



# Control de la presión arterial en la nefropatía diabética

J. Luño y S. García de Vinuesa

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La Diabetes Mellitus (DM) es un importante factor de riesgo cardiovascular (CV) y se asocia a un notable incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular incluyendo la enfermedad coronaria, como se recoge en un reciente estudio de base poblacional realizado en Finlandia (fig. 1) en el que se demuestra que el riesgo de los enfermos diabéticos, sin antecedentes previos de enfermedad coronaria de desarrollar un infarto agudo de miocardio (IAM) es similar al de los pacientes no diabéticos que sí tenían historia previa de enfermedad coronaria<sup>1</sup>.

Por otra parte, la nefropatía diabética (ND) es actualmente la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal (IRT) en los países occidentales, como se puede ver en los datos del registro americano de los EE.UU. comparativamente con los datos de Europa, que con cierto retraso va replicando la epidemia de diabetes tipo 2 de los EE.UU. y que es responsable en la actualidad del 80-90% de los nuevos casos de ND. Actualmente, la ND es responsable del 30% de los nuevos pacientes que entraron en diálisis el año pasado en nuestro hospital en Madrid y de más del 40% de los nuevos pacientes que requieren tratamiento con diálisis en EE.UU., en algunas regiones europeas sobre todo alemanas y en España en las Islas Canarias y este hecho, es debido a un aumento dramático en la incidencia de (IRT) en enfermos con DM tipo 2, en los últimos años. A comienzos de la década de los 80, según los datos del registro de la ERA-EDTA, sólo uno de cada cuatro pacientes diabéticos en diálisis era diabético tipo 2, sin embargo, esta proporción se ha invertido en la última década y actualmente, más de 75% y cerca del 90 por ciento en algunas áreas, de los diabéticos con IRT son diabéticos tipo 2<sup>2</sup>.

---

**Correspondencia:** Dr. José Luño  
Servicio de Nefrología  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Dr. Esquerdo, 46  
28007 Madrid  
E-mail: joseluno@terra.es

## FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE DM TIPO 2

El desarrollo de diabetes tipo 1 depende casi exclusivamente de la predisposición genética. Sin embargo aunque la diabetes tipo 2 también tiene un indudable componente genético fundamental su manifestación clínica puede depender de otros factores. Por lo tanto, la cuestión fundamental es: ¿Podemos prevenir el desarrollo de diabetes tipo 2 en los individuos genéticamente predispuestos?

Existen evidencias que demuestran que la dieta y el ejercicio físico pueden prevenir el desarrollo de diabetes en los sujetos predispuestos. La hipertensión arterial (HTA) y el tabaco también son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y se ha observado que los niños que tienen poco peso al nacer, son más susceptibles de desarrollar diabetes tipo 2 e HTA cuando son adultos. Una hipótesis ingeniosa propuesta por Neel<sup>3</sup> sugiere que la predisposición para desarrollar diabetes tipo 2 puede estar relacionada con la presencia de un «genotipo económico» en el pasado distante cuando nuestros predecesores tenían que vivir en un ambiente de privación. En aquella situación de privación, la supervivencia dependía del ahorro de energía, pero cuando los descendientes de aquellos individuos se exponen continuamente a un ambiente con plenitud de recursos en el estilo de vida de nuestras sociedades desarrolladas con dietas hipercalóricas e inactividad física, este genotipo puede volverse deletéreo y favorecer el desarrollo de diabetes tipo 2. De acuerdo con esta teoría está la observación de algunos animales salvajes que desarrollan diabetes bajo condiciones de comida abundante y de inactividad física en los parques zoológicos.

Recientes trabajos controlados también sugieren que el Sistema Renina Angiotensina (SRA) puede ser un factor de riesgo independiente en el desarrollo de diabetes y así su bloqueo podría reducir el riesgo para desarrollar diabetes en las personas predispuestas.

El estudio HOPE<sup>4</sup>, un estudio diseñado para analizar el posible beneficio del tratamiento con un IECA, ramipril en la prevención de riesgo CV en prevención secundaria en cerca de 10.000 pacientes

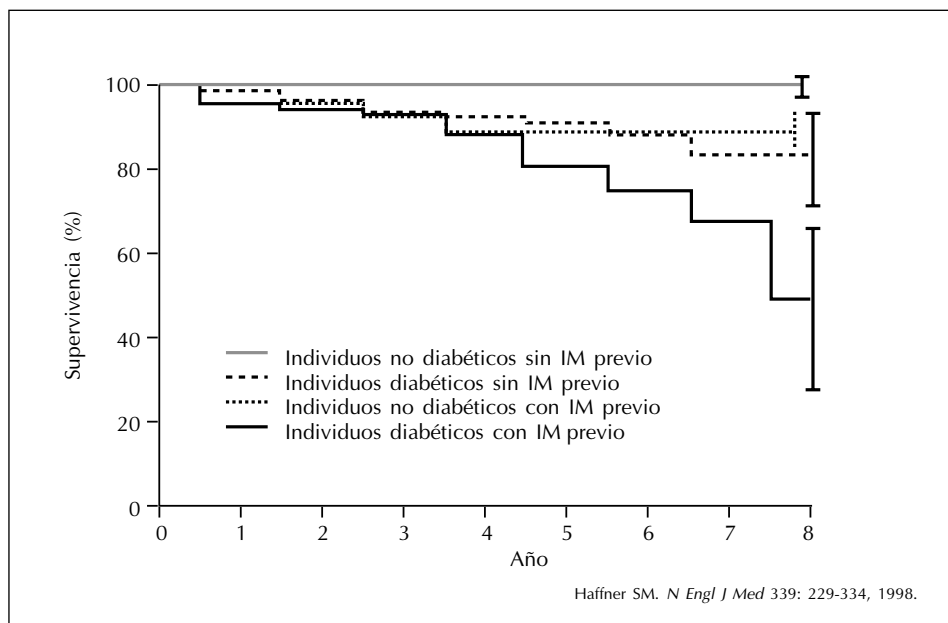


Fig. 1.—Supervivencia (mortalidad coronaria).

con enfermedad cardiovascular previa, el 38% de los cuales eran diabéticos, fue capaz de demostrar no solo un indudable beneficio CV con una reducción del riesgo CV entre un 20% para el infarto de miocardio (IAM) y un 32% para el accidente cerebrovascular, sino que también se redujo de modo significativo el riesgo de desarrollar diabetes en los sujetos que previamente no lo eran (objetivo secundario), aunque este hecho ya se había observado en otro estudio en enfermos hipertensos tratados con otro inhibidor del enzima de conversión (IECA) captopril<sup>5</sup>, la importancia de esta observación del beneficio del bloqueo del SRA en la prevención del riesgo de desarrollar diabetes, no solo en enfermos hipertensos sino también normotensos requiere nuevos estudios para su confirmación.

#### LA HTA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ND

Desde hace bastante tiempo se conoce que la HTA es un importante factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2, y así mientras que en los enfermos con diabetes tipo 1, la HTA suele aparecer en el momento que aparece el daño renal, y se manifiesta al mismo tiempo que la microalbuminuria, en la DM tipo 2, la HTA, como parte del síndrome metabólico, está habitualmente presente durante años previamente al desarrollo de la diabetes, y su prevalencia oscila entre el 50 y 70% de todos los pacientes con

DM tipo 2 sin proteinuria, aumentando hasta el 80% cuando aparece proteinuria y es prácticamente universal en los diabéticos tipo 2 con IR<sup>6</sup>.

Pero además, la HTA es un factor de riesgo en el desarrollo de ND y un potente factor de progresión a la IRT en los pacientes con ND. A comienzo de la década de los 80, ya los autores nórdicos observaron que el control de la presión arterial (PA), utilizando tratamiento antihipertensivo convencional era capaz de reducir la progresiva caída del filtrado glomerular en los enfermos con ND secundaria a DM tipo 1 y este beneficio sobre la progresión del daño renal en la ND se observó cuando todavía no se utilizaban los bloqueantes del SRA como los IECA y fue muy aparente utilizando tratamiento antihipertensivo convencional con diuréticos y betabloqueantes<sup>7</sup>.

#### PAPEL DEL SRA EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ND

Además del control de la PA, el importante papel atribuido a la hipertensión glomerular en la patogénesis de la ND, sugiere que la inhibición del SRA debe de ser particularmente útil en esta situación. Por ello, varios investigadores han estudiado el efecto del tratamiento con IECA en pacientes diabéticos normotensos con microalbuminuria y dos estudios relevantes, el estudio europeo y el estudio Norte-

americano sobre microalbuminuria, han establecido claramente que la progresión a proteinuria clínica es significativamente menor en los pacientes diabéticos tipo 1 normotensos con microalbuminuria tratados con captopril comparativamente con los pacientes tratados únicamente con placebo<sup>8,9</sup>.

También en los enfermos con diabetes tipo 2 se ha observado este beneficio incluso en prevención primaria, como en el estudio de Ravid<sup>10</sup> en el que se analiza el efecto del IECA enalapril frente a placebo en 156 pacientes normotensos sin microalbuminuria. Los resultados obtenidos en un período de seguimiento de 6 años, mostraron que los pacientes tratados con placebo incrementaron significativamente la excreción urinaria de albúmina comparativamente con los pacientes tratados con enalapril que redujo significativamente el riesgo de desarrollar ND en un 12,5%.

La generalización del uso de los IECA ha modificado el tratamiento antihipertensivo sobre todo en los enfermos diabéticos y así, Kasiske en un meta-análisis de más de 100 estudios de pacientes con ND en el que analiza el efecto de distintos antihipertensivos sobre la proteinuria y función renal en pacientes diabéticos hipertensos (fig. 2) confirma que los IECA reducen la proteinuria y preservan la función renal más allá de la reducción de la PA arterial observada. Sin embargo, el efecto de otros fármacos antihipertensivos en la proteinuria y función renal únicamente reflejan el efecto beneficioso asociado a la reducción de la PA<sup>11</sup>.

Este efecto beneficioso de los IECA sobre la progresión de la ND no está tan demostrado en la diabetes tipo 2. Datos de nuestra clínica, comparando el efecto de IECA con calcioantagonistas (CA) también demuestran que la disminución del aclaramiento de creatinina en un período de 2 años es significativamente menor en los pacientes con ND tipo 2 tratados con IECA, que en los pacientes tratados con CA y ello a pesar de que la PA al inicio del estudio era significativamente más alta en el grupo tratado con IECA<sup>12</sup>.

Un reciente trabajo publicado por un grupo de Hong Kong, estudia igualmente el efecto a largo plazo de enalapril frente a placebo en un estudio controlado en diabéticos tipo 2 e HTA en las diversas fases de afectación renal y observa también una significativa reducción en la caída del FG a los 5,5 años de seguimiento en los pacientes con ND establecida tratados con enalapril comparativamente con los tratados con placebo, a pesar de un similar control de la PA en ambos grupos.

**BLOQUEO DEL SRA FRENTE AL CONTROL ERICTO DE LA PA EN LA PREVENCIÓN DEL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES**

Una pregunta importante es, sin embargo, si es posible obtener el mismo efecto protector renal cuando se controla estrictamente la PA utilizando otros agentes antihipertensivos diferentes a los blo-

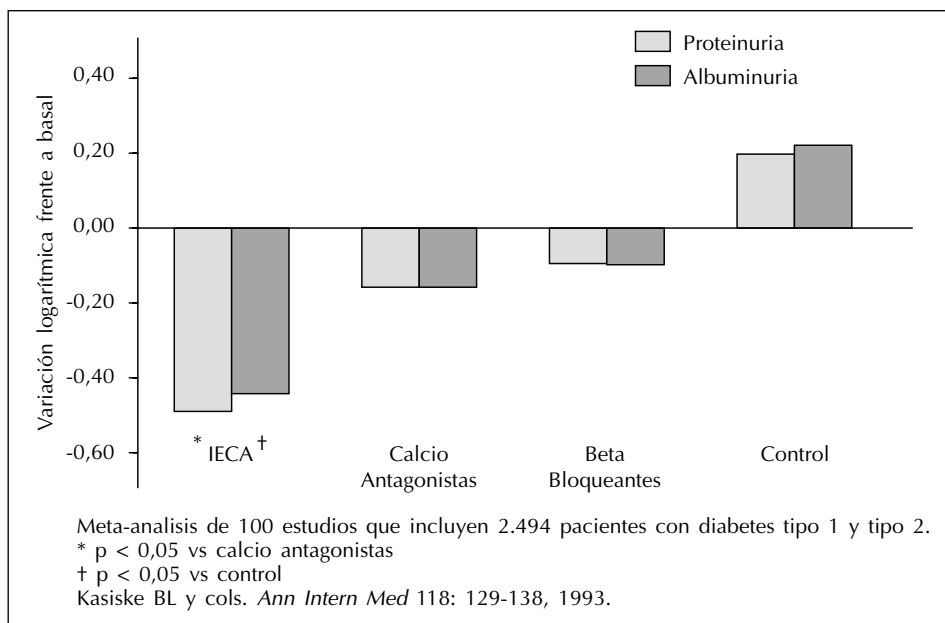


Fig. 2.—Efecto del control de la Presión Arterial frente a la inhibición de la ECA sobre la proteinuria y función renal en pacientes diabéticos.

queantes del SRA. El estudio 39 del UKPDS, fue diseñado para determinar si el control estricto de la PA con IECA frente a un betabloqueante (BB) ofrecía alguna ventaja en la prevención de las complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes tipo 2, aunque en este estudio el control estricto de la PA no era muy estricto según las recomendaciones actuales (objetivo menor de 150/85) y el control menos estricto (menor de 180/105) realmente era un control de PA muy pobre<sup>13</sup>.

Los datos obtenidos mostraron claramente que el mejor control de la PA con captopril o con atenolol en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, redujo significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones fatal y no fatales tanto macro como microvasculares de la diabetes, a lo largo de un período de seguimiento de más de nueve años. Aunque este estudio no pudo demostrar ninguna diferencia significativa al utilizar IECA comparativamente con el BB, sin embargo, también en este estudio el porcentaje de pacientes en tratamiento con captopril que progresaron a proteinuria clínica fue la mitad que el porcentaje de aquellos tratados con atenolol que progresaron a nefropatía, aunque este dato consigue solamente una pobre significación  $p = 0,09$ .

Este mismo efecto positivo del estricto control de la PA sobre el riesgo cardiovascular en diabéticos también se ha demostrado en el estudio HOT, que incluyó 1.501 pacientes diabéticos, y en ellos se observó que el estricto control de la PA diastólica (PAD) (objetivo menor de 80 mm de Hg) es capaz de reducir significativamente el riesgo de desarrollar una

complicación cardiovascular mayor comparativamente con los grupos de peor control de PA (fig. 3)<sup>14</sup>. Igualmente el último análisis publicado sobre el UKPDS ha evaluado el riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes en relación con las cifras de PA sistólica (PAS) conseguida y se ha observado una correlación inversa entre la media de PAS y un punto final agregado de todas las complicaciones de la diabetes fundamentalmente las complicaciones macro y microvasculares a los 10 años de seguimiento de todos los pacientes con diabetes tipo 2 (fig. 4). Por cada 10 mm de Hg de reducción de la PAS se pudo obtener una reducción de un 12% del riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes y el menor riesgo aparente ocurría cuando la PAS se redujo a menos de 120 mm de Hg, lo que coincide con las recomendaciones actuales de control de la PAS en los enfermos diabéticos con proteinuria. Este beneficio se observó igualmente para las complicaciones observadas individualmente como la muerte, IAM o complicaciones microvasculares como la ND, independientemente del fármaco utilizado para controlar la PAS<sup>15</sup>.

Otros recientes estudios sin embargo observan un beneficio del bloqueo del SRA sobre el riesgo CV en los enfermos diabéticos independiente del control de la PA. Los resultados obtenidos en el subestudio HOPE en los 3.654 enfermos diabéticos incluidos (39%), también demuestran una muy significativa reducción del riesgo cardiovascular (IAM, ACV o muerte de causa cardiovascular) en los diabéticos tratados con ramipril comparativamente con el grupo de dia-

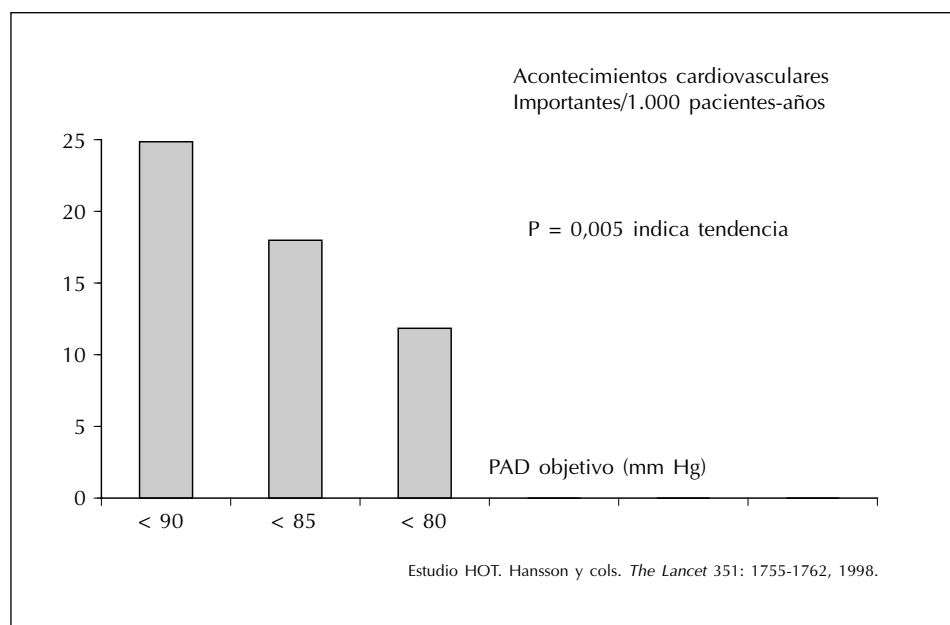


Fig. 3.—Beneficios significativos de la reducción intensiva de la presión arterial en diabéticos.

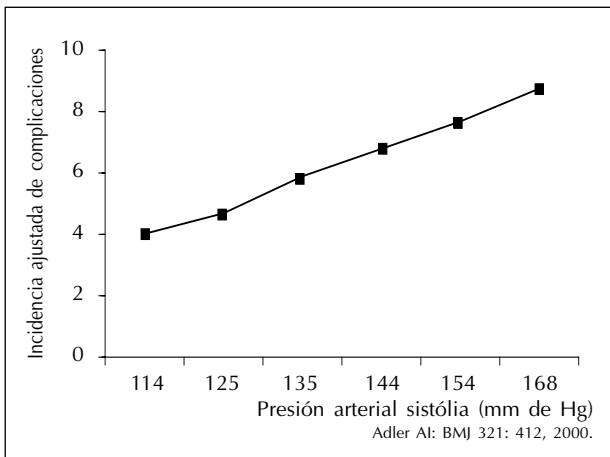


Fig. 4.—UKPDS: La reducción de la PA sistólica previene el desarrollo de complicaciones asociadas a la diabetes tipo 2.

béticos en placebo<sup>16</sup>. En este estudio únicamente el 56% de los diabéticos estudiados eran hipertensos y el efecto beneficioso sobre la reducción del riesgo CV se observó tanto en los normotensos como en los hipertensos. La media de PA antes del estudio era de 142/80 mm de Hg que se redujo en 2-3 mm de Hg para la sistólica y 1,5 para la diastólica (fig. 5). Estos descensos tensionales no parecen justificar una reducción del riesgo (RR) CV entre un 25% y un 37% observado en este estudio y similar a la RR observado en el UKPDS en el que se obtuvieron diferencias de PA de 10 y 5 mm de Hg respectivamente.

Otros estudios también han observado un mayor beneficio sobre el riesgo CV de los IECA comparativamente con otros antihipertensivos como los CA.

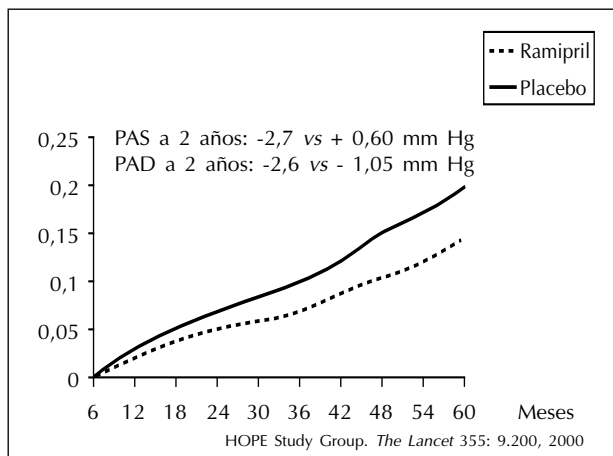


Fig. 5.—Micro Hope en diabéticos (n = 3.654). Curvas de supervivencia actuarial. Punto final: (IAM o ACV o Muerte CV).

En el estudio FACET en el que 380 pacientes diabéticos tipo 2 con HTA fueron tratados con un IECA, fosinopril, con un CA amlodipino o con la combinación de ambos durante tres años se observó una menor incidencia en la aparición de complicaciones CV en el grupo tratado con el IECA o con la combinación de ambas drogas<sup>17</sup>.

Un beneficio similar en la reducción del riesgo CV de los IECA se ha observado también en el estudio «The appropriate blood pressure control in diabetes» (ABCD) que comparaba el tratamiento con enalapril frente a nisoldipino en 235 pacientes durante un período de 5 años y que fue necesario suspender debido a que el grupo de pacientes tratados con el CA presentó una significativa mayor incidencia de IAM tanto fatal como no fatal. El análisis de los datos de este estudio parece sugerir un mayor beneficio en la prevención del IAM del IECA frente al CA. Sin embargo la incidencia de IAM observada con el CA no fue superior a la esperada para la población del estudio<sup>18</sup>.

Otros estudios como el estudio escandinavo STOP 2, en el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos n = 719 no observa diferencias significativas en el objetivo primario (muerte CV) en los diabéticos tratados con las tres estrategias terapéuticas: (BB y/o diuréticos, CA, IECA). Sin embargo si se observa también una menor incidencia significativa de IAM en el grupo de IECA comparativamente con la incidencia observada en el grupo de los CA.

No obstante, también existe en la literatura suficiente evidencia que demuestra el indudable beneficio en la prevención del riesgo CV asociado al control de la PA utilizando CA en los enfermos diabéticos. En el estudio Syst-Eur se analiza el efecto del control de la PA en primera línea con un CA, nitrendipino en el tratamiento de la HTA sistólica aislada en enfermos mayores de 60 años de edad (fig. 6). El análisis de los 492 enfermos diabéticos incluidos, demostró un mayor efecto beneficioso del control de la PA en los diabéticos comparativamente con los no diabéticos y en ellos, la reducción de una media de PAS de 8,5 mm y de la PAD de 4 mm de Hg redujo la mortalidad total en un 55%, la mortalidad CV en un 76% y la incidencia de eventos CV en un 70%<sup>19</sup>. Este beneficio es superior al obtenido con clortalidona en el estudio americano SHEP.

Para evitar la progresión del daño renal y CV en los enfermos con ND, tampoco debemos olvidar un estricto control metabólico. De acuerdo con los datos de un reciente estudio de la Clínica Steno, el tratamiento intensivo multifactorial es claramente protector del riesgo de todas las complicaciones microvasculares: como la nefropatía, retinopatía y neuropatía sobre todo neuropatía autonómica, en los pacientes con diabetes tipo 2<sup>20</sup>.

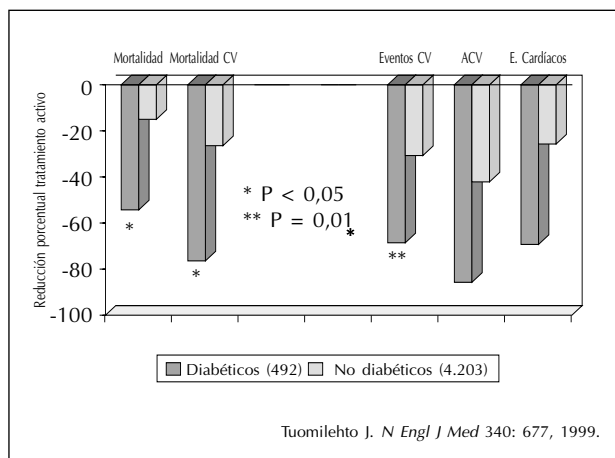


Fig. 6.—Syst-Eur: Efecto de calcio antagonistas en ancianos diabéticos con HTA sistólica PAS: 160-219/<95 mm Hg. Nitrendipino (más enalapril o HCTZ) vs placebo.

**CONCLUSIONES**

El principal objetivo para prevenir el riesgo CV así como el desarrollo y progresión de nefropatía en los enfermos diabéticos, es un estricto control de la PA, en cifras claramente inferiores a los objetivos clásicos de control (< 130/85 mm de Hg o inferiores si existe franca proteinuria) y para ello deben de emplearse todos los fármacos antihipertensivos necesarios. Los IECA además, ofrecen en los enfermos diabéticos una serie de beneficios terapéuticos, sobre el riesgo renal y CV no totalmente dependientes de su efecto sobre la PA, lo que los convierte en fármacos antihipertensivos de primera línea en el tratamiento de la HTA de los enfermos diabéticos con nefropatía.

Por otra parte en los enfermos diabéticos, aparte del tratamiento antihipertensivo, no se debe de olvidar el tratamiento intensivo metabólico multifactorial incluyendo un adecuado control de la glucemia y de la hiperlipidemia para prevenir la progresión de la enfermedad CV y de la nefropatía diabética.

**BIBLIOGRAFÍAS**

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörala K, Laakso M: Mortalidad por cardiopatía coronaria en pacientes diabéticos tipo 2 y en individuos no diabéticos con o sin infarto de miocardio. *N Engl J Med* 339 (4): 229-234, 1998.
2. Ritz E, Stefanski A: Diabetic Nephropathy in Type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
3. Neel JV: Diabetes Mellitus. A «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Human Genet* 14353-3621962.
4. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. Heart Out-

- comes Prevention evaluation (HOPE) Study investigators. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L y cols.: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension The CAPPP trial. *Lancet* 353: 611-6, 1999.
6. Raine AE: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 diabetic patients in Europe. *Diabetología* 36: 99-104, 1993.
7. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1175-1179, 1983.
8. Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99: 497-504, 1995.
9. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF and the European Microalbuminuria Study Group: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-279, 1994.
10. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 982-988, 1998.
11. Kasiske BL: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
12. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez Campderá FJ, Lorenzo I, Valderrábano F: Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int (Supl. 68):* S112-S120, 1998.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of Atenolol and Captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
14. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirine in patients with hypertension, principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
15. Adler AI, Stratton IM, Neil HA y cols.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321: 412, 2000.
16. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE and MICRO-HOPE study. Heart Outcomes Prevention evaluation (HOPE) Study investigators. *Lancet* 355: 253, 2000.
17. Tatti P, Pahor M, Byington RP y cols.: Outcome results of the Fosinopril Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21: 597, 1998.
18. Estacio RO, Jeffers Bw, Hiatt WR y cols.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin diabetes mellitus and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645, 1998.
19. Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager Wh y cols.: Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340: 677, 1999.
20. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 353: 617-620, 1999.