

Archivos de Cardiología de México

Volumen **73**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Abril-Junio **2003**
April-June

Artículo:

Hipertensión arterial y nefropatía diabética. La terapéutica basada en evidencia

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Hipertensión arterial y nefropatía diabética. La terapéutica basada en evidencia

Jaime Herrera Acosta*

Resumen

La insuficiencia renal por nefropatía diabética (ND) es la primera causa de insuficiencia renal (IR), en México la prevalencia de DM es mayor que en otros países. La susceptibilidad genética, la hipertensión arterial, la proteinuria y la hiperfiltración inicial son factores de riesgo de IR. El daño renal es mediado por glicosilación de proteínas, proteinuria y alteraciones hemodinámicas secundarias a hipertensión arterial y autorregulación deficiente. La angiotensina participa en los procesos de daño renal a través de sus efectos hemodinámicos, estrés oxidativo, inducción de factores proinflamatorios y profibróticos y estimulación de proliferación celular. Estudios prospectivos bien controlados en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 han demostrado que la supresión del sistema renina angiotensina con iECAs o ARAs previene eficazmente la progresión de ND. La combinación de ambos puede tener un efecto nefroprotector mayor. En pacientes con HT y ND el tratamiento debe incluir iECAs o ARAs y disminuir la TA por debajo de 130/85 mmHg y de 120/75 si hay proteinuria.

Palabras clave: Nefropatía diabética. Progresión. Angiotensina.

Key words: Diabetic nephropathy. Progression. Angiotensin.

La prevalencia de insuficiencia renal crónica ha aumentado en forma alarmante en la última década, el incremento se debe casi exclusivamente a insuficiencia renal por diabetes (DM) y en menor proporción a hipertensión arterial, actualmente la DM es la causa más frecuente de ingreso a programas de diálisis en México, Estados Unidos, Europa y Japón. De acuerdo a la última encuesta de salud realizada en México,¹ la prevalencia de DM es de 10.7% de la población adulta (20-69 años) lo que representa un total de 5.3 millones. Se estima que 20

Summary

ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETIC NEPHROPATHY

Diabetic nephropathy (DN) is the most common cause of chronic renal failure (CRF), in Mexico prevalence of diabetes is higher than other countries. Genetic susceptibility, arterial hypertension, proteinuria and initial hyperfiltration are risk factors for CRF. Renal injury is mediated by protein glycation, proteinuria and hemodynamics alterations induced by arterial hypertension and impaired renal autoregulation. Angiotensin II is directly involved in renal injury through its hemodynamic effects, oxidative stress, induction of proinflammatory and profibrotic factors and cellular proliferative effect. Prospective, well controlled clinical trials in patients with type 1 and type 2 DM have shown that interrupting the renin angiotensin system with CEI or ARA effectively prevent progression of DN. Combination of both drugs may provide further nephroprotection. Antihypertensive therapy in patients with DN must include CEI or ARA and to reduce BP below 130/85 mmHg and if proteinuria is present, under 120/75.

a 40% de los pacientes con DM desarrollan nefropatía incipiente (microalbuminuria) después de 15 a 20 años de evolución. De éstos, 20-40% desarrollan nefropatía (proteinuria > 0.4 g/d) en un período de 15-20 años desde el inicio de la DM y una vez que se establece la proteinuria, la función renal disminuye progresivamente a razón de 10 a 12 mL/min por año, en pacientes no tratados. La hipertensión y la proteinuria aceleran la progresión a la insuficiencia renal terminal.² En México, 9.3% de los pacientes con DM tuvieron proteinuria y en pacientes con DM e

* Departamento de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.).

hipertensión el 19% tenían proteinuria. De acuerdo a estas cifras se puede estimar que en México hay más de 500,000 diabéticos con proteinuria de los cuales 100 a 200,000 evolucionarán a insuficiencia renal en los próximos años.

Se han identificado varios factores de riesgo asociados al desarrollo de IRC en pacientes con nefropatía tales como la susceptibilidad genética, el control deficiente de la glucemia, la hipertensión arterial, la proteinuria y la hiperfiltración.^{3,4} El riesgo de desarrollar nefropatía es mayor en familiares de pacientes con nefropatía y puede ser hasta cerca de 50% cuando ambos padres la padecen. La posibilidad de nefropatía es mayor si el control de la glicemia es deficiente, especialmente si la hemoglobina glicosilada (A1c) es mayor de 11%. En un estudio prospectivo (UKPDS) se encontró que el control estricto de glucemia disminuyó de 13 a 7% la incidencia de nefropatía.⁵ La hipertensión arterial es sin duda el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de nefropatía. Estudios prospectivos han demostrado correlación con el nivel de TA en rango hipertensivo, con la ausencia del descenso nocturno de TA ("non-dippers") y con historia familiar de hipertensión. En pacientes con DM tipo 1, la hiperfiltración glomerular se asocia con riesgo de desarrollar proteinuria hasta 10 veces mayor que en pacientes con filtración normal. La asociación de hiperfiltración y nefropatía se ha atribuido a la hipertensión glomerular que determina el aumento en filtración. En los diabéticos tipo 2 la hiperfiltración es menos aparente, probablemente por la coexistencia de aterosclerosis y lesión vascular renal.

La participación de la hipertensión glomerular en la patogenia de la nefropatía puede explicar porque la hipertensión arterial es un importante factor de riesgo para el desarrollo y progresión de nefropatía. En animales con diabetes experimental, la capacidad de autorregulación renal es deficiente y como resultado las elevaciones de TA no producen la vasoconstricción aferente que normalmente previene la transmisión de presión al capilar glomerular. El mecanismo responsable de la pérdida de la autorregulación no se ha definido aunque se ha sugerido un exceso de factores vasodilatadores como prostaglandinas y óxido nítrico.⁶ La hipertensión glomerular produce lesión de la pared capilar y altera la permeabilidad a macromoléculas permitiendo el paso de proteínas a la luz tubular, inicialmente como microalbuminuria y posteriormente como

proteinuria franca que puede sobrepasar el rango nefrótico de 3 g/24 h. Concomitantemente con la proteinuria hay una disminución progresiva de la filtración glomerular hasta la insuficiencia renal.

El daño renal es mediado por varios factores, como la glicosilación de proteínas por la hiperglucemia, las alteraciones hemodinámicas y la proteinuria.²⁻⁵ En términos generales, el depósito de proteínas glicosiladas en la membrana basal del capilar glomerular da lugar al engrosamiento de la pared característico de la nefropatía diabética; la hipertensión glomerular produce lesión endotelial, proliferación mesangial y eventualmente glomerulosclerosis; la proteinuria contribuye a la lesión túbulo intersticial a través de promover la infiltración inflamatoria tubulointersticial y la transdiferenciación epitelio-mesenquimatosa de las células tubulares.

En estos procesos participan activamente factores vasoactivos, citocinas y factores de crecimiento. Entre éstos, la angiotensina II tiene un papel predominante como lo demuestran estudios experimentales y clínicos en los que se ha observado que el bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA) es el tratamiento más eficaz para prevenir la progresión de la nefropatía DM. Los pacientes diabéticos generalmente cursan con hiporreninemia, sin embargo, se ha observado que dosis altas de un bloqueador del receptor AT1 produce una respuesta vasodilatadora renal mayor en diabéticos que en sujetos sanos, lo cual sugiere que en estos pacientes hay una sobre activación del sistema renina angiotensina (SRA) intrarrenal.

La angiotensina II participa en la progresión de la nefropatía DM no sólo por sus efectos sobre la presión arterial y la hemodinámica glomerular sino a través de generación de estrés oxidativo y promover la expresión génica de moléculas proinflamatorias y profibróticas. En células mesangiales y de músculo liso vascular, Ang II estimula el sistema de oxidasas NADH/NADPH generando radicales superóxido que se unen a óxido nítrico para formar peroxinitrito y nitrotiración de proteínas, disminuyendo además la disponibilidad ON lo que contribuye a elevar la presión arterial.⁷ Por otra parte, el radical superóxido es convertido por acción de la enzima superóxido dismutasa a peróxido de hidrógeno. Ésta es la principal vía de activación del factor nuclear kapa B (NFκB), el cual una vez activado en el citosol, migra al núcleo celular y se une a

secuencias específicas en la región promotora de genes que codifican para moléculas pro inflamatorias promoviendo así su expresión y aumentando su síntesis. Algunas de éstas son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la IL-6, la endotelina, el TGF β , MCP-1 y otras. La sobreexpresión de estas moléculas promueve la infiltración de células inflamatorias, mayor generación de estrés oxidativo, transdiferenciación de células epiteliales en fibroblastos y eventualmente esclerosis glomerular y fibrosis tubulointersticial.⁸ Adicionalmente, Ang II ejerce un efecto proliferativo en células mesangiales y de músculo liso vascular que contribuye a la hipertrofia de pared arteriolar que ocurre en la nefropatía diabética. Por otra parte, las células inflamatorias activadas, especialmente células T sintetizan angiotensina lo que representa una fuente adicional de angiotensina intrarrenal que contribuye a la progresión del daño renal. De acuerdo con lo anterior es posible explicar porque la supresión del SRA con inhibidores de ECA o con antagonistas del receptor AT1 ha demostrado ser tan eficaz para prevenir la progresión de la nefropatía DM.

En la actualidad existe evidencia clínica derivada de estudios prospectivos bien controlados en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 que demuestran que el tratamiento con inhibidores de ECA o con antagonistas del receptor AT1 puede prevenir y en algunos casos inducir remisión de la nefropatía DM. En un estudio que incluyó a 409 pacientes con DM tipo 1 con nefropatía establecida (proteinuria y elevación de creatinina inferior a 2.5 mg/dL) que recibieron aleatoriamente captopril o placebo más tratamiento convencional durante cerca de 4 años; el tratamiento con captopril retardó la elevación de creatinina plasmática y disminuyó la probabilidad de IRC o muerte, el efecto benéfico fue más evidente cuando la creatinina era mayor de 1.5 mg/dL y fue igual en pacientes hipertensos y normotensos.⁹ En algunos pacientes con DM tipo 1 el efecto antiproteinúrico es muy marcado con remisión sostenida de la nefropatía.

En pacientes con DM tipo 2 existe menos información sobre el efecto del tratamiento antihipertensivo con inhibidores de ECA aunque los efectos parecen ser similares. En cambio, hay más información sobre la eficacia de antagonistas del receptor AT1 (ARA). En general el control estricto de la presión arterial es de gran importancia para prevenir la progre-

sión de las complicaciones diabéticas y en especial la nefropatía. En el estudio UKPDS por cada 10 mmHg de reducción en la presión sistólica se redujo el riesgo de complicaciones en 12% y el riesgo más bajo fue con presiones inferiores a 120 mmHg.

Recientemente se terminaron dos grandes estudios clínicos que demostraron claramente un efecto benéfico de ARA en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. En el estudio con irbesartan se incluyeron a 1,715 pacientes hipertensos con nefropatía que recibieron en forma aleatoria, irbesartan, amlodipina o placebo más tratamiento convencional. Después de 2.6 años irbesartan se asoció con un riesgo de duplicar la creatinina sérica 30 a 37% menor que placebo y amlodipina a pesar de que el control de la presión arterial fue igual en los tres grupos.¹⁰ En el estudio RENAAL se incluyeron a 1,513 pacientes DM tipo 2 con nefropatía y recibieron en forma aleatoria losartan o placebo más tratamiento convencional para asegurar el control de la presión arterial. Losartan redujo la incidencia de duplicación de creatinina en 25% y la insuficiencia renal terminal en 28%. El seguimiento fue 3.4 años y el control de TA igual en ambos grupos.¹¹ En ambos estudios no se demostró disminución en mortalidad cardiovascular, probablemente porque la duración fue corta y el número de pacientes reducido, sin embargo en otros estudios con mayor número de pacientes, ramipril y losartan redujeron la mortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Finalmente se ha sugerido que la combinación de inhibidores de ECA y antagonistas del receptor de angiotensina puede ofrecer mayor nefroprotección que ambos fármacos aislados. En un estudio controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión y microalbuminuria, la respuesta antihipertensiva fue semejante con lisinopril y candesartan pero inferior a la respuesta del tratamiento combinado. Efectos semejantes se observaron en la respuesta antiproteinúrica.¹² En conclusión, el tratamiento en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética debe incluir un inhibidor de ECA o un antagonista del receptor de angiotensina para reducir la presión arterial por debajo de 130/85 mmHg y en pacientes con más de 1 ó 2 g de proteinuria al día, por debajo de 120/75. En prácticamente todos los casos es necesario utilizar más de un fármaco para lograr el objetivo terapéutico.

Referencias

1. VELÁZQUEZ-MONROY O, ROSAS PERALTA M, LARA ESQUEDA A, PASTELÍN HERNÁNDEZ G, CASTILLO C, ATTIE F, TAPIA CONYER R: *Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México*. Arch Cardiol Mex 2003; 73:62-772.
2. REMUZZI G, SCHIEPPATI A, RUGGENENTI P: *Nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2002; 346: 1145-1151.
3. COOPER ME: *Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy*. Lancet 1998; 352: 213.
4. RITZ E, STEFANSKI A: *Diabetic nephropathy in type II diabetes*. Am J Kidney Dis 1996; 27: 167.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998; 352: 1557.
6. DE VRIESE AS, TILTON RG, ELGER M, STEPHAN CC, KRIZ W, LAMEIRE NH: *Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes*. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 993.
7. RAJAGOPALAN S, KRIRZ S, MÜNDEL T, TARPAY M, FREEMAN BA, GRIENDLING KK, HARRISON DG: *Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation*. J Clin Invest 1996; 97: 1916-1923.
8. BARNES PJ, KARIN M: *Nuclear factor κ B. A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases*. New Engl J Med 1997; 336: 1066-1071.
9. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD: *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. N Engl J Med 1993; 329: 1456.
10. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, BERL T, POHL MA, LEWIS JB, RITZ E, ET AL: For the collaborative study group. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
11. BRENNER BM, COOPER ME, DE ZEEUW D, KEANE WF, MITCH WE, PARVING HH, ET AL: for; RENAAL Study Investigators. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
12. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I, OREN S, VISKOPER R, WATTS RW, COOPER ME: *Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study*. BMJ 2000; 321: 1440.