiento de la hipertensión de los pacientes diabéticos con afectación de la función renal; en los años siguientes sus resultados fueron corroborados por otros ensayos realizados con diferentes IECA, tanto en la diabetes de tipo 1 como de tipo 2. En el momento de su publicación despertó un gran debate ante la perspectiva de que los IECA desplazaran a los diuréticos o bloqueadores beta como primera línea del tratamiento antihipertensivo, y una década después quedó bien establecida por las diferentes sociedades científicas la indicación absoluta del bloqueo del SRAA en los hipertensos diabéticos con afección de la función renal⁵⁻⁷.

La acción beneficiosa de los IECA no se limita a los casos en los que ya hay nefropatía; en fases más precoces de la enfermedad también poseen efecto protector y preventivo; recientemente se ha evaluado la acción del IECA trandolapril en la prevención de microalbuminuria en diabéticos tipo 2 hipertensos (estudio BENEDICT), confirmándose su efecto beneficioso, que no es mejor tras la asociación de un antagonista del calcio no dihidropiridínico (verapamilo)¹³.

Los IECA actúan en el riñón reduciendo la presión en las arteriolas eferentes, con lo que disminuye la presión glomerular y la excreción de albúmina. Además, ejercen su acción en el endotelio, lo que provoca una disminu-

ción del crecimiento del músculo liso vascular y de la secreción de endotelina, y un aumento de la fibrinólisis y la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y las prostaciclina, mediado por la bradicinina. Los efectos nefroprotectores de los IECA son el resultado de una menor generación de angiotensina II, tanto plasmática como tisular. De todas formas, en algunos casos, la acción de los IECA no es suficiente para controlar adecuadamente las cifras de PA ni para evitar la progresión a insuficiencia renal terminal, lo que tiene su explicación en el fenómeno llamado «escape de angiotensina II», por la síntesis de angiotensina II por vías alternativas independientes de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)¹⁴. En estas circunstancias parece obvio que la acción del otro grupo farmacológico que bloquea el SRAA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), puede ser complementaria a la de los IECA. Además, los ARA-II han demostrado que son tan efectivos o incluso más que los IECA en la nefroprotección de los pacientes diabéticos tipo 2, como veremos en el apartado siguiente.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

En el riñón hay dos subtipos principales de receptores de angiotensina II: el tipo 1 (AT1) de efecto vasoconstrictor e inflamatorio, y el tipo 2 (AT2) vasodilatador y antiinflamatorio; en los adultos, más del 90% de los receptores de la angiotensina II en el riñón es AT1, y es en estos receptores donde actúan los ARA-II, por lo que su acción específica de bloqueo de los AT1 se acompaña a una activación de los AT2, lo que se traduciría en mayor protección renal. Esta nefroprotección se ha demostrado con la utilización de este grupo farmacológico en las diferentes fases de la evolución del daño renal en los diabéticos tipo 2 hipertensos, cuando la nefropatía está establecida y también cuando se detecta microalbuminuria con función renal normal⁴ (fig. 4; tablas 1 y 2).

TABLA 1. Principales ensayos clínicos con ARA-II en pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria o nefropatía

Estudio	IRMA-2	Lozano et al	RENAAL	IDNT
Objetivo primario	Tiempo de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria	Reducción de albuminuria basal	Creat. \times 2, evolución a IRT o mortalidad	Creat. \times 2, evolución a IRT o mortalidad
Fármaco ARA-II	Irbesartán	Losartán	Losartán	Irbesartán
N.º pacientes	590	422	1.513	1.715
Dosis	150 mg/día o 300 mg/día	50 mg a 100 mg/día	50 a 100 mg/día	300 mg 7 días
Seguimiento (años)	2,0	0,5	3,4	2,6
Resultado	Reducción riesgo progresión: 39% (150 mg); 70% (300 mg)	43% reducción respecto a basal	Reducción riesgo 16% (p = 0,02)	Reducción riesgo 20% (p = 0,02)

IRMA-2¹⁷ y el estudio de Lozano et al¹⁸ incluyeron a pacientes con microalbuminuria. Los ensayos RENAAL¹⁵ e IDNT¹⁶ se realizaron con diabéticos que ya presentaban nefropatía; en éstos el objetivo primario era un objetivo compuesto de duplicación de las concentraciones de creatinina basal, evolución a insuficiencia renal terminal (IRT) o mortalidad por todas las causas.

TABLA 2. Componentes individuales del objetivo primario en los estudios RENAAL e IDNT

Estudio	RENAAL	IDNT
Creatinina basal \times 2	RR 25% (p = 0,006)	RR 33% (p = 0,003)
IRT	RR 28% (p = 0,006)	NS
Mortalidad total	NS	NS
Reducción proteinuria	35 % respecto a basal	33% respecto a basal

RR: reducción del riesgo; NS: no significativo.

Han pasado ya 5 años desde la publicación, simultánea, de 2 grandes ensayos clínicos que demostraron que los ARA-II eran extraordinariamente eficaces en la prevención del deterioro renal en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con nefropatía clínica. El estudio RENAAL¹⁵ incluyó a 1.513 pacientes con proteinuria $>$ 500 mg/día y creatinina sérica entre 1,3 y 3 mg/dl, que fueron aleatorizados para recibir losartán en dosis de 50 a 100 mg al día con el objetivo de intentar conseguir una PA $<$ 140/90 mmHg, o placebo, además del tratamiento convencional, y fueron seguidos durante una media de 3,4 años. El objetivo primario combinado estaba compuesto por la duplicación de los valores de creatinina basal, la evolución a insuficiencia renal terminal (IRT) o la muerte por todas las causas; los objetivos secundarios incluían la morbilidad y la mortalidad de causa cardiovascular, la evolución de la proteinuria y la tasa de progresión de la enfermedad renal. La reducción de riesgo del objetivo primario fue del 16% (p = 0,02), y al analizar los componentes individuales se observó una reducción muy significativa (25%; p = 0,006) de la duplicación de las concentraciones de creatinina y de la progresión a IRT (28%; p = 0,002), sin efecto en la mortalidad. La morbilidad y la mortalidad cardiovascular fueron similares en ambos grupos, aunque la

tasa de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca fue significativamente inferior en los pacientes tratados con losartán (RR del 32%; p = 0,005); el valor de proteinuria disminuyó un 35% con losartán (p $>$ 0,001, comparado con placebo) (fig. 5). Este efecto nefroprotector tan evidente excedía del esperado por los cambios en la presión arterial, pero debe destacarse que los pacientes de este estudio que alcanzaron los valores objetivo de PA ($<$ 140/90 mmHg) obtuvieron mayor beneficio en la progresión a IRT (RR del 34%).

El otro gran estudio: Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial (IDNT)¹⁶ incluyó a 1.715 diabéticos tipo 2, hipertensos y con proteinuria $>$ 900 mg/24 h y valores de creatinina sérica de 1,0-3,0 mg/dl en varones y 1,2-3,0 mg/dl en mujeres. Se aleatorizaron en 3 grupos: uno recibió 300 mg diarios de irbesartán, el segundo grupo recibió 10 mg de amlodipino y el tercer grupo recibió placebo; el objetivo de PA era 135/85 mmHg o menos. El objetivo primario era el mismo que en el estudio RENAAL. Tras un seguimiento medio de 2,6 años, el tratamiento con irbesartán se asoció con una reducción de riesgo del objetivo primario del 20% comparado con placebo (p = 0,02) y de 23% comparado con amlodipino (p = 0,006). El riesgo de duplicación de los valores de creatinina fue un 33% menor en el grupo de irbesartán frente a placebo (p = 0,003) y un 37% frente a amlodipino (p $<$ 0,001). La progresión hacia insuficiencia renal terminal fue menor con irbesartán, pero no alcanzó significación estadística (23%; p = 0,07 para ambos grupos). El incremento de los valores de creatinina plasmática fue más lento en el grupo tratado con irbesartán comparado con placebo (24%; p = 0,008) y con amlodipino (21%; p = 0,02). Estas diferencias no se explicaban por los valores de PA alcanzados (la PA media durante el seguimiento fue 3,3 mmHg menor, en promedio, en los grupo irbesartán y amlodipino respecto al grupo placebo) (fig. 6).

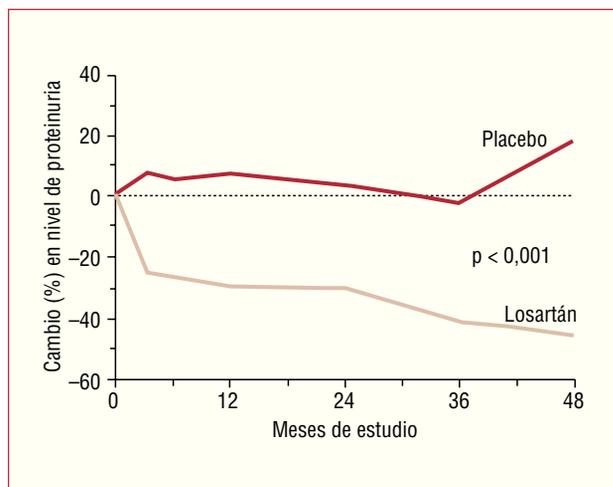


Fig. 5. Estudio RENAAL, diferencias en la evolución de los valores de proteinuria entre el grupo tratado con losartán y el grupo placebo. Tomada de Brenner et al¹⁵.

Los ARA-II también han demostrado su efecto nefroprotector en fases más tempranas de la evolución del daño renal en diabéticos hipertensos, como quedó patente en el estudio IRMA-2¹⁷ (publicado a la vez que el IDNT y el RENAAL), en el que se incluyó a 590 pacientes hipertensos, con diabetes tipo 2 y microalbuminuria (excreción urinaria de albumina [EUA] entre

20 y 200 µg/min), con creatinina sérica < 1,5 mg/dl en varones y 1,1 mg/dl en mujeres. Se aleatorizaron para recibir 150 mg de irbesartán, 300 mg de irbesartán en una dosis única diaria, o placebo, y tras un seguimiento de 2 años el objetivo primario era el tiempo hasta el desarrollo de nefropatía diabética (EUA > 200 µg/min y al menos un 30% superior en el momento basal), que fue alcanzado por 10 de 194 pacientes tratados con 300 mg de irbesartán (5,2%), 19 de los 195 que recibieron 150 mg de irbesartán (9,7%) y 30 de 201 del grupo placebo (14,9%); la diferencia entre el grupo placebo y el que recibió 300 mg de irbesartán fue significativa (p < 0,001) (fig. 7). Tampoco en este estudio las diferencias de presión arterial explicarían los resultados obtenidos.

En un estudio abierto realizado en nuestro país por Lozano et al¹⁸ se obtuvieron resultados similares. Tras 6 meses de tratamiento con losartán (50 o 100 mg diarios para alcanzar una PA < 140/90 mmHg) 422 pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con EUA de 30-300 mg/día presentaron significativos descensos de la PA, EUA y diferentes parámetros metabólicos (tabla 3). También en los 738 pacientes diabéticos del estudio KORAL-CARDIO, que evaluó la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular en más de 2.000 hipertensos, el tratamiento con un ARA-II (irbesartán) durante 2 años consiguió resultados muy positivos en cuanto a protección cardiovascular y renal: elimina-

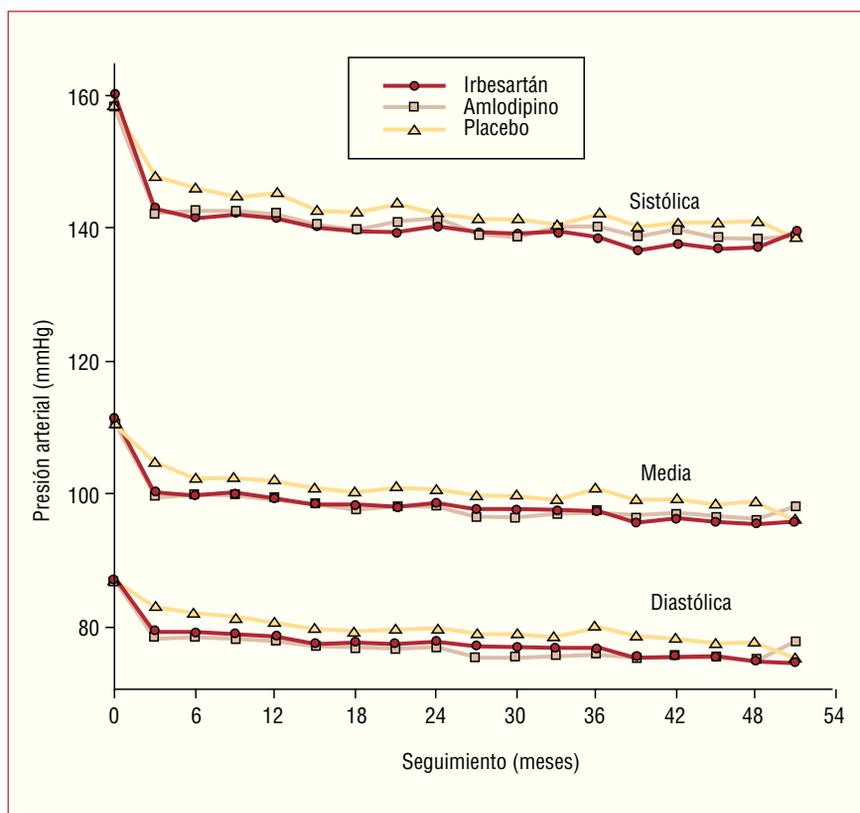


Fig. 6. Evolución de la presión arterial (PA) durante el estudio IDNT. Las diferencias en el objetivo primario no se explican por las diferencias en las cifras tensionales, superponibles en los grupos irbesartán y amlodipino, con una PA media 3,3 mmHg inferior (de promedio) al grupo placebo. Modificada de Parving et al¹⁶.

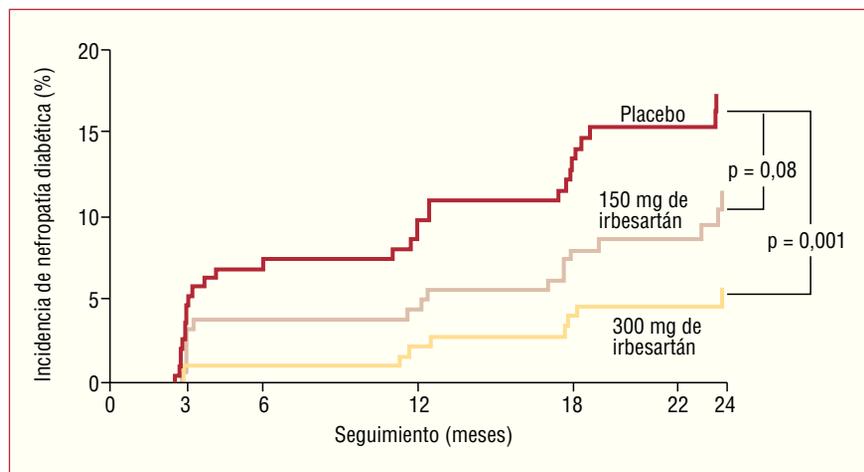


Fig. 7. Incidencia de nefropatía diabética en el estudio IRMA-2. La diferencia entre el grupo placebo y el que recibió 150 mg de irbesartán no fue significativa, pero sí al compararlo con los que recibieron 300 mg de irbesartán. Modificada de Lewis EJ et al¹⁷.

ción de la microalbuminuria en el 27% de los pacientes y adecuado control tensional en el 41%¹⁹.

También se ha comparado un ARA-II (telmisartán) frente a un IECA (enalapril) en pacientes con nefropatía incipiente, en el estudio DETAIL²⁰. Se seleccionó a 250 hipertensos, diabéticos tipo 2, con EUA entre 11 y 999 µg/min, creatinina sérica < 1,6 mg/dl y filtrado glomerular > 70 ml/min/1,73 m². Fueron aleatorizados para recibir 80 mg/día de telmisartán o 20 mg/día de enalapril. Al cabo de 5 años no hubo diferencias en el objetivo primario (cambio en el filtrado glomerular) ni en los secundarios (tasa de cambio anual del filtrado glomerular, valor de creatinina, EUA, PA, evolución a insuficiencia renal terminal, eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas), concluyéndose que el telmisartán no es inferior al enalapril en cuanto a protección renal en fases de nefropatía incipiente, lo que no debe extenderse a etapas más avanzadas de la enfermedad (fig. 8).

TABLA 3. Cambios en la presión arterial, la albuminuria y los parámetros metabólicos tras 6 meses de tratamiento con losartán (50 o 100 mg/día) en diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial y microalbuminuria

	Basal	6 meses	p
Peso (kg)	75 ± 11	74 ± 10	0,001
PAS (mmHg)	160 ± 13	137 ± 8	0,001
PAD (mmHg)	96 ± 7	82 ± 6	0,001
EUA (mg/24 h)	115 ± 85	66 ± 55	0,001
Glucemia (mg/dl)	155 ± 44	140 ± 30	0,001
HbA _{1c} (%)	7,0 ± 1,5	6,6 ± 1,26	0,001
Ácido úrico (mg/dl)	5,8 ± 1,4	5,5 ± 1,2	0,001

PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada. Los valores se expresan como media ± DE. Modificada de Lozano et al¹⁸.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El bloqueo dual o combinado del SRAA mediante la asociación de un IECA y un ARA-II se acompaña de una mayor reducción de las cifras de PA y la excreción urinaria de albúmina en pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hipertensión arterial y albuminuria. Se ha demostrado con diferentes combinaciones; en el estudio CALM²¹, la asociación de 16 mg de candesartán y 20 mg de lisinopril era más eficaz que cada fármaco por separado. En un estudio más reciente de Sengul et al¹⁴ se obtuvieron los mismos resultados con lisinopril (20 mg) y telmisartán (80 mg). También cuando el ARA-II se asocia con dosis máximas de IECA (40 mg de lisinopril o enalapril) se potencia la reducción de la albuminuria y la PA²².

Fármacos antialdosterónicos

El tratamiento con IECA no siempre se acompaña de una reducción de los valores de aldosterona, debido al fenómeno de «escape» que incluso puede atenuar el efecto beneficioso de los IECA en los pacientes hipertensos; la combinación de agentes antialdosterónicos y de IECA podría ser beneficiosa en la protección de los órganos diana. Sato et al⁸, en un grupo de 45 diabéticos tipo 2 hipertensos con nefropatía incipiente (microalbuminuria o macroalbuminuria con aclaramiento de creatinina > 60 ml/min) tratados con trandolapril durante 40 semanas encontraron un aumento de las concentraciones de aldosterona en el 40% de los pacientes, en los que había un aumento significativo de la EUA, sin diferencias en los valores de PA. A 15 de los 18 pacientes con «escape» de aldosterona se les añadieron 25 mg de espironolactona al tratamiento previo y al cabo de 6 meses presentaron un descenso significativo del grado de hipertrofia ventricular izquierda y de la EUA, sin cambios en las

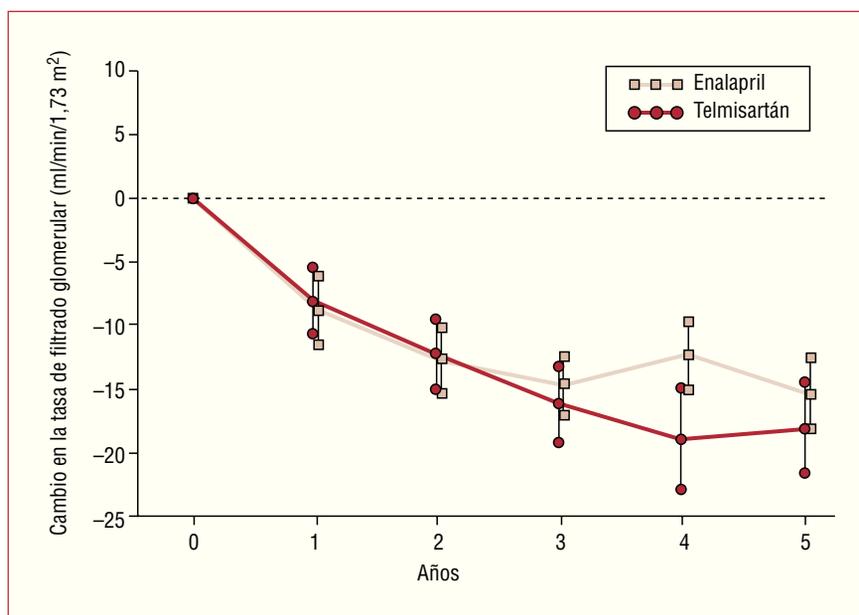


Fig. 8. Objetivo primario en el estudio DE-TAIL. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Modificada de Barnett et al²⁰.

cifras de PA ni de potasio sérico. Es importante corroborar estos datos con estudios amplios, aleatorizados, que valoren el bloqueo combinado del SRAA, incluidos los fármacos antialdosterónicos asociados con IECA y/o ARA-II.

Inhibidores de la renina

La posibilidad de bloquear el SRAA en el inicio de su cascada, no sólo por la angiotensina o la aldosterona, sino también por la renina, ha sido objeto de intensas investigaciones en los últimos años. Recientemente se ha sintetizado un inhibidor oral de la renina, aliskiren, que en investigación en animales y en ensayos clínicos en fase II ha tenido un potente efecto hipotensor, así como de disminución de la albuminuria, lo que lo convierte en una potencial herramienta terapéutica para los diabéticos hipertensos con mayor o menor grado de afección renal^{9,23}. Como en el caso de los fármacos antialdosterónicos, se necesitan estudios amplios que combinen los diferentes fármacos que actúan a través del SRAA.

OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

Además del bloqueo del SRAA, indicación absoluta de tratamiento en estos pacientes, es habitual que tengamos que asociar otros fármacos para obtener los «ambiciosos» objetivos de PA deseados (< 130/80 o < 125/75 mmHg si la proteinuria > 1 g/24 h), difíciles de conseguir incluso con terapia múltiple. Los demás grupos farmacológicos disponibles, debido a su acción antihipertensiva, también proporcionan cierto grado de nefroprotección en relación directa con el control de las cifras tensionales, ya que no se ha demostrado

que ejerzan una acción beneficiosa independiente. La elección de diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueadores beta o alfa deberá basarse en las enfermedades asociadas, la presencia de cardiopatía isquémica y los antecedentes de insuficiencia cardíaca y arteriopatía periférica⁵⁻⁷. Los antagonistas del calcio y los bloqueadores alfa poseen un mejor perfil metabólico, pero en algunos ensayos clínicos se han asociado con un mayor desarrollo de insuficiencia cardíaca, como es el caso del amlodipino en el estudio IDNT¹⁶. Cuando se administre un diurético como terapia complementaria se preferirá uno «de asa» si hay insuficiencia renal²⁴. En los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca, la presencia de insuficiencia renal es un marcador independiente de peor pronóstico, y en estos casos es aún más necesario adoptar las medidas terapéuticas que aseguren una mayor nefroprotección²⁵. La medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en estos pacientes, con lesión de órgano diana, y muy frecuentemente con patrón *no-dipper*, permite en muchas ocasiones optimizar el tratamiento para lograr un mejor control²⁶.

Por tanto, la decisión de qué fármacos asociar con los IECA y/o los ARA-II cuando éstos son insuficientes para lograr el control adecuado dependerá de las características de cada paciente (riesgo global, manifestaciones clínicas cardiovasculares, comorbilidades), esperando el descenso correspondiente de las cifras de presión arterial pero no una prevención o una disminución de la albuminuria o proteinuria más allá de la derivada del mejor control tensional. Como hemos comentado previamente, en el estudio BENEDICT, la adición de verapamilo al tratamiento con trandolapril no se acompañó de un mayor efecto nefroprotector¹³.

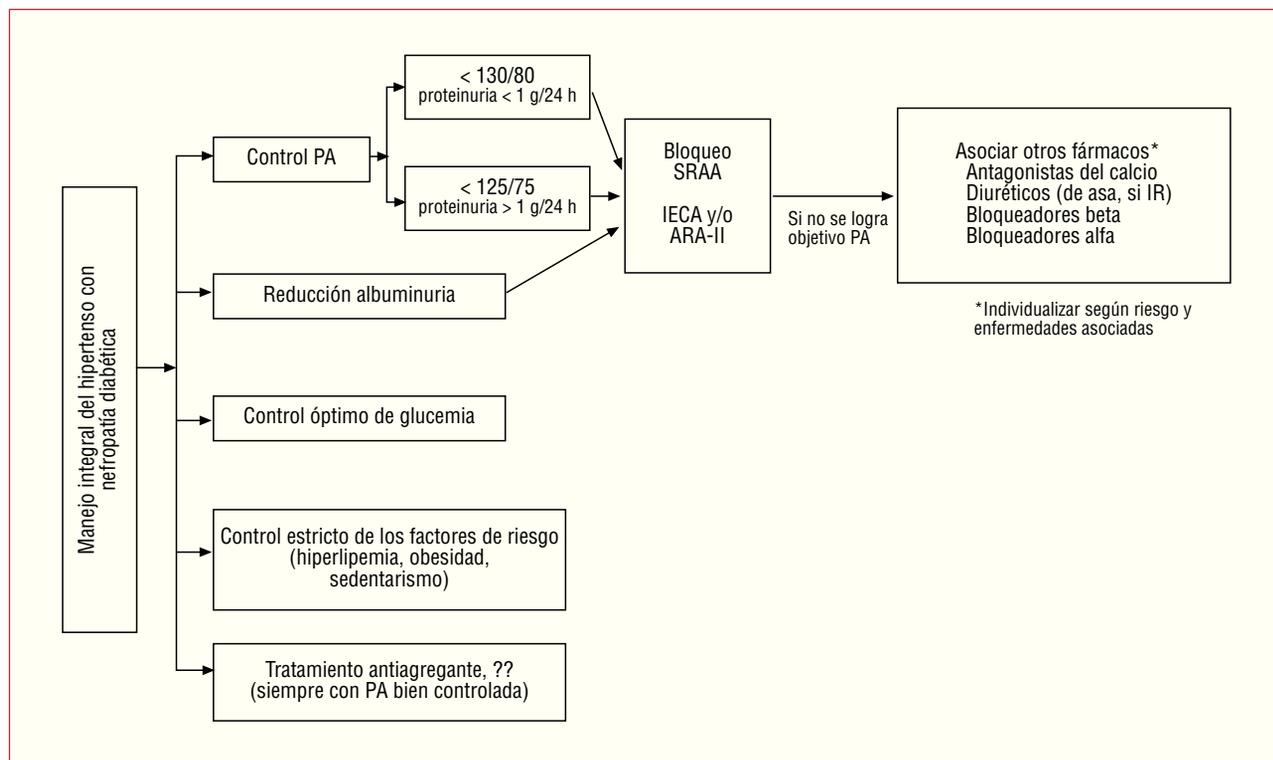


Fig. 9. Algoritmo de tratamiento del enfermo hipertenso con nefropatía diabética. Control de la presión arterial con IECA y/o ARA-II hasta objetivo según proteinuria (si es necesario añadir otros hipotensores). Se debe, además, optimizar control de glucemia y tener un estricto control de todos los factores de riesgo cardiovascular. PA: presión arterial; IR: insuficiencia renal.

OTROS TRATAMIENTOS

El paciente hipertenso diabético con nefropatía es, por definición, un paciente de alto riesgo cardiovascular, en el que nos debemos plantear un tratamiento agresivo de los factores de riesgo. El objetivo lipídico está establecido en alcanzar un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl, por lo que la inmensa mayoría deberá recibir una estatina. A pesar de las dudas sobre la terapia antiagregante como medida preventiva en los diabéticos que no han presentado ningún evento cardiovascular, en estos casos de alto riesgo parece que sí está justificada, siempre que las cifras tensionales estén controladas. Debe insistirse en las medidas relacionadas con los cambios en el estilo de vida en los pacientes que tengan sobrepeso u obesidad, que hagan una vida sedentaria, una dieta inadecuada o que fumen. Y, por último, pero quizá lo más importante en estos pacientes, es un óptimo control de la glucemia²⁷.

CONCLUSIONES (fig. 9)

En todo paciente diabético con HTA, la estrategia terapéutica antihipertensiva estará presidida por el bloqueo del SRAA, independientemente del grado de afectación renal. Tanto los IECA como los ARA-II han

demostrado prevenir la aparición de microalbuminuria y conseguir que disminuya la EUA cuando ya ha aparecido.

El objetivo de PA a alcanzar es < 130/80 mmHg, o < 125/75 mmHg si la proteinuria es > 1 g/24 h, lo que difícilmente se consigue con IECA, ARA-II o con bloqueo dual del SRAA, por lo que se deberán asociar otros fármacos antihipertensivos, escalonadamente, indicados según las características clínicas y de riesgo de cada paciente.

Todos los pacientes diabéticos hipertensos, con cualquier grado de afectación renal, se consideran de alto riesgo cardiovascular, por lo que la estrategia antihipertensiva debe complementarse con todas las medidas generales y farmacológicas necesarias para disminuir el riesgo.

Es imprescindible un óptimo control de la glucemia para disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares, y para favorecer el control tensional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parving HH, Osterby R, Ritz E. Diabetic nephropathy. En: Brenner BM, editor. The Kidney. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1731-73.
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006;29 Suppl 1:4-42.

3. González-Juanatey JR, Mazón Ramos P, Allut Vidal G, Pérez Llamas M, Blanco Rodríguez R, Pastor Benavent MC, et al. Control of vascular and renal risk factors in diabetic patients: results of the Babanza Diabetes Educational Programme. *Eur J Gen Pract.* 2004;10:109.
4. Burnier M, Zanchi A. Blockade of the rennin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hypertens.* 2006;24:11-25.
5. González-Juanatey JR, Mazón Ramos P, Soria Arcos F, Barrios Alonso V, Rodríguez Radial 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.
6. Chobanian AV, Bakris GL Black HR, Cushman WC, Green LE, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560-72.
7. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
8. Sato A, Hayashi K, Naruse S, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension.* 2003;41:64-8.
9. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now and where are we going? *J Hypertens.* 2006;24:243-56.
10. Hommel E, Parving H-H, Mathiesen E, Edsberg B, Damkjaer Nielsen M, Giese J. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *BMJ.* 1986;293:467-70.
11. Bjorck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ.* 1986;293:471-4.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-62.
13. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Petrov-Iliev I, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.
14. Sengul AM, Altuntas Y, Kurklu A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71:210-9.
15. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H, et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
16. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Amer P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-8.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
18. Lozano JV, Llisterri JR, Aznar J, Redón J, Spanish Working Group. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 1:85-9.
19. González-Juanatey JR, Alegría E, Zamorano JL, Bertomeu V, Velasco O, Parrondo I, et al. Microalbuminuria y enfermedad cardiovascular: control de presión arterial y microalbuminuria tras 1 año de tratamiento con irbesartan: Estudio KORAL-CARDIO. *Rev Esp Cardiol* 2005;58 Supl 1:178.
20. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004; 351:1952-61.
21. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. 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.
22. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care.* 2003; 26:2268-74.
23. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension.* 2005;46:569-76.
24. Deferrari G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari E. Optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease: antihypertensive treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:S6-S11.
25. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:99-108.
26. Kuriyama S, Otsuka Y, Iida R, Sakai O, Matsumoto K, Tokudome G, Hosoya T. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases: effect of intensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med.* 2005;44:1239-46.
27. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.