



Tratamiento actual de la nefropatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Últimos avances

F. de Álvaro

Servicio de Nefrología. Hospital La Paz. Madrid.

La diabetes mellitus (DM) es la causa más importante de insuficiencia renal (IR) en los países desarrollados. De acuerdo con los informes del *U.S. Renal Data System* (USRDS), en las 2 últimas décadas hemos asistido a un incremento continuo en la incidencia de IR entre los pacientes con DM, predominantemente tipo 2, que suponen más del 85% del total. En los Estados Unidos, la proporción de pacientes diabéticos con IR ascendió de un 27% a un 41% entre 1982 y 1998¹. Un incremento similar, principalmente de pacientes diabéticos tipo 2, se ha evidenciado en el resto de los países desarrollados. Los países mediterráneos del sur de Europa presentan, por causas no del todo conocidas, una menor incidencia de IR secundaria a DM. El aumento de la DM tipo 2 como causa de IR en las últimas décadas ha sido tan importante que ha llevado a muchos autores a describirla con características de epidemia. En España, la incidencia de DM como causa de IR ha crecido en similar proporción a la del resto de los países occidentales, siendo además la etiología de IR que más ha aumentado en los últimos años, habiendo pasado de una prevalencia inferior al 10% a ser más del 20% en la última década².

El incremento de la DM tipo 2 como causa de IR se atribuye en gran medida al aumento de la incidencia de diabetes, secundaria a la mayor longevidad de la población, hábitos sedentarios y dietéticos y, principalmente, a una disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes, debido entre otras causas al mejor control metabólico, de la hipertensión arterial (HTA) e hiperlipemia, especialmente en los individuos de alto riesgo, como los pacientes con nefropatía³.

NEFROPATÍA DIABÉTICA EN LA DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2: ¿ES EL MISMO PROCESO?

En la DM tipo 1 la enfermedad sucede en pacientes jóvenes con ausencia de afectación vascular previa y no hipertensos. La aparición de HTA acontece en la mayoría de los casos de forma concomitante con la enfermedad renal. En este tipo de diabetes está bien caracterizada la evolución de la nefropatía y la respuesta al tratamiento.

En los diabéticos tipo 2 la hiperglucemia comienza después de la 4.ª década de la vida, cuando los riñones han sufrido las consecuencias del envejecimiento y otros factores reconocidos como causantes de daño vascular y renal como son la HTA, obesidad, alteraciones lipídicas y el tabaco. En el momento del diagnóstico de la diabetes muchos pacientes tienen uno o varios factores de riesgo para enfermedad macrovascular (obesidad, HTA, dislipemia, tabaco) y muchos tienen ya evidencia de complicaciones relacionadas con arteriosclerosis (infarto de miocardio previo, cambios isquémicos en ECG, vasculopatía periférica). Varios estudios han demostrado una elevada prevalencia de microalbuminuria (MAB) en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico. Los mecanismos responsables de este prematuro desarrollo de MAB desde el diagnóstico de la DM tipo 2 no están suficientemente aclarados. Se piensa que por término medio, en el momento del diagnóstico los pacientes llevan de 4 a 7 años padeciendo la diabetes y por tanto, la hiperglucemia no tratada puede estar produciendo el daño micro y macrovascular⁴. La MAB puede predecir y preceder a la aparición de diabetes tipo 2⁵. Además, la presencia de MAB representa un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes no diabéticos, tanto hipertensos y como normotensos⁶.

Varios estudios con un amplio seguimiento han demostrado que el curso de la función renal y de la albuminuria difiere en pacientes con DM tipo 2 albuminúricos y microalbuminúricos con y sin nefro-

Correspondencia: Dr. Fernando de Álvaro
Servicio de Nefrología
Hospital La Paz
Madrid

patía diabética⁷. La nefropatía diabética, especialmente en los diabéticos tipo 2, refleja una mezcla heterogénea de diferentes enfermedades que están sostenidas por diferentes mecanismos que pueden coexistir en diferentes combinaciones. Este patrón heterogéneo de la enfermedad renal puede explicar por qué en la diabetes tipo 2, a diferencia de lo que sucede en la tipo 1, la evolución y la respuesta al tratamiento está tan pobremente caracterizada⁸. En cualquier caso, la coexistencia de DM e HTA incrementa dramáticamente el riesgo de desarrollar enfermedad renal, así como complicaciones en otros órganos diana⁹.

En general, los avances terapéuticos explorados en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía se han aplicado a pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, pero los resultados no han sido siempre iguales a los obtenidos en los casos de DM tipo 1¹⁰. Dadas las especiales características de la enfermedad renal en los pacientes con diabetes tipo 2, parece obligado que el estudio de la evolución de la patología vascular y renal y la respuesta a los tratamientos sean explorados en poblaciones de diabéticos tipo 2 lo más homogéneas posibles, con patrones y grado de afectación renal y vascular similar¹¹.

CONTROL GLUCÉMICO Y NEFROPATÍA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)¹², realizado en pacientes con diabetes tipo 1, confirmó el importante papel del control metabólico en la prevención primaria y secundaria de la retinopatía y nefropatía diabéticas, demostrando que el tratamiento insulínico intensivo puede aplazar el inicio y enlentecer la progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía en estos pacientes, dejando fuera de toda duda la importancia del control glucémico en la aparición y progresión de las complicaciones de la diabetes.

Dado que más del 90% de los diabéticos padecen DM tipo 2, deberían demostrarse similares beneficios en estos pacientes. En este sentido, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)¹³ analizó el valor de alcanzar un control estricto de la glucemia (empleando diversas estrategias incluyendo antidiabéticos orales o insulina) comparado con un control más amplio. El grupo con mejor control de la glucemia presentó un menor riesgo de complicaciones y este beneficio apareció de igual manera en los pacientes controlados con insulina o antidiabéticos orales, mostrando unos re-

sultados en los pacientes diabéticos tipo 2 en línea con los hallazgos del estudio DCCT en diabéticos tipo 1. Otros estudios controlados muestran similares hallazgos¹⁴.

De esta forma, existe en la actualidad una adecuada línea de evidencia de los beneficios del control estricto de la glucemia en los enfermos diabéticos tipo 2 en la prevención de daño cardiovascular y renal.

HIPERTENSIÓN Y NEFROPATÍA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

La HTA en los pacientes con DM tipo 2 habitualmente precede al inicio de la nefropatía diabética, e incluso en años al inicio de la diabetes.

La HTA tiene una prevalencia aproximadamente dos veces más elevada que en la población no diabética¹⁵. Al menos el 80% de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen HTA, con un rango que oscila entre el 71% en los pacientes normoalbuminúricos y el 93% en los pacientes con nefropatía establecida. Dos tercios de los pacientes presentan HTA sistólica aislada¹⁶.

Hipertensión y alteración del ritmo circadiano de la presión arterial (PA) se correlacionan con la presencia de albuminuria y son predictores de eventos cardiovasculares y renales¹⁷. El estudio *Hypertension in Diabetes Study Group*¹⁸ demostró en una cohorte de 3.648 pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico que los sujetos hipertensos tienen una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares que los pacientes normotensos. Además, tras un seguimiento de más de cuatro años, se observó que los pacientes hipertensos tuvieron una mayor incidencia de morbi-mortalidad, superior al doble que los individuos normotensos.

No hay duda de los beneficios de la reducción de la PA cualquiera que sea la medicación antihipertensiva utilizada. El estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)¹⁹, que evaluó la progresión del deterioro de la función renal relacionado con el nivel de PA, establece claramente que en nefropatías proteinúricas la reducción de la presión al límite alto de la normalidad según la definición de la OMS (130/85 mmHg) disminuye la tasa de pérdida de función renal, mostrando que cuanto más baja es la PA dentro de un rango de valores, mayor es la preservación de la función renal.

El estudio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT)²⁰ incluyó más de 18.000 pacientes hipertensos, de los cuales 1501 eran diabéticos. La reducción intensiva de la PA fue particularmente beneficiosa en estos casos. Los pacientes diabéticos

incluidos en el grupo con el objetivo de PA diastólica inferior a 80 mmHg, tuvo una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares superior al 51% comparado con los del grupo con el objetivo de presión diastólica de 90 mmHg. Este resultado es más impresionante si tenemos en cuenta que la diferencia real de PA diastólica entre ambos grupos fue tan sólo de 4 mmHg (81 frente a 84,6 mmHg, respectivamente).

El otro gran trabajo en demostrar el beneficio del control de la PA fue el estudio UKPDS²¹. Este estudio mostró que incluso modestas reducciones de la PA en pacientes diabéticos tipo 2 se acompañaban de grandes reducciones en el riesgo de enfermedad cardiovascular y eventos renales. Asimismo, se demostró que el tratamiento antihipertensivo precoz y estricto es más efectivo que el control de la glucemia, y que los resultados beneficiosos del tratamiento son evidentes más precozmente.

En cuanto al beneficio intrínseco del tratamiento antihipertensivo empleado, la comparación de los resultados obtenidos con la terapia antihipertensiva basada en captopril o atenolol demostró una efectividad similar en la reducción de la presión y del riesgo de enfermedad macro y microvascular en el grupo con objetivo de control estricto de la PA, sugiriendo que la reducción de la PA puede ser más importante que el tipo de tratamiento utilizado. Estos resultados del estudio UKPDS²² contradice los obtenidos en otros trabajos, tanto en pacientes con diabéticos tipo 1 como tipo 2.

Existe una sólida evidencia derivada de estudios clínicos controlados que demuestran la superioridad de los agentes inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) sobre los otros tratamientos antihipertensivos en pacientes diabéticos tipo 1 con MAB, proteinuria e IR, en relación a la progresión de la nefropatía diabética²³. Recientemente, el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE)²⁴ y el subestudio *Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes* (MICRO-HOPE)²⁵ demuestran una reducción del riesgo de desarrollo de nefropatía clínica del 24% después de 4,5 años de seguimiento en el grupo tratado con Ramipril, un efecto que fue independiente de la reducción de la PA. Así pues, en pacientes diabéticos tipo 2 existe controversia respecto a la acción nefroprotectora específica del bloqueo del sistema renina angiotensina, independiente del efecto producido por el descenso de la PA. Similar controversia suscita en pacientes diabéticos tipo 2 el posible efecto de los calcioantagonistas sobre la mortalidad cardiovascular¹⁸.

IMPORTANCIA DEL AGENTE ANTI-HIPERTENSIVO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

En diciembre de 2000 han finalizado 3 importantes estudios internacionales, prospectivos, aleatorizados, comparativos doble ciego, con largo período de seguimiento, que pretendían determinar la importancia de la clase de terapia anti-hipertensiva en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con HTA y nefropatía, cuyos primeros resultados se han presentado en mayo de 2001 en el XVI Congreso de la Sociedad Americana de Hipertensión. La justificación de estos trabajos se basa en la ausencia de datos convincentes respecto a los beneficios específicos de cualquier tratamiento antihipertensivo, independiente del grado de control de PA obtenido, sobre la evolución de la progresión del daño renal y de la IR en pacientes con DM tipo 2. Estos estudios pretenden mostrar el efecto del bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante el uso de bloqueadores de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA-II) en pacientes diabéticos tipo 2 con afectación renal incipiente (MAB) o avanzada (proteinuria e IR).

Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA-II)

Este estudio incluyó pacientes diabéticos tipo 2 con estadios precoces de afectación renal (función renal normal y MAB). El objetivo principal era el tiempo para el desarrollo de proteinuria clínica, examinando el efecto de dos dosis diferentes de Irbesartán (150 ó 300 mg) comparado con placebo. Los objetivos secundarios incluían la incidencia de proteinuria clínica a los 2 años de seguimiento, el cambio en la excreción urinaria de albúmina en cada período, y la modificación en la función renal a los 3 meses y 2 años. Un subestudio evaluará posteriormente la hemodinámica renal.

Se incluyeron 610 pacientes diabéticos tipo 2 con MAB (excreción urinaria de albúmina entre 20 y 200 µg/min), función renal normal e HTA, que fueron aleatoriamente asignados después de un período de lavado de 5 semanas a tratamiento con placebo, Irbesartán 150 mg o Irbesartán 300 mg. El tiempo de seguimiento fue de 2 años. El estudio permite tratamiento antihipertensivo abierto para el correcto control de la PA, excepto el uso de IECA o ARA-II. Los pacientes incluidos tenían una media de edad de 58 años y una duración conocida de la diabetes superior a 9 años (tabla I).

Tabla I. Estudio IRMA II: características basales

	Placebo*	Irbesartán 150 mg	Irbesartán 300 mg
N	201	195	194
Varones (%)	69	66	71
Edad (años)	58	58	57
Duración diabetes de la (años)	10,4	9,6	9,2
Índice masa corporal (kg/m ²)	30,3	29,9	30
Tensión arterial sistólica (mmHg)	153	153	153
Tensión arterial diastólica (mmHg)	90	90	91
Creatinina basal (mg/dl)			
(varones/mujeres)	1,1/0,9	1,1/0,9	1,1/0,9
Tasa de excreción urinaria de albúmina (mg/día)	54,8	58,3	53,4

* Placebo más otros antihipertensivos distintos de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y calcioantagonistas.

Adaptado de Parving H. XVI Annual Meeting, American Society of Hypertension. Mayo 2001, San Francisco, EE.UU.

No existió diferencia en el grado de control de la PA entre los 3 grupos durante el período de seguimiento: 143/84 mmHg en grupo Irbesartán 150 mg; 142/84 mmHg en grupo Irbesartán 300 mg y 145/84 mmHg en el grupo placebo (PA media de 104, 103 y 105 mmHg, respectivamente). Un 15% de los pacientes incluidos en el grupo placebo desarrollaron proteinuria clínica comparado con un 10% en los que tomaban Irbesartán 150 mg y un 5% en el grupo Irbesartán 300 mg ($p < 0,0004$ respecto al grupo placebo). El grupo placebo presentó un incremento en la excreción urinaria de albúmina del 9% durante los 2 años de seguimiento comparado con una disminución del 6% en el grupo Irbesartán 150 mg y del 46% en el grupo Irbesartán 300 mg. Al final del estudio, el 20% de los pacientes del grupo placebo habían normalizado la excreción urinaria de albúmina comparado con un 24% en el grupo Irbesartán 150 mg y un 33% en el grupo Irbesartán 300 mg ($p < 0,006$ respecto grupo placebo). Los pacientes incluidos en el grupo tratado con 300 mg de Irbesartán presentaron una reducción del 70% del riesgo de progresar a nefropatía clínica (fig. 1).

Esta disminución en la progresión de MAB a nefropatía clínica y el descenso de la eliminación urinaria de albúmina se acompañó de una menor aparición de eventos adversos en los pacientes tratados con Irbesartán en comparación con el grupo placebo (16% en grupo Irbesartán 150, 15% en grupo Irbesartán 300 y 23% en el grupo placebo; $p < 0,04$ respecto al grupo Irbesartán 300). La incidencia de eventos cardiovasculares fue ligeramente inferior en los grupos en tratamiento con Irbesartán comparada con el grupo placebo, pero sin alcanzar significación estadística (4%, 7% y 8,7%, respectivamente).

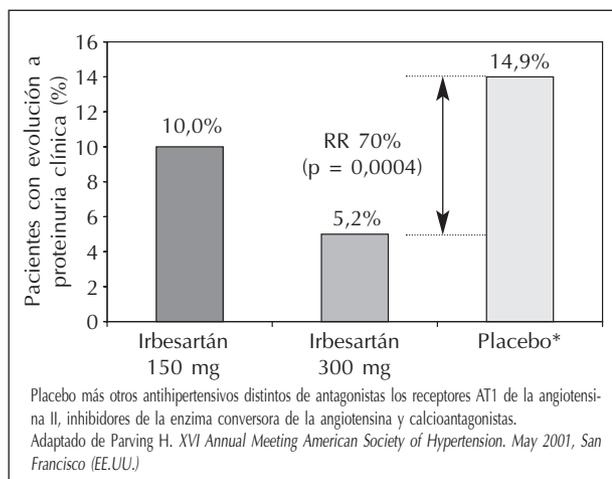


Fig. 1.—Estudio IRMA II: evolución a proteinuria.

El estudio demuestra que el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 desde estadios iniciales de daño renal (MAB) con Irbesartán previene y/o detiene la progresión de la nefropatía diabética a fases avanzadas de daño renal, con una reducción superior al 70% en 2 años. El impacto positivo de la nefroprotección aportada por el tratamiento con Irbesartán es independiente del control de la PA alcanzado.

Irbesartan Diabetic Nephropathy (IDNT)

El segundo estudio con Irbesartán se realizó en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía avanzada (proteinuria superior a 900 mg/24 horas e IR).

Este estudio internacional del *Collaborative Study Group* tenía un objetivo principal compuesto, consistente en cualquiera de los siguientes eventos: tiempo en doblar la creatinina sérica, desarrollo de IR (necesidad de diálisis o trasplante, o alcanzar una creatinina sérica igual o superior a 6 mg/dl), o muerte de cualquier causa. El objetivo secundario, también compuesto, era el tiempo para el desarrollo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales (tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular o amputación de extremidades inferiores de causa isquémica).

Se incluyeron 1.715 pacientes que fueron aleatorizados en 3 grupos (Placebo, Irbesartán, Amlodipino). Todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo (excepto IECA, ARA-II o calcioantagonistas), según fuera preciso, con el objetivo de

Tabla II. Estudio IDNT: características basales

	Placebo*	Irbesartán	Amlodipino
N	569	579	567
Varones (%)	70,8	65,3	63,3
Edad (años)	58	59	59
Caucásicos (%)	72,9	75,6	68,6
Duración diabetes de la (años)	15	15,4	13,7
Índice masa corporal (kg/m ²)	30,5	31	30,9
Tensión arterial sistólica (mmHg)	158,2	160,5	158,6
Tensión arterial diastólica (mmHg)	86	86,8	87
Creatinina basal (mm/dl)	1,69	1,67	1,65

* Placebo más otros antihipertensivos distintos de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y calcioantagonistas. Adaptado de Lewis EJ. XVI Annual Meeting, American Society of Hypertension. Mayo 2001, San Francisco, EE.UU.

un control de PA estricto. Las características principales de estos pacientes fueron similares en los 3 grupos (tabla II). El seguimiento medio de los pacientes fue de 3,4 años, con un seguimiento mínimo de 2 años.

El control de PA obtenido fue prácticamente idéntico en los grupos que recibieron Irbesartán o Amlodipino (140/77 mmHg y 141/77 mmHg, respectivamente), siendo peor en el grupo placebo (144/80 mmHg). Aunque el control tensional fue bastante bueno, no se consiguió en ninguno de los 3 grupos un nivel de PA sistólica inferior a 130 mmHg, cifras recomendadas por la mayoría de los consensos internacionales (OMS, JNC-VI y otros). Esta dificultad de control de la PA en los pacientes diabéticos tipo 2 en fases avanzadas de IR se demuestra por el peor control de los pacientes incluidos en el grupo placebo, a pesar de recibir más de 3,5 agentes antihipertensivos de promedio.

Los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con Irbesartán presentaron una reducción del 23% del riesgo de desarrollar el objetivo primario del estudio (deterioro de la función renal, progresión a diálisis o muerte) comparado con aquéllos incluidos en el grupo Amlodipino ($p < 0,006$). No existieron diferencias en el objetivo principal entre los pacientes en el grupo de tratamiento con Amlodipino comparado con el grupo placebo (fig. 2).

Los resultados del estudio IDNT confirman sin ninguna duda la superioridad del tratamiento con el ARA-II en la prevención de la progresión de la nefropatía diabética en los pacientes con DM tipo 2 frente al tratamiento antihipertensivo convencional o al tratamiento basado en el bloqueante del canal del calcio Amlodipino. Llama la atención la extremadamente baja incidencia de hiperpotasemia o fracaso renal en los pacientes tratados con Irbesartán, en contra del riesgo esperado de padecer estas com-

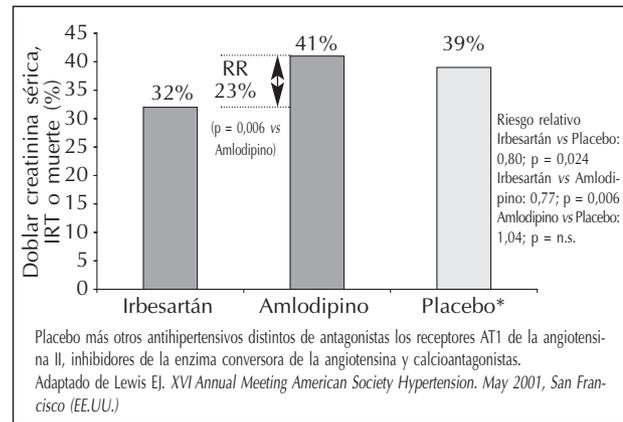


Fig. 2.—Estudio IDNT. Objetivo principal compuesto: doblar creatinina, IRC o muerte.

plicaciones en este tipo de pacientes (diabéticos tipo 2 con daño renal avanzado y presumible daño vascular severo).

Estos extraordinarios resultados sobre la progresión de la IR demostrados por el estudio IDNT han sido corroborados por el estudio RENAL, realizado en pacientes con similares características.

Reduction of Endpoints in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)

Este estudio incluyó 1.523 pacientes diabéticos tipo 2, 751 recibieron Losartán 50-100 mg/día y 762 placebo. Ambos grupos continuaron en tratamiento con su medicación convencional contra la HTA, excepto otros ARA-II o IECAs. La mayor diferencia entre el estudio RENAAL y el estudio IDNT es que en el primero de ellos los pacientes de ambos grupos (Losartán y Placebo) podían ser tratados con bloqueadores de los canales del calcio si fuera necesario para un correcto control de la PA, mientras que en el estudio IDNT ningún paciente siguió tratamiento simultáneo con calcioantagonistas y ARA-II. Las características principales de los pacientes incluidos en el estudio RENAAL se muestran en la tabla III.

El objetivo principal de este estudio, al igual que en el estudio IDNT, es un objetivo compuesto: el tiempo para doblar la creatinina sérica, desarrollo de IR o muerte de cualquier causa.

El control de la PA fue similar en ambos grupos. Como en el estudio IDNT, aún a pesar de contar con mayores posibilidades de tratamiento al poder asociar calcio antagonistas (hecho observado en el

Tabla III. Estudio RENAAL: características basales

	Losartán (+ TC)	Placebo (+ TC)
N	751	762
Varones (%)	62	65
Edad (años)	60	60
Índice masa corporal (kg/m ²)	30	29
Presión arterial (mmHg)	152/82	153/83
Retinopatía (%)	66	62
Infarto de miocardio previo (%)	10	12
Proteinuria (mg/día)	1.875	1.743
Creatinina sérica	1,9	1,9
Hemoglobina glicosilada (%)	8,5	8,4

TC: Terapia antihipertensiva convencional excluyendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Adaptado de Brenner B. XVI Annual Meeting, American Society of Hypertension. Mayo 2001, San Francisco, EE.UU.

90% de los pacientes en ambos grupos), la PA de los pacientes durante el seguimiento fue superior a lo aconsejado en los documentos de consenso, lo que resalta de nuevo la dificultad del adecuado control tensional en este tipo de pacientes. Los resultados obtenidos en el estudio RENAAL demuestran que Losartán obtuvo una reducción significativa del riesgo del objetivo principal compuesto del estudio del 16% ($p < 0,024$), en la misma línea que los referidos para el estudio IDNT (fig. 3).

Los autores concluyen que Losartán incrementa el tiempo en doblar la creatinina sérica, desarrollar IR o muerte de cualquier causa, siendo además bien tolerado. De nuevo en este trabajo la incidencia de hiperpotasemia y fallo renal agudo fue muy inferior a lo esperado para este tipo de pacientes.

Los tres estudios anteriormente descritos son el resultado de un gran esfuerzo científico y económico. Se trata de trabajos con un gran número de pacientes, de difícil control y durante un período prolongado de tiempo. Las objetivos principales en los 3 casos incluyen variables consideradas «duras», es decir, de importancia trascendental en la evolución de los pacientes diabéticos. Por todo ello, estos resultados aportan una evidencia suficiente sobre la evolución de los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, y sin lugar a dudas proporcionan un avance de gran importancia en su tratamiento, de relevancia similar a los resultados del estudio DCCT en los pacientes diabéticos tipo 1.

Estos estudios, cuyos resultados hemos aguardado durante varios años, suponen un notable avance terapéutico que sin duda va a modificar la evolución de los pacientes con diabetes tipo 2, tanto desde las fases más precoces de daño renal (pacientes con MAB y función renal normal) como en etapas con daño renal avanzado (proteinuria) e incluso con IR moderada-severa.

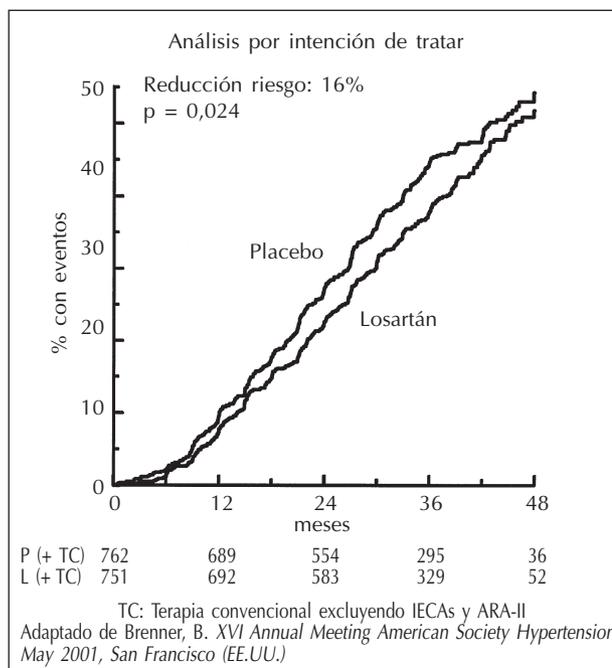


Fig. 3.—Estudio RENAAL: objetivo principal compuesto: doblar creatinina, IRC o muerte.

Un dato notable en los tres estudios es la carencia de efectos secundarios. Los ARA II son los agentes mejor tolerados de todo el armamentarium antihipertensivo¹⁵.

El estudio IRMA II establece de forma clara la importancia del tratamiento con el ARA-II Irbesartán en la disminución de la progresión a nefropatía clínica y en la inducción de remisiones de MAB a normoalbuminuria. Los efectos nefroprotectores del Irbesartán son mucho más elocuentes a los dos años que en el primer año del estudio, y especialmente con las dosis más altas utilizadas, sugiriendo una posible mejor respuesta con dosis más elevadas y con un mayor tiempo de seguimiento.

En el estudio IDNT es notable la mejor respuesta de los pacientes del Grupo Irbesartán frente a Amlodipino. Por otra parte, parece notable la relativamente mala evolución de la IR en los pacientes del grupo Amlodipino, similar a la observada en el grupo Placebo, el cual presentó un peor control de PA. De esta observación se deduce la superioridad de los ARA-II en estos pacientes.

La asociación de ARA-II con calcioantagonistas en el estudio RENAAL no parece alterar la nefroprotección ofrecida por los primeros, permitiendo por otra parte un mejor control de la PA.

Parece clara la necesidad de desarrollar nuevas y más potentes drogas antihipertensivas con tolerancia

similar a la de los ARA-II para conseguir un control adecuado de la PA en los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. En los 3 estudios presentados, en los que han participado investigadores expertos y concienciados en el control de la PA, no se ha conseguido en ninguno de los casos un control tensional adecuado según los criterios aconsejados por los comités de expertos para este tipo de pacientes.

Finalmente, de los resultados de estos estudios parecen desprenderse múltiples nuevas posibilidades terapéuticas todavía no aclaradas, como son el posible beneficio del tratamiento con ARA-II en pacientes en fases más precoces de daño renal (MAB entre 10 y 20 µg/min), el efecto de dosis más elevadas de ARA-II, superiores a las utilizadas como hipotensoras (ej. 450 mg ó 600 mg de Irbesartán), para dilucidar su acción sobre los efectores tisulares de daño renal en la diabetes, o incluso la tan suscitada asociación de IECAs y ARA-II. Muchas de estas preguntas se verán respondidas sin lugar a dudas en un futuro no muy lejano.

BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases, Bethesda, MD, June 2000.
2. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología XXI*: 246-252, 2001.
3. Ruggementi P, Remuzzi G: Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol Dial Transplant* 15: 1900-1902, 2000.
4. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819, 1992.
5. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic nephropathy. In Brenner BM, Rector, eds. *The Kidney*, vol 2, 5th edn. Philadelphia: WB Saunders 1864-1892, 1996.
6. Hillege HL, Jansen WMT, Bak AAA y cols.: Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and a independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 249: 519-526, 2001.
7. Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH: Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int* 58: 1719-1731, 2000.
8. Ritz E. Nephropathy in Type 2 diabetes. *J Intern Med* 245: 111-126, 1999.
9. Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH y cols.: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346: 1080-1084, 1995.
10. Ruggementi P, Mosconi L, Sangalli F y cols.: Glomerular size selective dysfunction in NIDDM is not ameliorated by ACE inhibition or by calcium channel blockade. *Kidney Int* 55: 984-994, 1999.
11. Ritz E, Rychlík I, Schömig M, Wagner J: Blood Pressure in diabetic nephropathy? current controversies. *J Intern Med* 249: 215-223, 2001.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progresión of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 329: 977-986, 1993.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood glucose control with sulphonilureas or insulijn compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
14. Kawazu S, Tomono S, Shimizu M y cols.: The relationship between early diabetic nephropathy and control plasma glucose in non-insulin dependent diabetes mellitus: the effect of glycemic control on the development and progression of diabetic nephropathy in a 8-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 8: 13-17, 1994.
15. Bakris GL, Williams M, Dworkin L y cols.: Preserving Renal Function In Adults With Hypertension And Diabetes: a Consensus Approach. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
16. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH: Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 17: 1247-1251, 1994.
17. Ritz E, Orth SR: Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 341: 1127-1133, 1999.
18. The Hypertension in Diabetes Study Group (HDS): Hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 11: 309-317, 1993.
19. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, y cols.: Blood pressure control, proteinuria, and progression of renal disease. The Modification of diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123: 754-762, 1997.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG y cols.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755-1762, 1998.
21. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317; 703-713, 1998.
22. 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.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
24. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-153, 2000.
25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
26. Estacio RO, Gifford N, Jeffers BW, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Supl. 2): B54-B64, 2000.