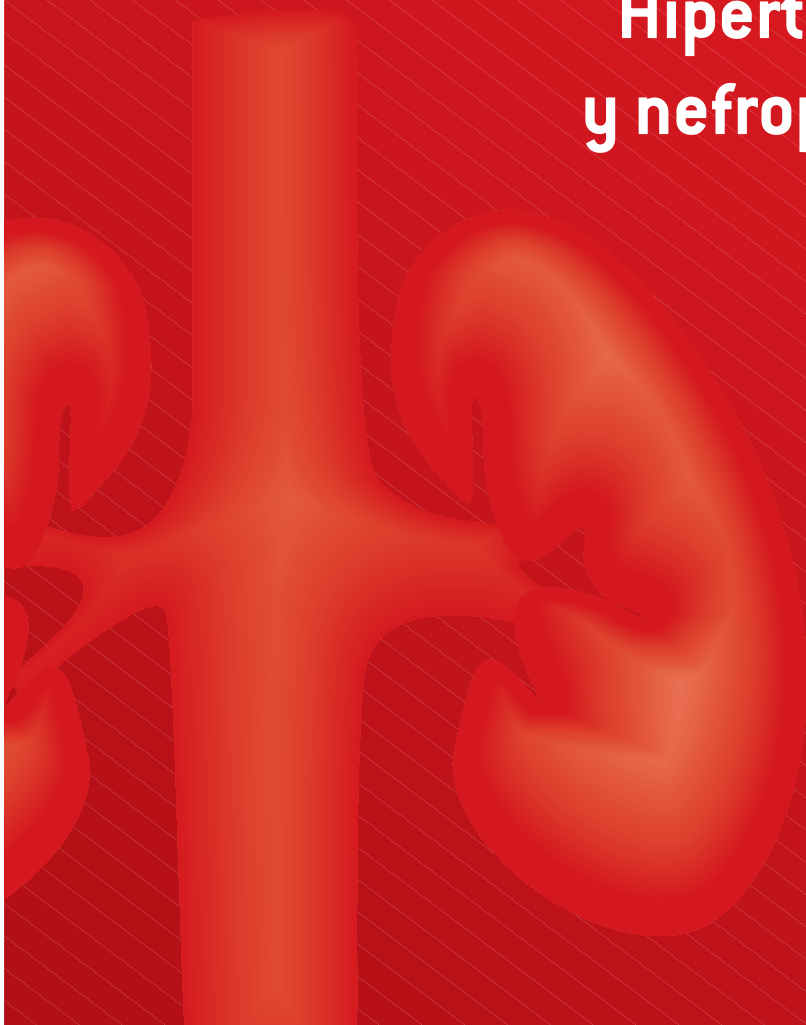
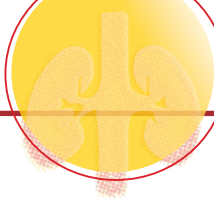


Hipertensión arterial y nefropatía diabética





Moderador

Dr. Martínez Castelao, la hipertensión arterial es un factor de riesgo clave para la aparición de nefropatía diabética. ¿Cuáles son los objetivos tensionales del tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético, según las recomendaciones de los documentos de consenso de las sociedades científicas? ¿En qué han basado las sociedades científicas estas recomendaciones?

Dr. Martínez Castelao

El Documento de Consenso sobre pautas de Detección y Tratamiento de la Nefropatía Diabética en España, auspiciado por las Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Medicina Familiar y Comunitaria y Nefrología, estableció unas normas de actuación, que fueron publicadas en las revistas oficiales de las cuatro sociedades en 1997¹. En estas normas, se reflejaban los objetivos en el manejo de la hipertensión arterial (HTA), recomendándose que, en la fase de microalbuminuria (MAu), la presión arterial (PA) a alcanzar en el diabético tipo 2 fuera inferior a 130/85 mmHg, debiéndose intentar una reducción en la excreción urinaria de albúmina (EUA) del 50%.

En el citado documento, se considera que el tratamiento de primera elección en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un IECA (evidencia de nivel A)², controlando adecuadamente la creatinina y el potasio entre los días 7 y 15 tras iniciar dicho tratamiento.

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la evidencias aportadas por los estudios RENAAL (con losartán) e IDNT (con irbesartán) señalaban claramente la indicación de un ARA II en el primer eslabón de tratamiento del diabético tipo 2 con HTA. Así se recogieron estas evidencias en la actualización del Documento de Consenso en 2002³. En la (**tabla 2-1**) reflejamos las normas del Documento de Consenso 2002 en cuanto a las cifras aconsejadas de PA en el paciente diabético 1 y 2, así como los consejos en cuanto a prevención del riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Los documentos posteriores de la ADA, SEH y SEC, así como del *Joint National Committee 7th*, han recogido las evidencias que se han ido generando en los últimos años, estableciendo los nuevos objetivos de PA, así como las recomendaciones de manejo de fármacos antihipertensivos en estos pacientes^{4,5}. Actualmente, todas coinciden en recomendar para el diabético sin insuficiencia renal una PA igual o inferior a 130/80 mmHg cuando no existe insuficiencia renal, e igual o inferior a 120/75 mmHg cuando existe insuficiencia renal o Pu igual o superior a 1 g/día⁶.

Moderador

Dr. Martínez-Castelao, ¿cuáles serían los principales mecanismos por los que la hipertensión arterial induciría la aparición o progresión de una nefropatía diabética?



TABLA 2-1 • Medidas de protección renal y cardiovascular en la nefropatía diabética

OBJETIVOS
Control estricto de la presión arterial (<130/80 mmHg) y con Pu >1 g/24 horas puede ser más útil un nivel <125/75 mmHg
Reducir la Pu (<1 g/24 horas)
Control de la glucemia (HbA _{1c} ≤7%)
Cese del hábito tabáquico
Control de la dislipemia (LDL-colesterol <100 mg/dl, HDL-colesterol >45 mg/dl)
Antiagregación plaquetaria
TERAPÉUTICA
MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS
Dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (<6 g/día)
Control del exceso de peso
Restricción de proteínas en casos de insuficiencia renal moderada y avanzada
Ejercicio físico (al menos pasear 45-60 minutos 4-5 días por semana)
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS
Primer escalón:
IECA (de preferencia en diabetes tipo 1) o ARA II (de preferencia en diabetes tipo 2). Uso alternativo si intolerancia.
Controlar creatinina y potasio séricos 1-2 semanas después de su instauración.
Segundo escalón:
Diuréticos tiazídicos (12,5-25 mg/24 h).
En insuficiencia renal moderada-avanzada, diurético de asa.
Tercer escalón:
Antagonistas del calcio, o betabloqueantes, o alfabloqueantes.
Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos: primera elección en caso de contraindicación de IECA y ARA II (verapamil y diltiazem tienen mayor capacidad antiproteinúrica que las dihidropiridinas. Debe tenerse la precaución de evitar su uso en combinación con betabloqueantes). Los betabloqueantes estarán especialmente indicados en cardiopatía isquémica.
Cuarto escalón:
Antagonistas del calcio, o alfabloqueantes, o betabloqueantes si no se han usado antes.
Otras alternativas: agentes de acción central (moxonidina).

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II.



Dr. Martínez Castelao

La HTA es más frecuente en el paciente diabético, aproximadamente el doble, que en la población no diabética (33% *versus* 15%). HTA y diabetes comparten factores de riesgo vascular parecidos, como son la obesidad y la resistencia a la insulina.

Se ha acumulado suficiente evidencia sobre el papel que la HTA ejerce sobre las complicaciones micro y macrovasculares en el enfermo con diabetes, a nivel de retina, riñón, sistema nervioso y cardiovascular. La enfermedad de las arterias coronarias es quince veces más frecuente en el diabético hipertenso que en el no hipertenso, y también quince veces más frecuente en el diabético con nefropatía diabética. La enfermedad cerebrovascular es 2 a 6 veces más frecuente en el diabético hipertenso que en el no hipertenso. Igualmente sucede con la enfermedad vascular periférica. En la DM1, la HTA suele ser una manifestación posterior al desarrollo de la MAu y su aparición es un signo clínico de mal pronóstico, en cuanto que es un marcador de la evolución hacia la nefropatía diabética. Una vez aparecida la MAu, HTA e incremento de la Pu parecen íntimamente relacionados, tanto en la DM1 como en la DM2. La HTA es un factor de predicción de progresión de la nefropatía en la DM1, de tal manera que la reducción de la PA disminuye la MAu. La velocidad de descenso del filtrado glomerular

puede reducirse en un 50-60%, pero no detenerse. En las fases avanzadas de la nefropatía, más del 50% de pacientes con DM1 desarrollan HTA, habiéndose descrito una correlación positiva entre la HTA sistólica y la velocidad de deterioro de la función renal. Pero también la HTA diastólica es un factor de progresión de la nefropatía, hecho mejor constatado en la DM2. Schrier et al han demostrado, en el estudio ABPCT (*Appropriate Blood Pressure Control Trial*), que el descenso de la PA diastólica puede frenar la evolución de la nefropatía diabética en pacientes con DM2.

Los datos del estudio UKPDS⁷, realizado en 1998, mostraron cómo el control de la PA entonces llamado "estricto" (145/82 mmHg), frente a un control "menos estricto" (154/87 mmHg), redujo el riesgo relativo de muerte relacionada con la DM en un 32%, el de ictus en un 44%, y en un 37% todos los de complicaciones "microvasculares".

El factor genético juega un papel importante en el desarrollo de HTA y nefropatía. El antecedente familiar de HTA es un factor de predicción. Este hecho podría señalar una susceptibilidad renal a la HTA genéticamente determinada. Las alteraciones de la bomba sodio-litio juegan un papel fundamental en la regulación del pH intracelular y del volumen celular, así como varios factores de crecimiento, incluyendo la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina-I –IGF I–. El aumento de actividad de la bomba incrementa la reabsorción tubular de sodio, contribuyendo a la hipertrofia tubular, la

expansión de volumen y la hipertensión arterial. Ese incremento en la actividad de la bomba causa hiperplasia de las células endoteliales, estrechamiento del diámetro intraluminal de las arteriolas e incremento de las resistencias periféricas. La alteración en el funcionamiento de la bomba sodio-litio puede contribuir a la aparición de hipertrofia cardíaca.

En la DM2, la HTA puede preceder al diagnóstico de la nefropatía diabética e incluso al diagnóstico de DM. No es infrecuente detectar la diabetes al estudiar al paciente añoso. Por ello, puede decirse que prácticamente el 100% de los pacientes diabéticos tipo 2 presentan HTA. Es importante remarcar que en la DM2 hemos de descartar otras causas de HTA, no directamente ligadas a la diabetes. En los últimos años se ha descrito la asociación de anomalías metabólicas y factores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, HTA), dentro de lo que denominamos síndrome metabólico o, más modernamente, "enfermedad cardiometabólica generalizada". Probablemente, la resistencia a la insulina es un factor determinado genéticamente, ligado al desarrollo de HTA, arteriosclerosis y episodios cardiovasculares.

Recientemente, se ha comprobado que existe correlación entre el aumento de presión intraglomerular y el metabolismo alterado de la glucosa en la enfermedad renal diabética⁸. Los estímulos hemodinámicos y metabólicos participan en el desarrollo y progresión de la nefropatía en el diabé-

tico y los mecanismos moleculares que se activan por la hiperglucemia están relacionados también con la hiperpresión intraglomerular. El modelo experimental de nefropatía diabética conocido hasta la actualidad se ha basado en alteraciones metabólicas y los hallazgos se han intentado trasladar a la clínica. Es bien conocido que las patologías que provocan hiperpresión intraglomerular crean las condiciones necesarias para producir daño glomerular a través de estímulos mecánicos, que llevan a la esclerosis glomerular. La hipótesis de Gnudi et al⁸ implica a tres actores en este proceso: la hiperglucemia, el aumento de estrés mecánico y la angiotensina II. Los tres factores, actuando conjuntamente, provocarían un incremento en la producción de GLUT-1 (transportador-1 de la glucosa), una proteína, presente en las células mesangiales. Su sobreexpresión induciría un aumento de la captación celular de glucosa y proliferación mesangial. Los autores han comprobado que un aumento de presión intraglomerular en la diabetes se asocia a una elongación celular del 10%, mientras que sólo es del 4% en glomérulos sometidos a una presión normal. El GLUT-1 estaría regulado "al alza" en los glomérulos expuestos a hiperpresión, induciendo alteraciones fenotípicas celulares. Se produciría así un aumento en la captación celular de glucosa. A través de ese incremento, se estimularía la producción de PKC (proteincinasa C), radicales libres de oxígeno, MAPK (activación de proteína mitogénica p-38)



y activación de las vías de producción de hexosaminas y polioles. Todos estos factores actuarían produciendo un incremento de la actividad del factor de crecimiento transformante beta y, a partir de este hecho, aumentando la proliferación mesangial, clave en el proceso de esclerosis glomerular. Creemos que ésta es una hipótesis de trabajo muy atractiva, que plantea nuevas estrategias en las dianas terapéuticas de la nefropatía diabética y no diabética.

Lesiones similares a las encontradas en la nefropatía diabética humana pueden inducirse en el ratón diabético genéticamente deficiente en la sintasa del óxido nítrico, enzima clave en la producción de óxido nítrico, responsable de efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, antitrombóticos y antiproliferativos. En el ratón deficiente en esta enzima, se han inducido lesiones estructurales similares a las de la nefropatía diabética humana, que producen Pu y disminución de filtrado glomerular⁹. En este modelo experimental, se plantea que la disfunción endotelial es el “eslabón perdido” o el factor clave para explicar de forma global lo que acontece en la nefropatía diabética humana. La ausencia de eNOS en el ratón al que se induce experimentalmente DM1 o DM2 provoca la ausencia de NO, lo que induce un exceso de efecto del factor vascular derivado del endotelio (VEDGF). Dicho exceso de VEDGF se traduce en proliferación endotelial, que estimula la quimiotaxis de los macrófagos y activa la célula estriada vascular, provocado un com-

plejo de lesiones (engrosamiento de membrana basal glomerular, nódulos mesangiales, lesiones vasculares y microaneurismas), en todo similar a la nefropatía diabética en la clínica. Así pues, la disfunción endotelial sería la pieza clave en la producción y mantenimiento de las lesiones en la nefropatía diabética. De esta forma, la disfunción endotelial se convierte en una diana terapéutica de primera magnitud.

Moderador

El significado de la MAu ha sido un tema ampliamente discutido. En su opinión, Dr. Martínez Castelao, la MAu, ¿es causa o efecto de la nefropatía diabética?

Dr. Martínez Castelao

El concepto de MAu fue consensuado en 1985 para uniformizar la disparidad de criterios relativos a la eliminación de proteínas por la orina de pacientes diabéticos. La mal llamada “microalbuminuria” (pequeñas cantidades de albúmina y otras proteínas excretadas por la orina) traduce una primera señal de alarma sobre la existencia de disfunción endotelial. Y esa primera señal de alarma la lanza un órgano muy vascularizado, como es el riñón. Cuando el riñón lanza esta señal nos está diciendo que “aquí pasa algo”.

La naturaleza de la albúmina en la orina es muy compleja. Cuando medimos las concentraciones

urinarias de albúmina por métodos habituales, medimos la albúmina intacta, inmunorreactiva. Pero existen otros péptidos y fracciones de albúmina intacta no medibles por los métodos habituales, o péptidos “no inmunorreactivos”. Por ello, hoy día existen técnicas nuevas, derivadas de HPLC, que son capaces de detectar los péptidos inmuno y no inmunorreactivos. Estas técnicas pueden cuantificar cantidades mínimas de albúmina y reducir así los falsos negativos, favoreciendo la detección muy precoz en pacientes con riesgo elevado de padecer nefropatía diabética¹⁰.

Diversos estudios (PREVEND, HUNT, EPIC, MONICA) nos han mostrado a lo largo de los últimos años que esa señal está en relación con el riesgo cardiovascular y que los pacientes que presentan MAu tienen un mayor riesgo de presentar episodios cardiovasculares, incluida la mortalidad. Pero además, la existencia de MAu puede representar que la barrera de la filtración glomerular al paso de proteínas se está alterando, de manera que puede permitir el paso de moléculas de mayor peso, como la albúmina y otras proteínas. Por tanto, la excreción aumentada de proteínas por la orina puede ser el resultado de daño glomerular o de la capacidad reabsortiva del túbulo proximal. El problema importante es que el aumento de la permeabilidad y el tráfico de proteínas a través del mesangio puede resultar nefrotóxico –la Pu es nefrotóxica– y que esa sobrecarga de albúmina puede dañar el túbulo proximal, estimulando fenó-

menos inflamatorios y conduciendo a la pérdida de función renal¹¹.

Existe una variabilidad importante, incluso en individuos jóvenes, en la eliminación urinaria de albúmina. Dicha variabilidad puede estar genéticamente determinada o influenciada por factores diversos durante el embarazo. En cualquier caso, existe consenso actualmente en que, una vez detectada la MAu, las pautas de reducción de la misma deben ser más agresivas de lo considerado hasta fechas recientes.

La valoración de la MAu como elemento predictor de la progresión de la nefropatía hacia la Pu ha sido motivo de debate durante los últimos años, con numerosas disensiones respecto a los criterios de progresión. Estudios amplios en pacientes con DM1 han mostrado que concentraciones por encima del rango normal en la EUA aumentan el riesgo de progresión a nefropatía establecida en los cuatro años siguientes¹¹.

En la actualidad, existe gran controversia respecto a si debe instaurarse tratamiento precoz con IECA o ARA II cuando el paciente diabético está hipertenso pero aún no ha desarrollado MAu. Algunos estudios, como el MDRD, han demostrado que reducir la PA media por debajo de 92 mmHg retrasa la caída del filtrado glomerular, lo que no han podido demostrar otros estudios, como AASK, ABD o REIN-2. La reducción de la PA y el tratamiento con IECA producen un efecto antimicroalbuminúrico



independiente y aditivo. El impacto del control de la PA sobre el desarrollo de MAu traduce la vulnerabilidad del riñón diabético ante la agresión de la PA elevada. Por ello, resulta fundamental reducir la PA para mejorar la presión intraglomerular y prevenir el daño glomerular. Dicho beneficio hemodinámico se observa particularmente cuando la PA no se controla de forma eficiente.

El beneficio del tratamiento con IECA ha sido analizado en un metaanálisis de 16 estudios incluyendo 7.603 pacientes, diabéticos, hipertensos y normoalbuminúricos, que ha demostrado una reducción del 42% de riesgo de desarrollar MAu. Por ello, se postula que los IECA son necesarios en pacientes hipertensos con diabetes. Probablemente, los estudios en marcha con ARA II ofrecerán resultados similares.

En este sentido, un reciente estudio ha señalado la importancia del impacto del control de la PA y de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina II en prevención primaria. El estudio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetic Complications Trial*)¹² ha incluido 1.204 pacientes con DM2, hipertensos y normoalbuminúricos, que fueron seguidos durante 3,8 años bajo tratamiento con trandolapril, verapamil o la combinación de ambos. En los pacientes con PA por encima de la media, el trandolapril redujo significativamente el riesgo de desarrollar MAu a los mismos niveles observados en los pacientes que tenían valores de PA por debajo de la media, también

tratados con trandolapril. Ello no sucedió en los pacientes tratados con verapamil. Por tanto, parece probado que, en pacientes con DM2, hipertensos y normoalbuminúricos, el tratamiento con IECA es efectivo en la prevención del desarrollo de MAu.

Moderador

¿Cuál es actualmente el esquema terapéutico del tratamiento de la hipertensión arterial en el diabético?

Dr. Martínez Castelao

Las nuevas guías de la ESH y de la ESC, publicadas en 2007⁶, aconsejan que, además de utilizar asociaciones de fármacos, como se había postulado en los guías de 2003, cualquier tipo o clase de antihipertensivo puede ser útil en el control de la PA de la población hipertensa y también del diabético. Y ello para lograr los objetivos terapéuticos de PA anteriormente señalados.

La HTA sistólica aislada, definida como la PA sistólica superior a 140 mmHg, con PA diastólica inferior a 90 mmHg, es frecuente en el paciente con DM2. En estos pacientes, el objetivo es reducir la PA sistólica a menos de 160 mmHg cuando la PA sistólica inicial es superior a 180 mmHg, y disminuir la PA sistólica en 20 mmHg cuando la PA sistólica de partida está entre 160-179 mmHg. En las fases más avanzadas de la nefropatía dia-

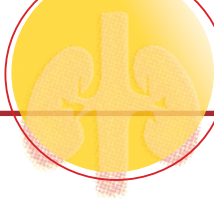
bética, cuando el paciente presenta ya insuficiencia renal avanzada, el manejo de la PA se hace cada vez más difícil, por lo que es necesaria la asociación de varios fármacos antihipertensivos, además de todas las normas higiénico-dietéticas, de estilo de vida y de atención a los problemas específicos de la protección cardiovascular y el tratamiento sintomático de la insuficiencia renal (hipolipemiantes, quelantes del fósforo, tratamiento de la anemia asociada, etc.). En estas fases es imprescindible el control coordinado por todos aquellos profesionales implicados en el manejo del paciente diabético.

Es importante señalar que los beneficios conseguidos, tanto en el estudio RENAAL con losartán, como en el IDNT con irbesartán, fueron independientes del grado de control de la PA, similar en los grupos de tratamiento *versus* placebo (grupos que no incluían IECA o ARA II y sí tratamiento concomitante para intentar un control adecuado de PA). Ambos estudios plantean que la inhibición del sistema RAA en diabéticos tipo 2 con dosis máximas de antagonistas de la AII, al igual que se ha demostrado con los IECA, confieren un efecto renoprotector en diabéticos con nefropatía establecida. Si nos fijamos en las cifras de PA al finalizar los estudios citados, están lejos de las consideradas como óptimas para el control de la PA en los pacientes diabéticos. En otras palabras, como señalan Ruilope y Esmatjes¹³ en su editorial sobre protección renal en

la DM2, el beneficio obtenido con el bloqueo del SRAA se produjo en presencia de un control insuficiente de la PA.

En el estudio RENAAL, el efecto beneficioso del bloqueo de la angiotensina se obtuvo en el grupo tratado con losartán en asociación con un calcio-antagonista en el 90% de los pacientes, así como de otros fármacos antihipertensivos, como diuréticos, alfabloqueantes u otros. El promedio de fármacos antihipertensivos en el estudio RENAAL fue de 3,4 por paciente. En el estudio IDNT, el promedio de fármacos antihipertensivos fue de 2,8. Es evidente que los pacientes diabéticos con nefropatía diabética asociada requieren varios fármacos para intentar el control de su PA.

El estudio STAR ha señalado que pacientes con HTA y criterios de síndrome metabólico son más susceptibles de desarrollar DM2 *de novo* cuando reciben tratamiento con una asociación losartán-hidroclorotiazida, en comparación con los tratados con la asociación trandolapril-verapamil. Este hecho se había señalado en otros trabajos, en pacientes que recibían atenolol, hidroclorotiazida o clortalidona para el tratamiento de su HTA. Así, las nuevas guías hacen una llamada de atención sobre la necesidad de vigilar el metabolismo glucídico en los pacientes que reciben tratamiento con betabloqueantes y/o hidroclorotiazida a dosis normales.



Moderador

Como sabe, se ha hablado mucho del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina. ¿Cuál es el papel que este tipo de tratamiento podría tener en los pacientes diabéticos con hipertensión?

Dr. Martínez Castelao

Disponemos recientemente de algunas evidencias que indican que el doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser más eficaz que el bloqueo simple, con un IECA o con un ARA II, en cuanto a mayor efectividad antihipertensiva y mayor renoprotección. Jacobsen et al mostraron, en un estudio aleatorizado, cruzado y comparativo, que la adición de 300 mg/día de irbesartán al tratamiento previo con un IECA (captopril, enalapril o lisinopril), en 21 pacientes con DM1, HTA y MAu, disminuyó la PA sistólica en 8 mmHg y la PA diastólica en 5 mmHg, manteniendo sin cambios el FG y con incremento moderado de K (de 4,3 a 4,6 mmol/l). Paralelamente, se comprobó una reducción de la MAu del 37%.

Mogensen et al, en el estudio CALM, han analizado en un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 199 pacientes de 30 a 75 años, con DM tipo 2, HTA y MAu, los efectos de la combinación de candesartán (16 mg/día) con lisinopril (20 mg/día). El candesartán y el lisinopril, por separado, disminuyeron significativamente la PA y el cociente albúmina/creatinina en orina. Sin embargo, la combinación de ambos fárma-

cos fue más eficaz que el tratamiento aislado con cualquiera de ellos, en cuanto al control de la PA (disminución media de PA diastólica de 16,3 mmHg bajo tratamiento combinado; de 10,4 mmHg con candesartán; y de 10,5 mmHg con lisinopril) y a la reducción de la MAu (disminución del cociente albúmina/creatinina en orina del 50% con la combinación, del 24% con candesartán y del 39% con lisinopril).

Sin embargo, el trabajo que más información aporta es el estudio ONTARGET¹⁴, recientemente publicado. El estudio HOPE nos enseñó que la angiotensina II tiene un destacado papel en la progresión de la aterosclerosis y que el uso de un IECA es beneficioso en una amplia gama de pacientes con riesgo cardiovascular elevado. El tratamiento con ramipril redujo el riesgo de infarto de miocardio, ictus, muerte CV y complicaciones relacionadas con la diabetes, comprobando un efecto beneficioso del tratamiento con IECA más allá de la simple reducción de la PA. Después de la publicación del estudio HOPE, quedaron algunas cuestiones pendientes sobre los beneficios cardiovasculares de las distintas vías de bloqueo del SRAA:

- ¿Los distintos mecanismos de los ARA y los IECA se traducen en efectos clínicos distintos?
- ¿Qué ARA II podría igualar los beneficios cardiovasculares observados en el estudio HOPE en la reducción de morbimortalidad cardiovascular?

A estas cuestiones intenta responder el estudio ONTARGET, comparando la eficacia de telmisartán frente a ramipril en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. Se plantea una hipótesis de “no inferioridad”, incluyéndose pacientes mayores de 55 años y con riesgo elevado de desarrollar un episodio de enfermedad cardiovascular, con antecedentes de arteriopatía coronaria, arteriopatía oclusiva periférica, episodio cerebrovascular o diabetes con afectación de los órganos diana. De los 23.400 pacientes incluidos, 7.800 recibieron tratamiento con telmisartán titulado hasta 80 mg/día, 7.800 con ramipril hasta 10 mg/día, y 7.800 con ambos tratamientos, además de otros tratamientos antihipertensivos para adecuar la PA. 6.000 pacientes que mostraron intolerancia al IECA fueron aleatorizados para recibir telmisartán hasta 80 mg/día o placebo (estudio TRASCEND), desconociéndose los resultados en la actualidad. Las características basales de los pacientes eran similares en los tres grupos y el porcentaje de pacientes diabéticos incluido fue muy importante, entre el 36,7 y el 38% de todos los pacientes de cada grupo. Se comprobó un descenso significativo de la PA sistólica y diastólica en los tres grupos, si bien el descenso fue más marcado en el grupo de terapia combinada. Pero, paralelamente, los efectos adversos también fueron más importantes en el grupo de terapia combinada: más hipotensión arterial (RR *odds ratio*: 2,75), deterioro de la función renal (RR

odds ratio: 1,58), así como la discontinuación de tratamiento en el grupo de terapia combinada (RR *odds ratio*: 1,2). El telmisartán, a dosis de 80 mg/día, mostró ser tan eficaz como el ramipril a dosis de 10 mg en la reducción de morbimortalidad, sin diferencias significativas entre grupos. En resumen, la combinación telmisartán-ramipril no aportó beneficios clínicos adicionales a la monoterapia, aunque sí redujo más las cifras de PA. Sin embargo, los efectos adversos fueron más frecuentes con la combinación, especialmente la hipotensión arterial, el deterioro de la función renal y el abandono de tratamiento por cualquier causa.

Aunque hemos de esperar a la publicación del estudio TRASCEND, así como al subanálisis de los pacientes diabéticos en el estudio ONTARGET, estos resultados iniciales nos han de conducir a ser muy cautos a la hora de indicar el doble bloqueo IECA/ARA II en el paciente diabético, que probablemente deberá reservarse a los casos de Pu importante o severa más que a la HTA de difícil control, en la que podemos asociar varios fármacos, a dosis más reducidas o controladas, que eviten los efectos adversos, tan frecuentes en este tipo de pacientes.

Ello es especialmente importante cuando existe un FG por debajo de 60 ml/min, es decir, insuficiencia renal en estadios 3 o 4 K/DOQI. Igualmente, habremos de ser muy cautos en los pacientes ancianos, teniendo sumo cuidado de estimar el FG mediante



fórmulas (Cockroft, MDRD), para evitar las secuelas de los IECA y los ARA II en casos de insuficiencia renal oculta o no diagnosticada, por la posibilidad de que exista una nefropatía isquémica que haya pasado desapercibida.

Moderador

En esta línea de asegurar al máximo el bloqueo del sistema renina-angiotensina, también se ha hablado de combatir farmacológicamente el fenómeno del escape de aldosterona. ¿Qué puede decirnos al respecto?

Dr. Martínez Castelao

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) constituye una estrategia fundamental en el tratamiento de múltiples patologías ligadas a los efectos deletéreos de angiotensina II, que incluyen la HTA, la insuficiencia cardiaca, la Pu y las nefropatías que conducen a la insuficiencia renal, entre otras, así como una parte fundamental en la protección de órganos diana de riesgo cardiovascular, es decir, en la cardio y nefroprotección. Pero los IECA y los ARA II no suprimen de forma uniforme el SRAA. Cuando intentamos bloquear dicho sistema con un IECA, podemos dejar sin bloqueo un 70% del mismo. Si el bloqueo del receptor AT-1 de la angiotensina II se intenta establecer con un ARA II, puede quedarse sin anular un 30% del sistema. El bloqueo dual tampoco asegura

el 100% de efectividad sobre el SRAA. Los niveles plasmáticos de aldosterona continúan elevados en muchos pacientes a pesar del bloqueo del SRAA. A ese fenómeno se le denomina “escape” de la aldosterona¹⁵. Lo importante es conocer si ese escape tiene implicaciones clínicas para nuestros pacientes.

En pacientes hipertensos tratados con hidroclorotiazida, irbesartán o quinapril, Ubaid-Girioli et al¹⁶ encuentran que sólo el grupo tratado con hidroclorotiazida mostraba niveles elevados de renina plasmática, mientras que todos los grupos presentaban niveles elevados de aldosterona a las 12 semanas de tratamiento, sugiriendo que el fenómeno de escape es precoz.

Un trabajo muy reciente de Otani et al¹⁷ estudiando las concentraciones circulantes de aldosterona en células adrenocorticales humanas, muestra que la proteína morfogénica ósea 6 aumenta las concentraciones de angiotensina II, pero no la producción de aldosterona inducida por el potasio en las células adrenocorticales, sugiriendo que las variaciones en la concentración de esta proteína están implicadas en el fenómeno del escape de la aldosterona.

Finalmente, Shamkhlova et al¹⁸ han estudiado a 62 pacientes con DM2 y nefropatía establecida, tratados durante largo tiempo con IECA. Dividiendo a los pacientes en dos grupos, unos con nivel de aldosterona >50 pg/ml y otros con nivel de aldosterona <50 pg/ml. Los pacientes del primer grupo presentaban

un mayor grosor del septo interventricular, menor eliminación de potasio urinario, mayor concentración de renina plasmática y mayor frecuencia de insuficiencia renal, aunque no estadísticamente significativa. Concluyen dichos autores que, en un elevado porcentaje, la presencia de nefropatía en el paciente con DM2 es debida al bloqueo insuficiente de angiotensina II, seguramente en relación con el escape de aldosterona.

Moderador

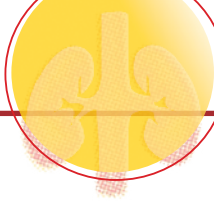
Por último, Dr. Martínez-Castelao, ¿qué podemos esperar de los nuevos fármacos hipotensores en fase de desarrollo?

Dr. Martínez Castelao

En los dos últimos años han aparecido algunos nuevos fármacos que suponen la introducción de armas más manejables en el tratamiento de la HTA y con efecto antiproteinúrico. Vamos a tratar brevemente de nuevos antialdosterónicos (eplerenona), inhibidores directos de la renina (aliskirén) y nuevos antiproteinúricos (sarpogrelato).

Numerosos estudios han mostrado el efecto beneficiosos del bloqueo de angiotensina II sobre la evolución de la PA y de la nefropatía, pero no existían estudios que separaran claramente el beneficio del bloqueo de angiotensina II de aquél potencialmente producido al bloquear la aldosterona. El bloqueo selectivo de aldosterona con

eplerenona ha demostrado reducir la Pu en pacientes diabéticos tipo 2. Murray et al¹⁹ han publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre el efecto de añadir eplerenona, a dosis fijas de 50 ó 100 mg/día, a enalapril, a dosis de 20 mg/día, valorando la disminución del cociente albúmina/creatinina en orina. De los 268 pacientes aleatorizados, 91 recibieron enalapril más placebo, 91 enalapril más eplerenona (50 mg/día) y 86 enalapril más eplerenona (100 mg/día). Finalizaron el estudio 80, 83 y 77 pacientes, respectivamente. Se permitió el tratamiento adicional con amlodipino, hasta 10 mg/día, para intentar mantener la PA por debajo de 130/80 mmHg. El tratamiento con eplerenona, tanto a dosis de 50 mg/día como de 100 mg/día, redujo significativamente el cociente albúmina/creatinina en un 41 y un 48%, respectivamente, al cabo de cuatro semanas de tratamiento, efecto que persistió hasta la finalización del mismo. El descenso de la PA fue similar en los tres grupos, no existiendo episodios de hiperkalemia mantenida de forma significativa en relación a los valores basales, aunque la dosis de 50 mg/día de eplerenona es más recomendable que la de 100 mg/día por inducir un menor riesgo de hiperkalemia. Tampoco existieron variaciones significativas del filtrado glomerular a lo largo de las doce semanas de duración del estudio. El estudio da soporte al papel de aldosterona en la inducción de Pu del diabético tipo 2.



Los inhibidores directos de la renina son un moderno grupo recientemente introducido en la farmacopea de la HTA, de los cuales el aliskirén es el primer representante. Persson et al han estudiado el efecto antihipertensivo y antiproteinúrico del aliskirén en 15 pacientes diabéticos tipo 2. Tras un lavado de la medicación previa de cuatro semanas, los pacientes recibieron aliskirén por vía oral asociado a furosemida durante 4 semanas, y fueron seguidos tras la suspensión de ambos fármacos durante 4 semanas más. Se estudió la evolución de la PA durante 24 h y el cociente albúmina/creatinina en orina. La PA sistólica descendió al cabo de siete días de tratamiento, sin reducción significativa en las semanas posteriores, y retornó a los niveles basales al cabo de 12 días tras la suspensión del aliskirén. El cociente albúmina/creatinina urinario se redujo al cabo de cuatro días de tratamiento, acentuándose dicha reducción a los 28 días del mismo y manteniéndose doce días más post-suspensión del tratamiento. En este estudio, bien es verdad que con un escaso número de pacientes diabéticos tipo 2 con MAu y de corta duración, las dosis máximas antihipertensivas recomendadas de aliskirén (300 mg/día) produjeron una reducción rápida e importante de la PAS, que no se acentuó después de cuatro semanas de tratamiento. También se produjo una disminución del cociente albúmina/creatinina urinario, demostrando el efecto antiproteinúrico del aliskirén. Sin embargo ambos efectos, antihipertensivo y anti-

proteinúrico, no fueron concordantes en el tiempo. La dosis óptima antihipertensiva en este caso pudo ser diferente de la dosis máxima antiproteinúrica.

De hecho, el mecanismo por el cual los inhibidores del SRAA alteran la filtración de las proteínas en la nefropatía diabética no está perfectamente dilucidado, estando implicada probablemente la nefrina. El bloqueo del SRAA mejora la expresión de la nefrina, pero desconocemos aún el efecto de los inhibidores de la renina, como el aliskirén, sobre aquélla. La reducción en la actividad de renina plasmática se traduce en incrementos de renina y prorrenina, que activarán el receptor de prorrenina. Pero no sabemos aún en qué medida o porcentaje aliskirén se une a renina y prorrenina, conformando cambios en su molécula. Todos estos aspectos deberán ser dilucidados con los resultados de los estudios actualmente en marcha.

Pero el estudio más importante realizado recientemente con aliskirén en pacientes diabéticos tipo 2 es el Estudio AVOID²⁰. Se trata de un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con 150 pacientes en cada brazo del estudio. Tras una fase abierta de cuatro semanas en tratamiento previo con losartán (100 mg/día), los pacientes fueron aleatorizados para mantener el tratamiento con losartán (n = 289) o añadir aliskirén (n = 287), en dosis única de 150 mg/día, más tratamiento convencional que no incluyera un IECA u otro ARA II, *versus* tratamiento convencio-

nal con losartán para mantener un adecuado control de la PA. Al cabo de cuatro semanas más, la dosis de aliskirén se titulaba a un máximo de 300 mg/día, también en dosis única, que se mantenía hasta el final del estudio (semana 24). El aliskirén redujo significativamente la EUA, valorada por el cociente albúmina/creatinina en orina matutina, en un 18% *versus* placebo (incremento del 2%). El aliskirén produjo igualmente un descenso de más del 50% del cociente albúmina/creatinina en orina respecto al valor basal en un 24,7%, frente a un 12,5% en el grupo de losartán, a igualdad de cifras de PA (135/78 mmHg en el grupo de aliskirén, *versus* 134/77 mmHg en el grupo de losartán), diferencia que se mantuvo no significativa para la PA a lo largo del estudio. Así pues, el aliskirén mostró ser capaz de producir un beneficio adicional sobre el descenso de la Pu cuando se combina con un ARA II (losartán) en pacientes diabéticos tipo 2 con HTA y nefropatía.

El mantenimiento de un bajo grado de inflamación ha sido propuesto como uno de los mecanismos implicados en la inducción y mantenimiento de la nefropatía, especialmente en el paciente diabético. Nuevos fármacos con efecto antiinflamatorio y anti-proteinúrico, como el sarpogrelato, se encuentran actualmente en desarrollo.

Cuarenta pacientes con DM2, hipertensión arterial, nefropatía y arterioesclerosis obliterante, previamente tratados con un ARA II, fueron asignados aleatoriamente para recibir sarpogrelato a razón

de 300 mg/día (n = 20, Grupo I), o aspirina 100 mg/d (n = 20, grupo II), manteniendo el tratamiento con el ARA-II. Se midieron niveles en plasma y orina de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), adiponectina y el cociente albúmina/creatinina en orina. Los pacientes del grupo I mostraron una elevación de los niveles plasmáticos de adiponectina, disminución de MCP-1 en sangre y orina y correlación positiva con la disminución del cociente albúmina/creatinina urinario. El mecanismo de acción del sarpogrelato parece ser independiente del bloqueo de angiotensina II.

La inflamación juega un papel importante en la inducción y mantenimiento de la nefropatía en el paciente diabético. La MCP-1 es una proteína clave en el reclutamiento de monocitos y macrófagos en el lugar de la inflamación. Tanto la angiotensina II como la 5-hidroxitriptamina activan la producción de MCP-1. El sarpogrelato es un inhibidor del receptor de 5-hidroxitriptamina que ha demostrado capacidad de disminuir la excreción urinaria de albúmina, así como de incrementar los niveles de adiponectina en pacientes diabéticos. La adiponectina, cuyos valores están disminuidos en el paciente diabético, protege contra el daño vascular. Se ha especulado que el mecanismo de acción del sarpogrelato para incrementar los niveles de adiponectina estriba en la disminución de MCP-1 en plasma, con la consiguiente supresión en la activación de los macrófagos. En los monocitos, la serotonina aumenta la expresión de la colesterol-

acil-transferasa a través del receptor de 5-hidroxi-triptamina, incrementando el acúmulo de ésteres del colesterol. El sarpogrelato inhibe esta vía y suprime el acúmulo intracelular de colesterol en los

monocitos. Podría ser que el efecto antiproteinúrico del sarpogrelato estuviera en relación con la inhibición del acúmulo de lípidos en los monocitos en el riñón.

Bibliografía

1. Documento de Consenso sobre Pautas de Detección y Tratamiento de la Nefropatía Diabética en España. *Nefrología* 1997; 17: 467-474.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
3. Documento de Consenso 2002 sobre detección, prevención y tratamiento de la Nefropatía Diabética en España. *Nefrología* 2002; 22: 521-530.
4. 2002 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
6. Summary of the European Society of Hypertension (ESH) & European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc Health Risk Management* 2007; 3: 783-795.
7. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 38). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
8. Gnudi L, Thomas SM, Viverti G. Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2226-2232.
9. Nakagawa T, Segal M, Broker B, Johnson RJ. A breakthrough in diabetic nephropathy: the role of endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2775-2777.
10. Caramori L, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of Urinary Albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 339-356.
11. Bover J, Frenández Llama P, Montañés R, Calero F. Albuminuria: más allá del riñón. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 20-23.
12. Ruggenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-lordache B, Remuzzi G, for the BENEDICT Study Group. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472-3481.
13. Ruilope LM, Esmatjes E. Protección renal en la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 297-298.
14. On-target investigators. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.
15. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486-492.
16. Ubaid-Girioli S, Ferreira Melo SE, Souza LA, Nogueira EA, Yugar-Toledo JC, Coca A, Moreno H Jr. Aldosterone escape with diuretic or angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 770-774.
17. Otani H, Otsuka F, Inagaki K, Suzuki J, Miyoshi T, Kano Y et al. Aldosterone breakthrough caused by chronic blockage of angiotensin II type 1 receptors in human adrenocortical cells: possible involvement of bone morphogenetic protein-6 actions. *Endocrinology* 2008; (epub ahead of print).
18. Shamkholava MSh, Trubitsyna NP, Katsaia GV, Goncharov NP, Malysheva NM, Ilín AV et al. The angiotensin II inhibition escape in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Ter Arkh* 2008; 80: 49-52.

19. Murray E, Williams GH, Wienberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *C.J. Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-951.
20. Parving HH. Aliskiren in the evolution of proteinuria in diabetes (AVOID study). *ASN Renal Week, San Francisco, november 2007.*

