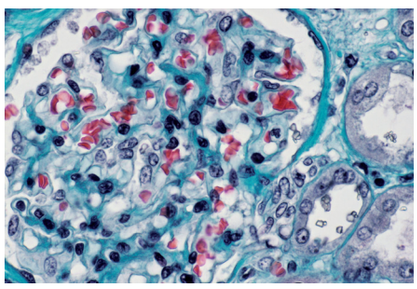
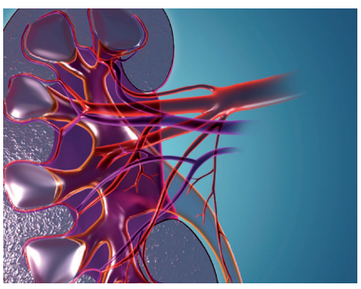
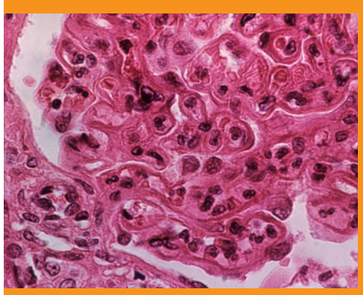
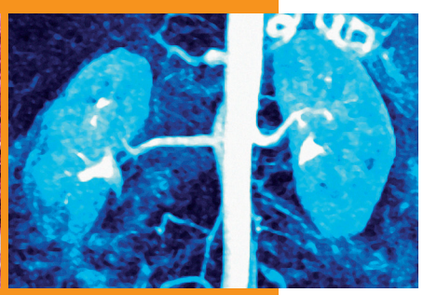
01_Portada_mod_3.pdf 1 02/08/12 13:04

DIABETES
Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Reducción de la proteinuria, bloqueo del SRAA y abordaje multifactorial de la ND

Autores:
Dr. Pablo Gómez-Fernández
Dr. Julián Segura de la Morena
Dr. Fernando de Álvaro Moreno

MÓDULO 3

Boehringer Ingelheim

Sociedad Española de Nefrología

Lilly

Título original: *Diabetes y enfermedad renal crónica. Módulo 3.*
Reducción de la proteinuria, bloqueo del SRAA y abordaje multifactorial de la ND.

Autores:
Dr. Pablo Gómez-Fernández
Servicio de Nefrología-Unidad de Factores de Riesgo Vascular, Hospital del Servicio Andaluz de Salud, Jerez de la Frontera.
Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz.
Dr. Julián Segura de la Morena
Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Dr. Fernando de Álvaro Moreno
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

Director del Grupo Editorial Nefrología-S.E.N.:
Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez-Navarro
Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología

Grupo Editorial
nefrología
Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

Depósito legal: B-25388-2012
ISBN: 978-184-15134-55-8

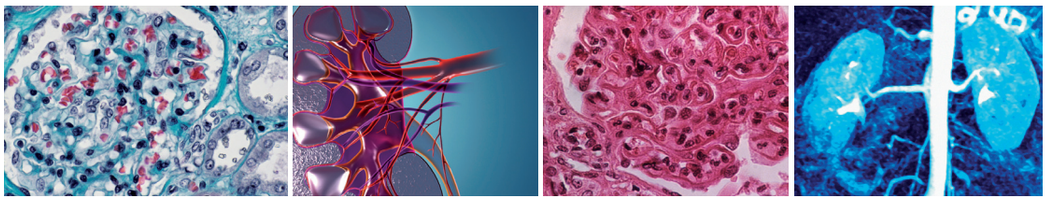
PLUS MEDICAL
Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
info@plusmedical.es

Edición patrocinada por Boehringer Ingelheim y Lilly

© Copyright 2012. Grupo Editorial Nefrología
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

02_Creditos_mod_3.indd 1 02/08/12 13:11



ÍNDICE

2 **Capítulo 1**
El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su efecto en la nefropatía diabética

Dr. Pablo Gómez-Fernández

9 **Capítulo 2**
Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético

Dr. Julián Segura de la Morena

14 **Capítulo 3**
Abordaje multifactorial en la nefropatía diabética

Dr. Fernando de Álvaro Moreno

03_Interior nefro_mod_3.indd 1 02/08/12 13:46

Capítulo 1. El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su efecto en la nefropatía diabética

Dr. Pablo Gómez-Fernández

Servicio de Nefrología-Unidad de Factores de Riesgo Vascular, Hospital del Servicio Andaluz de Salud, Jerez de la Frontera. Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz

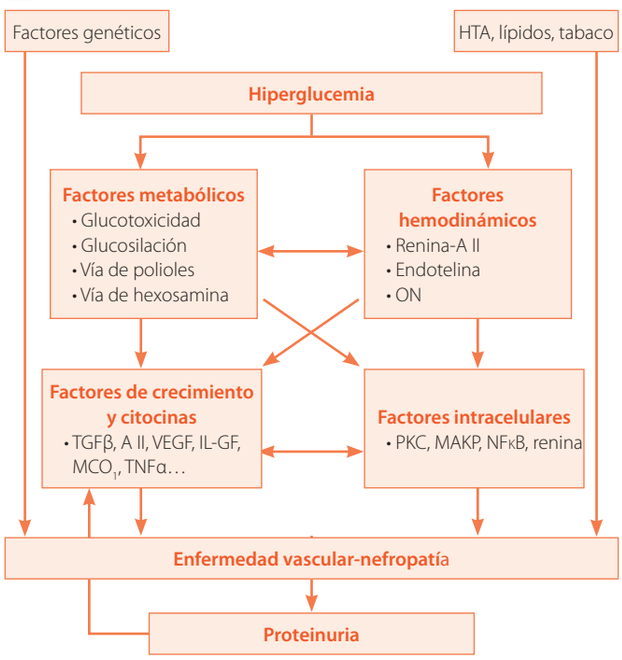
INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es, en la actualidad, una de las principales causas de insuficiencia renal avanzada y de inclusión de enfermos en terapia sustitutiva con diálisis.

La historia natural de la ND no está completamente aclarada. Del estudio de los enfermos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de reciente diagnóstico incluidos en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), se concluye que, a los 10 años del diagnóstico de DM2, un 25% de ellos tiene microalbuminuria, macroalbuminuria el 5% y elevación de creatinina o insuficiencia renal avanzada el 0,8%[1].

Son varios los mecanismos patofisiológicos que participan en la génesis y progresión de la ND. La hiperglucemia activa mecanismos hemodinámicos, metabólicos y humorales, entre ellos la angiotensina II (A II). Se establece una interacción recíproca entre todos ellos (figura 1).

Figura 1 Mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis y progresión de la nefropatía diabética



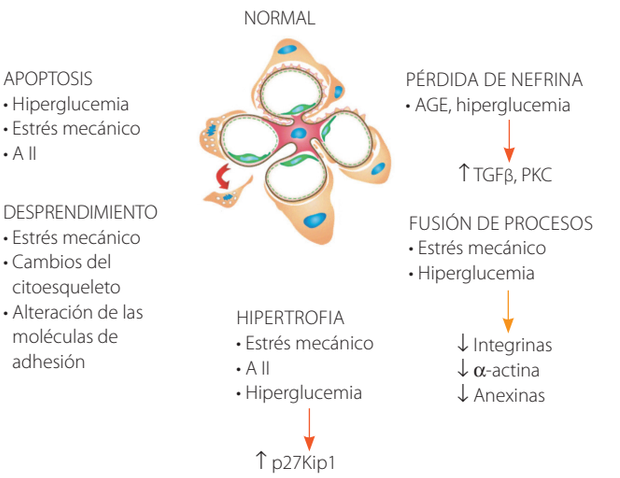
En la génesis y progresión de la nefropatía diabética intervienen factores metabólicos y hemodinámicos que interactúan entre sí. Se generan citocinas fibrogénicas y proinflamatorias que producen alteraciones de la permeabilidad y daño estructural glomerular. La proteinuria, a su vez, contribuye al proceso inflamatorio. Otros factores como la HTA o el tabaquismo contribuyen al daño renal.

A II: angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IL-GF: factor de crecimiento similar a insulina; MAKP: proteína cinasa activada por mitógenos; MCP_1: proteína quimiotáctica de monocitos; NFκB: factor nuclear κB; ON: óxido nítrico; PKC: proteína cinasa C; TGFβ: factor de crecimiento transformante β; TNFα: factor de necrosis tumoral α; VEGF: factor de crecimiento de endotelio vascular.

La incidencia de microalbuminuria en la DM2 es del 2,5%/año, y su prevalencia está en torno al 30%[2]. La importancia del aumento de la excreción de albúmina en la DM deriva de dos hechos: es un predictor de la aparición posterior de proteinuria y es un marcador de riesgo vascular.

En el aumento de la excreción de albúmina en la DM influyen varios factores. Por una parte, un mecanismo hemodinámico con un aumento de la presión intraglomerular en el que intervienen, entre otros, las alteraciones de la autorregulación renal y el aumento tisular renal de A II, que produce, preferentemente, vasoconstricción de la arteriola eferente. Por otra parte, múltiples mecanismos metabólicos/inflamatorios inducidos por la hiperglucemia promueven alteraciones de los tres componentes de la membrana de filtración: endotelio, membrana basal y podocitos. Especial relevancia en la génesis de la proteinuria y la progresión del daño renal en la DM tienen los podocitos (figura 2). La membrana basal desnuda de la cobertura de podocitos y el propio endotelio alteran su permeabilidad, de forma que se produce proteinuria y derivación del filtrado fuera de la cápsula de Bowman, lo que promueve glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. Igual que ocurre en otras nefropatías glomerulares, la presencia de proteinuria en la ND predice una mala evolución de la función renal. Esto puede atribuirse a que la proteinuria es expresión de daño estructural avanzado con podocitopenia, difícilmente reversible, y a

Figura 2 Alteraciones de los podocitos en la nefropatía diabética



Tanto la hiperglucemia como las alteraciones de la autorregulación del flujo sanguíneo renal, con la hipertensión intraglomerular y distensión mecánica resultante, y la A II contribuyen a las anomalías de los podocitos en la nefropatía diabética por diversos mecanismos: aumento de AGE y, secundariamente, de TGFβ y proteína cinasa C (PKC), disminución de proteínas estructurales del podocito y aumento de la cinasa dependiente de ciclina (p27Kip1).

A II: angiotensina II; AGE: productos avanzados de glucación; p27Kip1: kinasa dependiente de ciclina; PKC: proteín-kinasa C; TGFβ: factor transformante de crecimiento β.

03_Interior nefro_mod_3.indd 2 02/08/12 13:46

que la proteinuria ejerce un efecto proinflamatorio que provoca el daño renal progresivo.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está especialmente implicado en la producción y mantenimiento del daño vascular y renal del paciente con DM. Está definitivamente establecido que la A II, actuando en receptores AT1 y a través de la aldosterona, ejerce un sinfín de efectos: induce vasoconstricción, aumenta la reabsorción tubular de Na^+ y el estrés oxidativo, y promueve secreción cardiovascular y renal de citocinas fibrogénicas e inflamatorias, entre otros.

Muchos estudios han demostrado el efecto beneficioso de los bloqueantes del SRAA en la protección cardiovascular y renal del paciente diabético[3-5]. Hay muchos datos que sugieren que en la DM hay un aumento del sistema renina-angiotensina (SRA) tisular renal (tabla 1)[6-11], en el que intervienen varios mecanismos, algunos no aclarados.

En la DM los efectos renoprotectores del bloqueo del SRA son superiores al de otros fármacos antihipertensivos a igual reducción de la presión arterial (PA) braquial. El bloqueo del SRA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de A II (ARA II) retrasa la aparición del aumento de excreción de albúmina, reduce su cuantía y enlentece el deterioro del filtrado glomerular (FG)[3-5,12-14]. Tanto el irbesartán como el losartán han demostrado reducir la progresión de la insuficiencia renal en la DM2 con hipertensión arterial (HTA) y ND establecida. Este efecto nefroprotector se acompañó de una reducción de la proteinuria en un 33 y un 35%, respectivamente[3,4].

Pese a estos efectos antiproteinúricos de IECA y ARA II, muchos enfermos con DM2 en tratamiento con bloqueantes del SRA progresan de microalbuminuria a proteinuria y, en muchos casos, con proteinuria residual sigue el deterioro de la función renal. Por esta razón se han buscado estrategias, a fin de conseguir una modulación del SRA más eficaz para disminuir la proteinuria residual y obtener más nefroprotección.

DIETA HIPOSÓDICA

La ingesta de sodio se asocia no sólo a HTA, sino también a albuminuria. Una ingesta elevada de sodio puede inhibir el efecto antiproteinúrico de los IECA, efecto que se puede restituir con la incorporación de un diurético[15,16].

Cuando en sujetos con nefropatía proteinúrica a un bloqueante del SRA se le añade una baja ingesta de sodio o un diurético tiazídico, se potencia el efecto antiproteinúrico en la misma magnitud. La combinación de los dos optimiza la eficacia antiproteinúrica del bloqueo del SRA[17].

Tabla 1 Alteraciones del sistema renina-angiotensina circulante y tisular renal en la diabetes mellitus

- Disminución de la ARP
- ↑ de los valores de prorrenina
- ↑ respuesta del FPR a IECA/ARA II
- ↓ supresión de renina tras ARA II
- ↑ ECA y quimasa en el riñón
- ↓ ECA II renal
- Secreción de prorrenina-renina por ducto colector
- Aumento de receptores AT1 en podocitos
- Aumento de receptores prorrenina-renina

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARP: actividad renina plasmática; ECA: enzima convertidora de angiotensina II; FPR: flujo plasmático renal; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

La restricción de sodio es especialmente importante en la población diabética con HTA, en la que hay más dificultad para la eliminación renal de Na^+, sobre todo en presencia de ND. Una dieta baja en sodio potencia el efecto antiproteinúrico del bloqueo del SRA, mientras que una dieta alta en sodio reduce la respuesta[18,19].

Un reciente análisis *post hoc* de pacientes con ND incluidos en ensayos con ARA II evidencia que el mayor efecto reductor de la albuminuria y de la PA, y la mayor eficacia reno y vasculoprotectora, se observaba en los sujetos que recibían el ARA II y tenían la menor ingesta de sodio[20].

La mayor eficacia antiproteinúrica del bloqueo del SRA tras añadir dieta hiposódica o diuréticos se asocia a una disminución de la PA sistémica e intraglomerular. En algunos estudios, la eficacia antiproteinúrica adicional de la dieta hiposódica persistía tras ajustes a las modificaciones de la PA, lo que sugiere que podrían participar otros mecanismos.

Dada la potenciación del efecto antiproteinúrico del bloqueo del SRA que ofrece la dieta hiposódica, es necesaria su implementación en todos los casos de nefropatía proteinúrica. Ofrece ventajas sobre los diuréticos, menos efectos metabólicos y alteraciones iónicas, y no reduce los valores de eritropoyetina[21]. No obstante, en muchos casos serán necesarias las dos medidas para optimizar la eficacia antiproteinúrica.

BLOQUEO COMBINADO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA + ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Los IECA y los ARA II actúan a diferente nivel en la cascada del SRA. El beneficio de los IECA deriva de su efecto en la disminución de A II y de la capacidad de aumentar bradicinina, incrementar el péptido N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina con efectos antiinflamatorios y antifibróticos, y los valores de angiotensina 1-7 (A_{1-7}), péptido con acciones contrarias a la A II[22]. Por su parte, los ARA II, además de bloquear el efecto de la A II sobre su receptor AT1, permiten que aquélla actúe sobre el AT2, lo que comporta un aumento de óxido nítrico y vasodilatación. Asimismo, disminuyen la expresión de la enzima convertidora de angiotensina y aumentan la de la enzima convertidora tipo II (ECA II), contribuyendo así al aumento de A_{1-7}[23]. La combinación de IECA-ARA II pretende conseguir un bloqueo más eficaz del SRA, limitando el efecto de la A II generada por vías alternas, disminuyendo el escape de aldosterona y favoreciendo la generación de péptidos potencialmente beneficiosos como la A_{1-7}. Con este fundamento, se ha estudiado el efecto del bloqueo dual en la enfermedad vascular hipertensiva, en la aterosclerosis y en las nefropatías proteinúricas.

Un metaanálisis que compara el efecto antiproteinúrico (en estudios a corto y medio plazo) de la monoterapia frente a la combinación IECA-ARA II en nefropatía con micro o macroalbuminuria, diabética y no diabética, demuestra un mayor efecto antiproteinúrico de la combinación frente a la monoterapia[24]. Muchos de los estudios tienen como limitación la diferencia de PA conseguida, lo que puede condicionar el efecto antiproteinúrico. El uso de dosis usual en la combinación, el número limitado de enfermos y el corto tiempo de seguimiento son inconvenientes adicionales.

El ensayo clínico Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) estudió los efectos del bloqueo dual ramipril + telmisartán frente a monoterapia en sujetos con alto riesgo vascular (el 37% de ellos con DM2)[25]. Pese a un mayor descenso de la PA en el grupo con terapia combinada, no hubo diferencias en la variable primaria (muerte y eventos cardiovascula-

03_Interior nefro_mod_3.indd 3 02/08/12 13:46

res). Los eventos renales (necesidad de diálisis, duplicación de creatinina, etc.) fueron más frecuentes en el grupo de terapia combinada, grupo en el que también fue menor el riego de desarrollar micro o macroalbuminuria. La mayoría de los enfermos incluidos en el ONTARGET tenían un FG normal. Sólo el 13,1% tenía microalbuminuria, y el 4%, macroalbuminuria. El riesgo de progresión de la enfermedad renal era muy bajo, con un descenso promedio del FG inferior a 1 ml/año. Es posible, por tanto, que el estudio no tenga suficiente potencia para detectar efectos beneficiosos o perjudiciales del bloqueo dual en la progresión del daño renal.

Actualmente, no hay datos sólidos del beneficio renoprotector ni de la tolerabilidad a medio-largo plazo del bloqueo dual IECA + ARA II comparado con dosis óptima de monoterapia con IECA o ARA II en la ND.

Los ensayos con bloqueo dual IECA-ARA II en sujetos con ND, actualmente en realización[26,27], ayudarán a aclarar estas incertidumbres.

DOSIS SUPRAELEVADAS DE BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Dosis de bloqueantes del SRA más elevadas que las usadas convencionalmente para tratar la HTA pueden conseguir un bloqueo más eficaz del SRA[28]. Estas supradosis reducen la proteinuria en nefropatías glomerulares. Dosis de candesartán de 128 mg/día, en comparación con 16 mg/día, producen, al cabo de 30 semanas, una reducción de la proteinuria del 33% en sujetos con proteinuria persistente[29]. Usando otra estrategia, Aranda ha demostrado que la dosis de 80 mg de telmisartán repartida en dos tomas tiene, a igual control de la PA, mayor efecto antiproteinúrico con mejor preservación del FG que la dosis convencional de 80 mg/día[30]. Dado que, en el caso de los fármacos de larga acción como el telmisartán, fraccionando la dosis no se aumenta la eficacia antihipertensiva ni de bloqueo de receptores AT1 vasculares, cabe pensar que estos resultados son atribuibles a mayor eficacia sobre el SRA tisular renal. En un ensayo aleatorizado, abierto y con diseño *prospective randomized open blinded end-point* (PROBE), se estudió, en sujetos con nefropatía proteinúrica no diabética y creatinina sérica entre 1,5 y 5 mg/dl, el efecto de dosis crecientes de benazepril y losartán, tituladas en función de la proteinuria, sobre la variable combinada duplicación de creatinina, insuficiencia renal terminal y muerte. Las dosis antiproteinúricas óptimas de IECA y ARA II, a comparable control de la PA, reducían significativamente el riesgo de eventos renales[31].

Dosis elevadas de bloqueantes del SRA pueden ser de especial interés en el caso de la DM, en la que un SRA yuxtaglomerular activado puede implicar más requerimientos de bloqueantes del SRA[32]. En la ND también hay un aumento de la expresión tisular renal de otros componentes del SRA (tabla 1). En 391 sujetos con DM2, HTA y albuminuria de 209-700 µg/min, Hollenberg demostró que las dosis de valsartán de 320 mg y 640 mg, frente a 160 mg, producían una reducción significativa adicional de la albuminuria[33]. En un estudio con un número reducido de enfermos, dosis de 900 mg de irbesartán, frente a dosis de 300 mg, generaban una reducción adicional del 15% de la proteinuria sin cambios de la PA[34]. Esta discordancia de respuesta de la PA y la albuminuria también se observó en otros estudios[35].

Dosis altas de bloqueantes del SRA pueden producir un aumento de K+ y de creatinina séricos. No hay ensayos clínicos que permitan establecer el valor y efectos a largo plazo de megadosis de ARA II en la ND.

Aun con la limitación de los datos disponibles, en los sujetos con DM2 y proteinuria residual (a pesar de recibir dosis estándares de bloqueantes del SRA y fármacos adicionales para conseguir valores adecuados de PA) se puede intentar, con controles de K^+ y creatinina, supradosis de ARA II para obtener un efecto antiproteinúrico más firme.

FÁRMACOS ANTIALDOSTERÓNICOS

La aldosterona, tras su unión al receptor mineralcorticoide (MC), activa mecanismos reguladores que promueven la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal. Produce, además, vasoconstricción, fibrosis cardíaca y estimulación hipotálamica, entre otros. También hay receptores MC renales en los podocitos, células mesangiales y fibroblastos renales. Su estimulación promueve apoptosis podocitaria, estrés oxidativo, producción de citocinas inflamatorias y fibrogénicas. Todo ello contribuye a proteinuria y daño renal[36,37].

Los bloqueantes del SRA inducen, inicialmente, una disminución de la aldosterona sérica. En muchos casos, con el tiempo, la aldosterona regresa a su valor previo. Este «escape de aldosterona» ocurre con una frecuencia variable (10-40%) y su fisiopatología no se conoce bien[38]. Además, hay evidencias experimentales de la existencia de un sistema renal local de aldosterona[39].

Con estos fundamentos, se ha explorado el efecto antiproteinúrico de la adición de bloqueantes del receptor MC (espironolactona y eplerenona) a los bloqueantes del SRA (IECA y ARA II). Se han realizado varios estudios de intervención en nefropatías crónicas proteinúricas. Todos demuestran que la espironolactona y la eplerenona, añadidas a IECA o ARA II, reducen la proteinuria, independientemente de los cambios de la PA[40,41]. En los enfermos con una creatinina inicial elevada (1,4-1,8 mg/dl), la frecuencia de hiperpotasemia ($K^+ \geq$ 6 mEq/l) fue mayor en los que recibían espironolactona-IECA y en los tratados con la combinación IECA-ARA II que en el grupo en monoterapia con IECA[42].

Aunque los resultados de tratamiento con la asociación de antialdosterónicos y bloqueantes del SRA son esperanzadores, la mayoría de los estudios tiene un número muy reducido de enfermos y el tiempo de seguimiento es escaso. Se necesitan ensayos de intervención para definir la eficacia y seguridad. Entre tanto, en la ND con proteinuria residual se pueden añadir antialdosterónicos a bloqueantes del SRA. Se usarán dosis bajas y se harán controles rigurosos y frecuentes de los valores de K^+.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA RENINA

Con el desarrollo reciente de inhibidores directos de renina (IDR) bioactivos por vía oral, se puede inhibir el SRA en su punto de activación inicial, e impedir así la acción de la renina sobre el angiotensinógeno. Los IDR también inhiben la actividad catalítica que la renina y la prorrenina ejercen tras su unión al receptor renina-prorrenina. La capacidad de los IDR para disminuir la actividad de renina plasmática hace muy atractiva la idea de asociarlos a otros bloqueantes del SRA como IECA y ARA II, que aumentan la secreción y la actividad renina.

Estudios experimentales han demostrado que el aliskiren inhibe el SRA intracelular activado por la hiperglucemia y disminuye la expresión glomerular de receptores de renina-prorrenina[43]. El aliskiren, asociado a otros bloqueantes del SRA, neutraliza, incluso disminuye, el aumento de la actividad de renina plasmática[44]. Comparado con los IECA o ARA II, induce más incremento del flujo plasmático renal, lo que sugiere mayor acción sobre el SRA tisular renal[45], y reduce más la excreción de aldosterona.

03_Interior nefro_mod_3.indd 4 02/08/12 13:46

La eficacia renoprotectora de los IDR asociados a ARA II se evaluó en un ensayo clínico en pacientes con DM2 y ND. Comparados con el grupo que recibió losartán, los enfermos tratados con losartán y aliskiren tenían una reducción significativa de la proteinuria de un 20%[46]. Con estos precedentes se diseñó e inició un ensayo clínico (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints [ALTITUDE]) en enfermos con DM2 y elevado riesgo vasculorrenal[47]. El objetivo primario fue analizar el efecto del bloqueo dual (bloqueantes del SRA [IECA o ARA II] asociados a aliskiren) frente al bloqueo simple del SRA (IECA o ARA II) sobre morbimortalidad cardiovascular, duplicación de creatinina e insuficiencia renal avanzada. El ensayo fue suspendido al comprobar, en un análisis intermedio, una mayor incidencia de ictus no fatal, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los enfermos tratados con aliskiren. Por tanto, no debe usarse aliskiren asociado a IECA o ARA II en enfermos con DM2.

OTRAS TERAPIAS

Otros péptidos y receptores del SRA tienen efectos opuestos a la A II y a los receptores AT1. Cabe, pues, la posibilidad de que, en un futuro, modulaciones farmacológicas de aquéllos con agonistas AT2, activadores de ECA II o agonistas de receptores «mas» puedan tener beneficios renoprotectores, como se ha demostrado experimentalmente en otros órganos[48,49].

La inflamación tiene un papel muy importante en la génesis y el mantenimiento de la ND[50]. El efecto beneficioso de los bloqueantes del SRA sobre el riñón se fundamenta en parte en su efecto antiinflamatorio. Otros agentes antiinflamatorios han demostrado, en estudios preliminares, beneficios en la ND. La bardoxolona (un agente que induce el factor de transcripción Nrf2 con acción antioxidante), añadida a bloqueantes del SRA, disminuye los marcadores de inflamación y mejora el FG. La proteinuria, sin embargo, aumenta, probablemente debido al incremento del FG[51].

La pentoxifilina tiene capacidad de modular el factor de necrosis tumoral y otras citocinas proinflamatorias. Varios estudios han demostrado que produce una reducción de la proteinuria en sujetos con ND[52].

En un estudio con un número muy reducido de enfermos con ND, el agente antifibrótico pirfenidona, con capacidad de inhibir la producción de factor de crecimiento transformante β y factor de necrosis tumoral α, en dosis de 1.200 mg/día, incrementaba el FG sin cambios de la albuminuria[53].

Varios factores como la A II, glucosa, insulina o la HTA, entre otros, aumentan la síntesis de endotelina, que, actuando sobre receptores tipo A, induce fibrosis, inflamación, alteraciones podocitarias y, consecuentemente, proteinuria[54]. El efecto antiproteinúrico del avosentán, antagonista no selectivo de receptores tipo A, añadido a IECA o ARA II, se comprobó en sujetos con DM2 y ND. El avosentán producía una reducción de la proteinuria de un 47-49%. El ensayo se suspendió prematuramente por la aparición de retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca[55].

Los metabolitos activos de la vitamina D (vitD) y los activadores selectivos del receptor de la vitD disminuyen la expresión de renina, ejercen efectos antiinflamatorios y reducen la proteinuria[56]. El paricalcitol, añadido a bloqueantes del SRA, produce una reducción de la albuminuria en sujetos con DM2 y nefropatía[57]. Cuando se administra colecalciferol a sujetos con ND tratados con bloqueantes del SRA, y con valores séricos de 25-OH-vitD reducidos, disminuyen significativamente la albuminuria y los valores urinarios del factor de crecimiento transformante β[58].

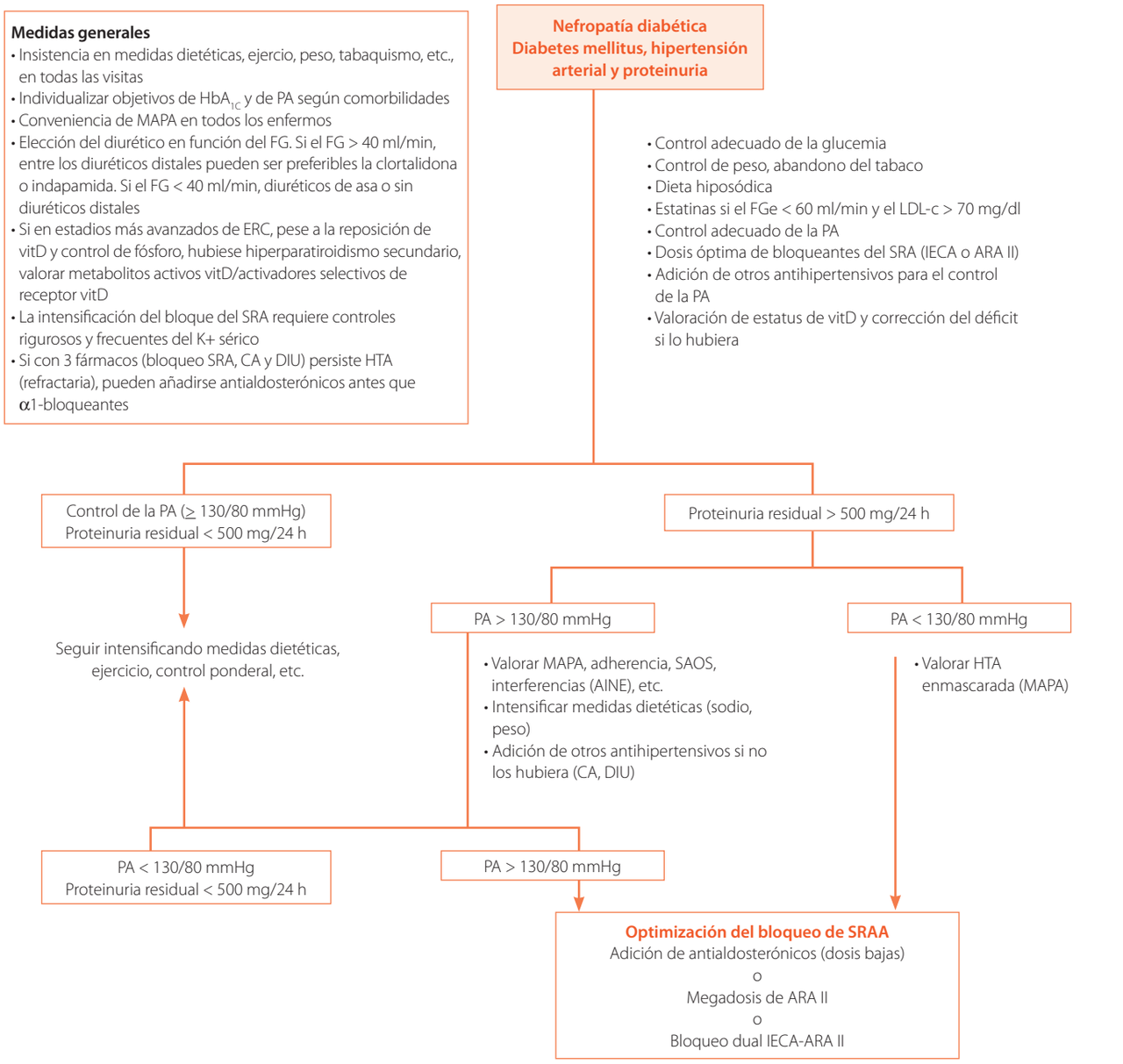
CONCLUSIONES

Hay muchas evidencias de que la proteinuria es un predictor de riesgo de progresión de enfermedad renal y de eventos cardiovasculares. Esto se sustenta en el papel nefropatogénico que tiene al albuminuria y en su carácter de marcador de daño renal y vascular. Muchos estudios *post hoc* objetivan un paralelismo entre evolución de proteinuria y función renal, y riesgo vascular. Terapias que disminuyen la proteinuria reducen la progresión de daño renal y los eventos vasculares[59-61]. Consecuentemente, se ha considerado la proteinuria como un marcador subrogado de daño renal. Sin embargo, ensayos recientes demuestran divergencia entre la evolución de la proteinuria y del FG, y de eventos vasculares. Descensos de proteinuria se acompañan de mayor deterioro del FG y más eventos vasculares, y aumentos del FG se acompañan de incremento de albuminuria[25,51,62]. Surge el debate sobre si la proteinuria es un subrrogado adecuado. Es posible que estas discordancias radiquen en diferentes patologías renales y en la comorbilidad acompañante. En casos de enfermedad vascular grave, un bloqueo excesivo/inadecuado del SRA podría inducir cambios hemodinámicos sistémicos y renales con disminución del FG y de la proteinuria, y un aumento de eventos vasculares. En otras situaciones en las que la reducción de la proteinuria tras bloqueo del SRA se debe (al menos en parte) a freno o regresión del proceso nefropatológico, la disminución de la proteinuria debe asociarse a un enlentecimiento del deterioro o mantenimiento del FG. Es necesario tener marcadores más sensibles, precisos y precoces que puedan guiar el momento y la intensidad terapéutica de las medidas antiproteinúricas disponibles.

Si ha fallado la prevención primaria, ante una ND incipiente con microalbuminuria debemos tener una intervención multifactorial (control de glucemia, bloqueo del SRA, control de la PA, terapia hipolipemiante, abandono del tabaco, reducción ponderal, etc.) para conseguir la regresión e impedir la progresión a proteinuria. A la espera de que dispongamos de más evidencias, en caso de ND establecida, con proteinuria residual pese a bloqueo del SRA, dieta hiposódica y valores adecuados de PA, glucemia y vitD, se considerará de forma individual el uso de algunas de las medidas comentadas para optimizar el bloqueo del SRAA (figura 3).

03_Interior nefro_mod_3.indd 5 02/08/12 13:46

Figura 3 Tratamiento de la proteinuria residual en la nefropatía diabética



En la nefropatía diabética con proteinuria residual se intensificarán todas las medidas básicas: dietéticas, ejercicio físico, control de peso y abandono del hábito tabáquico, así como control adecuado metabólico (glucemia, lípidos...) y de la PA. Es conveniente la realización de monitorización de la MAPA. El objetivo de PA se individualizará según comorbilidades. La terapia antihipertensiva incluirá un bloqueante del SRA en dosis óptimas. Si, pese a todo, persiste la proteinuria residual, se puede optimizar el bloqueo del SRAA con alguna de las medidas propuestas, teniendo en cuenta que falta evidencia sólida para la elección de la modalidad más adecuada de modulación del SRAA.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CA: antagonistas del calcio dihidropiridínicos; DIU: diurético; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; MAPA: presión arterial ambulatoria; PA: presión arterial; SAOS: síndrome de la apnea obstructiva del sueño; SRA: sistema renina-angiotensina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; vitD: vitamina D.

03_Interior nefro_mod_3.indd 6 02/08/12 13:46

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003;63:225-32.
2. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int 2006;69:2057-63.
3. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60.
5. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253-9.
6. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. Am J Hypertens 2004;17:1-7.
7. Stankovic AR, Fisher ND, Hollenberg NK. Prorenin and angiotensin-dependent renal vasoconstriction in type 1 and type 2 diabetes. Am Soc Nephrol 2006;17:3293-9.
8. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De'Oliveira JM, Laffel LM, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 1999;10:2382-91.
9. Gordon MS, Price DA, Hollenberg NK. Blunted suppression of plasma renin activity in diabetes. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000;1:252-6.
10. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:1738-47.
11. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Ohashi Y, Tanaka Y, Miyagi M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. Am J Kidney Dis 2008;51:613-23.
12. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-17.
13. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-51.
14. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.
15. Van de Wal RM, Gansevoort RT, Van der Harst P, Boomsma F, Thijs Plokker HW, Van Veldhuisen DJ, et al. Predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced reduction of urinary albumin excretion in nondiabetic patients. Hypertension 2006;48:870-6.
16. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, De Jong PE, De Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1682-5.
17. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, De Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. Am Soc Nephrol 2008;19:999-1007.
18. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, Panangiotopoulos S, Casley DJ, Cooper ME, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:663-71.
19. Ekinci EI, Thomas G, Thomas D, Johnson C, Macisaac RJ, Houlihan CA, et al. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake. Diabetes Care 2009;32:1398-403.
20. Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. Kidney Int 2012; doi: 10.1038/ki.2012.74.
21. Slagman MC, Sinkeler SJ, Hemmelder MH, Waanders F, Vogt L, Kluin-Nelemans HC, et al. Erythropoietin is reduced by combination of diuretic therapy and RAAS blockade in proteinuric renal patients with preserved renal function. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3256-60.
22. Peng H, Carretero OA, Liao TD, Peterson EL, Rhaleb NE. Role of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in the antifibrotic and anti-inflammatory effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in hypertension. Hypertension 2007;49:695-703.
23. Koka V, Huang XR, Chung AC, Wang W, Truong LD, Lan HY. Angiotensin II up-regulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulates ACE2 via the AT1-ERK/p38 MAP kinase pathway. Am J Pathol 2008;172:1174-83.
24. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008;148:30-48.
25. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-53.
26. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, O'Connor T, Brophy M, Emanuele N, et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:361-8.
27. Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Preventing ESRD in overt nephropathy of type 2 diabetes. NCT00494715. Disponible en: http:/clinicaltrial.gov. Última consulta: 24 de mayo de 2012.
28. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? Hypertension 2003;41:31-6.
29. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S; SMART. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol 2009;20:893-900.
30. Aranda P, Segura J, Ruilope L, Aranda FJ, Frutos MA, Lopez V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. Am J Kidney Dis 2005;45:1074-9.
31. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang WR, Liang M, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 2007;18:1889-98.
32. Hollenberg NK, Fisher ND, Nussberger J, Moukarbel GV, Barkoudah E, Danser AH. Renal responses to three types of renin-angiotensin system blockers in patients with diabetes mellitus on a high-salt diet: a need for higher doses in diabetic patients? J Hypertens 2011;29:2454-61.
33. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2007;25:1921-6.
34. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Kidney Int 2005;68:1190-8.
35. Holtkamp FA, De Zeeuw D, De Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. Eur Heart J 2011;32:1493-9.
36. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. Nat Rev Nephrol 2010;65:261-73.
37. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. Hypertension 2007;49:355-64.
38. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:486-92.
39. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. Hypertension 2005;46:584-90.
40. Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. Kidney Int 2012;81:955-68.
41. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:940-51.
42. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009;20:2641-50.
43. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. Hypertension 2008;52:130-6.
44. Azizi M, Ménard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Rivière A, Vaidyanathan S, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. J Am Soc Nephrol 2004;15:3126-33.
45. Hollenberg NK, Fisher ND. Renal circulation and blockade of the renin-angiotensin system. Is angiotensin-converting enzyme inhibition the last word? Hypertension 1995;26:602-9.
46. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008;358:2433-46.

03_Interior nefro_mod_3.indd 7 02/08/12 13:46

47. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. Nephrol Dial Transplant 2009;24:1663-71.
48. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? Circulation 2008;118:2523-32.
49. Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, Fraga-Silva RA, Santos RA, Katovich MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. Exp Physiol 2011;96:287-94.
50. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Rev Nephrol 2011;7:327-40.
51. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;365:327-36.
52. Shan D, Wu HM, Yuan QY, Li J, Zhou RL, Liu GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD006800.
53. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011;22:1144-51.
54. Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. Nat Clin Pract Nephrol 2008;4:490-501.
55. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010;21:527-35.
56. Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernández E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297:F1502-9.
57. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376:1543-51.
58. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-β1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Kidney Int 2011;80:851-60.
59. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:1813-21.
60. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. J Am Soc Nephrol 2007;18:1540-6.
61. Hellemons ME, Persson F, Bakker SJ, Rossing P, Parving HH, De Zeeuw D, et al. Initial angiotensin receptor blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post hoc analysis of the IRMA-2 trial. Diabetes Care 2011;34:2078-83.
62. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1173-81.

03_Interior nefro_mod_3.indd 8 02/08/12 13:46

Capítulo 2. Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético

Dr. Julián Segura de la Morena

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes con diabetes[1]. Los pacientes con HTA presentan un riesgo de desarrollar diabetes que duplica o triplica el de los sujetos con presión arterial normal[2]. Además, los pacientes con diabetes tipo 2 presentan un riesgo de mortalidad cardiovascular entre dos y cuatro veces superior al de los no diabéticos[3,4]. La presencia simultánea de HTA y diabetes tiene un efecto especialmente lesivo sobre el sistema cardiovascular. De hecho, en pacientes diabéticos, el control de la presión arterial aporta beneficios evidentes[5,6], si bien sólo un 30% de los pacientes alcanza dicho control tensional[7].

PREVALENCIA

La incidencia de HTA en pacientes con diabetes tipo 2 es dos veces superior a la de los sujetos no diabéticos de similar edad[8]. En pacientes diabéticos, se define HTA como la presencia de cifras de presión arterial ≥ 130/80 mmHg[9]. Existe una clara relación lineal entre la edad y el índice de masa corporal por un lado y la prevalencia HTA y diabetes mellitus por otro[10].

Las cifras de prevalencia de diabetes e HTA son más elevadas en pacientes mayores de 60 años y en aquéllos con mayores índices de masa corporal[10]. En el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), realizado entre 1999 y 2004, la prevalencia de HTA y diabetes en Estados Unidos fue sólo del 2% en el grupo de edad entre 30 y 54 años, y aumentaba hasta el 12,4% entre los 65 y 74 años[7]. En población europea mayor de 50 años, la prevalencia de HTA es del 7,7%, y la de diabetes, del 26,8%[11].

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS HIPERTENSOS

Los pacientes diabéticos presentan una mayor prevalencia de HTA sistólica aislada. Además, debido a los trastornos disautonómicos, sufren una menor reducción de la presión arterial nocturna, una mayor variabilidad, una mayor frecuencia cardíaca y mayor predisposición a la hipotensión ortostática que los sujetos no diabéticos[12-15].

La diabetes se asocia con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y es la principal causa de insuficiencia renal terminal, ceguera y amputación no traumática[16,17]. La enfermedad coronaria es mucho más frecuente en los pacientes diabéticos hipertensos que en aquellos que padecen sólo diabetes o HTA[3,18]. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es del 72% en presencia de diabetes e HTA, y sólo del 32% en pacientes con un grado similar de HTA pero no diabéticos[19]. La presencia de diabetes duplica el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos[20].

INICIO DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO Y OBJETIVOS DE CONTROL EN DIABÉTICOS

En los pacientes diabéticos con presión arterial sistólica entre 130 y 139 mmHg o diastólica entre 80 y 89 mmHg, se recomienda instaurar los cambios en el estilo de vida necesarios para mejorar dichas cifras tensionales durante un período máximo de tres meses. Si tras este tiempo no se han alcanzado los objetivos de control, debe iniciarse un tratamiento farmacológico antihipertensivo. En los diabéticos con cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg, se aconseja una estrategia combinada de cambios de estilo de vida y tratamiento farmacológico antihipertensivo[9] (tabla 1).

Tanto la American Diabetes Association como el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure recomiendan un objetivo de control < 130/80 mmHg para los pacientes diabéticos, e incluso más exigente: < 125/75 mmHg en pacientes diabéticos con proteinuria[9,21]. Sin embargo, una revisión de la literatura y los resultados de varios trabajos recientes han contribuido a matizar estas recomendaciones[22]. Por ejemplo, en el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation), se observó que los pacientes que recibieron tratamiento activo mostraron una reducción del riesgo de complicaciones macro y microvasculares del 9% en comparación con el grupo placebo. Las cifras de presión arterial sistólica final en ambos grupos fueron superiores a 130 mmHg (en concreto, 136/73 y 140/73 mmHg, respectivamente)[23]. En el estudio INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril), la aparición de episodios cardiovasculares fue del 19,8% en los pacientes no controlados, del 12,6% en el grupo control estándar y del 12,7% en el grupo control más estricto[24].

Asimismo, el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) reveló que, a pesar de una diferencia de presión arterial sistólica de 14,2 mmHg entre el grupo control intensivo (presión arterial sistólica < 120 mmHg) y el estándar (< 140 mmHg), la tasa de aparición de complicaciones cardiovasculares fue similar[25], y no se redujo la progresión de la retinopatía diabética[26]. En consecuencia, la European Society of Hypertension recomienda un objetivo general de control tensional en pacientes diabéticos cercano, pero no inferior a 130/80 mmHg[22] (tabla 2).

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Cambios en el estilo de vida

Los cambios en el estilo de vida como la pérdida de peso, la dieta hiposódica y el ejercicio físico producen efectos beneficiosos en pa-

Tabla 1 Inicio de tratamiento antihipertensivo en el diabético hipertenso

Cifras de presión arterial	130-139/80-89 mmHg	≥ 140/≥ 90 mmHg
Recomendación American Diabetes Association[9]	Cambios del estilo de vida durante un máximo de tres meses, seguido de tratamiento farmacológico	Cambios del estilo de vida y tratamiento farmacológico

03_Interior nefro_mod_3.indd 9 02/08/12 13:46

cientes hipertensos, en pacientes diabéticos y, por tanto, en aquellos diabéticos con HTA[9]. No existen muchos estudios específicos sobre el efecto de la reducción de peso sobre la presión arterial en pacientes diabéticos. El estudio SOS (Swedish Obese Subjects) evaluó los efectos de la reducción de peso con cirugía bariátrica sobre los factores de riesgo cardiovascular después de dos y diez años de seguimiento[27]. Tras dos años de seguimiento, el peso corporal se incrementó un 0,1% en el grupo control y disminuyó un 23,4% en el grupo sometido a cirugía. A los diez años de seguimiento, el peso se incrementó un 1,6% en el grupo control y disminuyó un 16,1% en el grupo intervenido.

El estudio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) mostró que una dieta adecuada puede reducir las cifras de presión arterial en pacientes sin diabetes[28]. Esta dieta ofrece recomendaciones útiles para el tratamiento de los pacientes hipertensos con diabetes, como la reducción de la ingesta de sodio por debajo de 1.500 mg/día, la reducción del exceso de peso corporal, el incremento del consumo de frutas y verduras (8-10 unidades/día) y de productos lácteos pobres en grasa (2-3 unidades/día), evitar el consumo excesivo de alcohol e incrementar la actividad física (tabla 3).

Tratamiento farmacológico

Bloqueantes del sistema renina-angiotensina

Los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bien los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), son de primera elección en el tratamiento de pacientes con HTA y diabetes. Aunque ya se ha comentado previamente, ambos grupos farmacológicos han mostrado efectos beneficiosos sobre la función renal, como la reducción de la excreción urinaria de albúmina, el enlentecimiento de la progresión de micro a macroalbuminuria o de la progresión de la pérdida de función renal[9,21,22]. A diferencia de los IECA y los ARA, que incrementan de forma reactiva la actividad de renina plasmática, los inhibidores directos de renina suprimen los efectos de dicha renina y, por tanto, disminuyen la actividad de renina en plasma. Aunque dichos fármacos han mostrado efectos beneficiosos sobre la excreción urinaria de albúmina, existen dudas sobre su utilidad en combinación con IECA o ARA en pacientes diabéticos[29].

Los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina pueden producir hiperpotasemia y deterioro de la función renal, especialmente en pacientes diabéticos con estenosis bilateral de la arteria renal o insuficiencia renal y en aquéllos con hipoaldosteronismo hiporreninémico. Estos efectos secundarios se producen habitualmente al inicio del tratamiento, por lo que se aconseja monitorizar la función renal de estos pacientes durante ese período de tiempo. También debe destacarse que un incremento moderado de la creatinina plasmática (hasta un 20-25%) es aceptable tras el inicio del tratamiento, e incluso predice el efecto nefroprotector[30]. Tanto la hiperpotasemia como el deterioro de función renal pueden ser favorecidos por factores concomitantes, como la deshidratación, el uso de antiinflamatorios no esteroideos o contrastes intravenosos.

La combinación de IECA y ARA ha demostrado un efecto sinérgico sobre la reducción de la excreción urinaria de albúmina[31]. Además, aunque dicha combinación puede reducir de forma significativa la presión arterial, el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) demostró que no se acompaña de una reducción de complicaciones cardiovasculares, y se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, síncope y deterioro de la función renal[32].

Tabla 2 Objetivos de control tensional en el diabético hipertenso

Sociedad científica	Joint National Committee[27]	American Diabetes Association[9]	European Society of Hypertension[28]
Año de publicación	2003	2012	2009
Recomendación	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg en la mayoría de los diabéticos	Cercano, pero no inferior, a 130/80 mmHg

Tabla 3 Cambios del estilo de vida recomendables para el hipertenso diabético

- Reducción de la ingesta de sodio por debajo de 1.500 mg/día
- Reducción del exceso de peso corporal
- Consumo abundante de frutas y verduras (8-10 unidades/día)
- Consumo de productos lácteos pobres en grasa (2-3 unidades/día)
- Evitar el consumo excesivo de alcohol
- Incrementar la actividad física

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son fármacos antihipertensivos muy eficaces en pacientes hipertensos diabéticos[33]. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos como el verapamilo o el diltiazem parecen, al menos en monoterapia, ser superiores a las dihidropiridinas en la reducción de proteinuria[34]. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos en HTA que han demostrado beneficios cardiovasculares se han realizado con amlodipino[35-37]. En pacientes con diabetes e HTA incluidos en el estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), el tratamiento antihipertensivo basado en amlodipino redujo la incidencia de complicaciones y procedimientos cardiovasculares un 14% en comparación con un tratamiento basado en atenolol[38]. Los antagonistas del calcio son muy efectivos como fármacos antihipertensivos, así como en la reducción de la variabilidad de la presión arterial, independientemente de las comorbilidades, medicaciones concomitantes, ingesta de sal, etnia, edad, hábitos nutricionales y actividad del sistema renina-angiotensina. Además, su perfil metabólico es neutro y son bien tolerados. Todas estas características determinan que sea un grupo farmacológico muy utilizado para la consecución de los objetivos de control tensional.

β-bloqueantes

Como normal general, los β-bloqueantes no deben utilizarse como fármacos de primera elección en pacientes con diabetes e HTA, pero pueden ser útiles en terapias de combinación en determinados pacientes. La actividad simpática está aumentada en la diabetes, y la enfermedad coronaria está presente con cierta frecuencia. En ambas situaciones el efecto de los β-bloqueantes puede ser beneficioso. Recientemente, se ha demostrado que los β-bloqueantes tienen un efecto especial en la prevención de recurrencias de enfermedad coronaria[39].

Los β-bloqueantes no se consideran de elección en pacientes diabéticos hipertensos por su desfavorable perfil metabólico, ya que se asocian con un incremento de los triglicéridos, un descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y un empeoramiento de la resistencia a la insulina, y favorecen la ganancia de peso corporal y enmascaran los síntomas de la hipoglucemia[40-43].

En general, el uso de β-bloqueantes en pacientes diabéticos debe restringirse en aquellos casos en los que existe una indicación específica, como síntomas o signos de exceso de actividad simpática, taquicardia, enfermedad coronaria o como terapia asociada en HTA no controlada.

03_Interior nefro_mod_3.indd 10 02/08/12 13:46

Diuréticos

Los diuréticos constituyen uno de los principales grupos de fármacos antihipertensivos. En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), la clortalidona mostró su superioridad respecto a la doxazosina en la prevención de ictus, y frente al lisinopril en la prevención de ictus en pacientes de raza negra[37,44]. Asimismo, en los 13.100 pacientes diabéticos que participaron en el estudio ALLHAT, la clortalidona demostró ser tan efectiva como el amlodipino y el lisinopril en la reducción de morbilidad y mortalidad cardiovascular[45].

Varios estudios controlados frente a placebo han demostrado la eficacia de los diuréticos en la reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en el sujeto de edad avanzada. El estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), realizado en pacientes mayores de 60 años con HTA sistólica aislada, la clortalidona redujo la tasa de ictus un 36%, la tasa de complicaciones cardiovasculares totales un 32% y la mortalidad de cualquier causa un 13%[46]. Estos efectos beneficiosos de la clortalidona fueron similares en pacientes diabéticos y no diabéticos[47]. En el estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), la indapamida redujo la tasa de ictus, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad de cualquier causa en pacientes hipertensos de edad muy avanzada[48].

No obstante, debe tenerse en cuenta que los diuréticos presentan un claro perfil negativo metabólico, con incremento de la resistencia insulínica y alteraciones electrolíticas[49,50]. Por su parte, los diuréticos de asa manifiestan un menor efecto diabetogénico que las tiazidas, si bien su uso en hipertensos diabéticos depende fundamentalmente del grado de afectación renal.

Los diuréticos tiazídicos pueden inducir hiponatremia, efecto que puede minimizarse con el uso de dosis bajas o medias de diuréticos y la recomendación de limitar la ingesta de líquidos[51]. La hiperuricemia y la gota son complicaciones clínicas frecuentes en los pacientes diabéticos. Los diuréticos tiazídicos incrementan los niveles plasmáticos de ácido úrico y su uso indiscriminado puede favorecer un episodio de gota en un paciente susceptible.

Antagonistas de la aldosterona

Los antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona o la eplerenona, pueden ser de utilidad en pacientes seleccionados[52,53]. Estos fármacos han demostrado su capacidad para reducir la lesión de órganos diana y variables intermedias como la proteinuria y la hipertrofia ventricular izquierda[54]. La adición de espironolactona a un tratamiento basado en una dosis máxima de IECA aporta mayor nefroprotección que la adición de losartán en pacientes con nefropatía diabética[55]. Dicha espironolactona es especialmente efectiva en pacientes hipertensos con niveles de potasio plasmático inferiores a 4 mEq/l y en aquellos pacientes con fenómeno de escape de aldosterona[53,56]. La eplerenona aporta un mejor perfil de tolerabilidad en comparación con la espironolactona, especialmente en la aparición de ginecomastia[57]. En cualquier caso, ambos fármacos deben utilizarse con precaución y con monitorización analítica frecuente debido al riesgo de hiperpotasemia en estos pacientes.

α-bloqueantes

Estos fármacos presentan un perfil metabólico favorable, pero su uso como fármacos de primera elección se vio muy limitado tras los resultados del estudio ALLHAT[44]. No obstante, pueden ser útiles como tercer o cuarto fármaco en pacientes que requieren una combinación antihipertensiva o en aquéllos con síntomas de prostatismo.

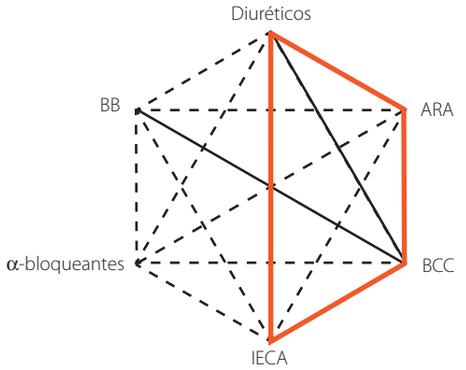
Combinación de fármacos antihipertensivos

En los pacientes hipertensos diabéticos es especialmente difícil alcanzar los objetivos de control tensional con una monoterapia antihipertensiva. La gran mayoría de estos pacientes requiere la combinación de dos o más fármacos (figura 1). El primer componente de dicha combinación debe ser un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina, bien un IECA o un ARA. El estudio ADVANCE mostró que la administración de una combinación fija de un IECA (perindopril) y un diurético tiazídico (la indapamida) se acompañaba de una reducción de las complicaciones macro y microvasculares, y de la mortalidad de causa cardiovascular y de cualquier causa en pacientes diabéticos[23]. Por otra parte, el estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) también demostró que la combinación de benazepril más hidroclorotiazida fue menos efectiva que la combinación de benazepril y amlodipino en el subgrupo de pacientes con diabetes[58]. Además, esta combinación de IECA y antagonista del calcio redujo la progresión de la nefropatía[59]. La American Diabetes Association ha recogido estas evidencias y aconseja que tanto un diurético (bien hidroclorotiazida o clortalidona) como un antagonista del calcio (por ejemplo, amlodipino) son útiles como segundo fármaco antihipertensivo. En pacientes con un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2, debe sustituirse el diurético tiazídico por un diurético de asa[9]. Aun así, en un número considerable de pacientes se requerirá la combinación de los tres grupos farmacológicos para alcanzar un adecuado control tensional. En estos casos de tratamientos combinados se aconseja el uso de combinaciones en dosis fijas, que reducen el número de comprimidos y mejoran el cumplimiento terapéutico.

CONCLUSIONES

La combinación de HTA y diabetes tiene efectos muy negativos sobre el sistema cardiovascular. En pacientes diabéticos, el adecuado control tensional aporta beneficios cardiovasculares evidentes. El objetivo de control tensional recomendado es < 130/80 mmHg, si bien en pacientes con gran afectación cardiovascular puede ser preferible mantener su presión arterial cerca de 130/80 mmHg, pero no inferior. El tratamiento de la HTA en el diabético está basado en la combinación de cambios del estilo de vida y la administración de fármacos antihipertensivos, y son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (bien IECA o ARA) los fármacos de primera elección. Muchos hipertensos diabéticos requerirán la combinación de dos o más fármacos antihipertensivos para alcanzar los objetivos de control. Tanto diuréticos como antagonistas del calcio van a formar parte de esa combinación de dos o tres fármacos.

Figura 1 Recomendaciones sobre el uso de combinaciones de fármacos antihipertensivos[28]



ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina; BB: betabloqueantes; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

03_Interior nefro_mod_3.indd 11 02/08/12 13:46

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-3.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000;342:905-12.
3. Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. Ann Intern Med 1996;125:304-10.
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-22.
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;352:854-65.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-13.
7. Suh DC, Kim CM, Choi IS, Plauschinat CA, Barone JA. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988-2004. J Hypertens 2009;27:1908-16.
8. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Am J Hypertens 2003;16:S41-5.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care 2012;35(Supl 1):S11-S63.
10. Crawford AG, Cote C, Couto J, Daskiran M, Gunnarsson C, Haas K, et al. Prevalence of obesity, type II diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in the United States: findings from the GE Centricity Electronic Medical Record database. Popul Health Manag 2010;13:151-61.
11. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. Eur Heart J 2011;32:2143-52.
12. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. Am J Hypertens 1993;6:1-7.
13. Grossman E, Shemesh J, Motro M. Hypertensive patients with diabetes mellitus have higher heart rate and pulse pressure. J Hypertens 2002;20:S60.
14. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. Diabetes Care 2010;33:434-41.
15. Ozawa M, Tamura K, Iwatsubo K, Matsushita K, Sakai M, Tsurumi-Ikeya Y, et al. Ambulatory blood pressure variability is increased in diabetic hypertensives. Clin Exp Hypertens 2008;30:213-24.
16. Mitka M. Aggressive lipid, hypertension targeting yields no benefit for some with diabetes. JAMA 2010;303:1681-3.
17. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-4.
18. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988;116:1713-24.
19. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. Arch Intern Med 1992;152:1001-4.
20. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? Arch Intern Med 2000;160:2447-52.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.
22. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al.; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121-58.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-40.
24. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61-8.
25. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-85.
26. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-44.
27. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004;351:268-93.
28. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997;336:1117-24.
29. http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml. Última consulta: 17 de junio de 2012.
30. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000;36:646-61.
31. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. Diabetes Care 2003;26:2268-74.
32. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-53.
33. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? Am J Med 2004;116:44-9.
34. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or β-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. Hypertension 1997;29:744-50.
35. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
36. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
37. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
38. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al.; ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. J Hypertens 2008;26:2103-11.
39. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
40. Blum M, Ruoff M. Response to hypoglycemia masked by propranolol. N Engl J Med 1983;309:112-3.
41. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: β-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. Hypertension 2001;37:250-4.
42. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating β-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. Am J Med 2010;123(Suppl 1):S21-6.
43. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2007;100:1254-62.
44. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000;283:1967-75.
45. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iiamathi E, Kostis JB, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165:1401-9.
46. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.
47. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic

03_Interior nefro_mod_3.indd 12 02/08/12 13:46

patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996;276:1886-92.
48. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.
49. Alderman MH. New onset diabetes during antihypertensive therapy. Am J Hypertens 2008;21:493-9.
50. Ernst ME, Carter BL, Zheng S, Grimm RH Jr. Meta-analysis of dose-response characteristics of hydrochlorothiazide and chlorthalidone: effects on systolic blood pressure and potassium. Am J Hypertens 2010;23:440-6.
51. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens 2002;16:631-5.
52. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007;49:839-45.
53. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, Nussinovitch N, Markovitz A, Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. Am J Hypertens 2006;19:750-5.
54. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:310-1.
55. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensinconverting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009;20:2641-50.
56. Yoneda T, Takeda Y, Usukura M, Oda N, Takata H, Yamamoto Y, et al. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor blockade in hypertensive patients with diabetes mellitus. Am J Hypertens 2007;20:1329-33.
57. Croom KF, Perry CM. Eplerenone: a review of its use in essential hypertension. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5:51-69.
58. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2010;56:77-85.
59. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1173-81.

03_Interior nefro_mod_3.indd 13 02/08/12 13:46

Capítulo 3. Abordaje multifactorial en la nefropatía diabética

Dr. Fernando de Álvaro Moreno

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

En el paciente diabético la prevención del desarrollo y progresión de la nefropatía y la reducción del riesgo cardiovascular pasan por un abordaje activo para el control de todos los factores de riesgo que influyen en el desarrollo y progresión de la nefropatía, así como de todos los factores de riesgo cardiovascular. Un adecuado abordaje sobre la prevención de la nefropatía abarca la prevención primaria, para evitar la aparición de diabetes; la prevención secundaria, para impedir la aparición de la nefropatía diabética, y la prevención terciaria, que se basa en impedir su progresión, ya que el desarrollo conlleva insuficiencia renal y la morbimortalidad de los pacientes con nefropatía. Los objetivos del tratamiento en el paciente diabético que se contemplarán en el siguiente capítulo abarcan todos estos aspectos, por lo que se propone una actuación multidisciplinar de todos los factores involucrados desde la aparición de la diabetes (particularmente la diabetes mellitus tipo 2 [DM2]) hasta la nefropatía diabética, buscando el tratamiento integral de los factores de progresión del daño vascular y renal[1,2].

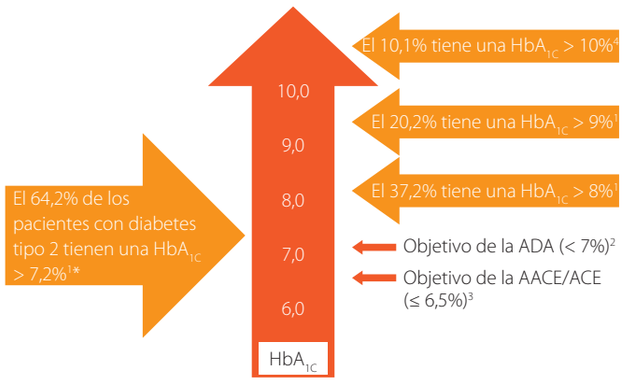
El control de la presión arterial y el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) han recibido una extensa atención en la literatura en las dos últimas décadas, debido a su relevancia y a los beneficios que el control de la presión arterial y el bloqueo del SRAA han supuesto para los pacientes diabéticos tanto en la prevención como en el tratamiento de la nefropatía diabética, cuyos resultados han mejorado intensamente la evolución de los pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC). Estos dos temas se exploran en capítulos precedentes de esta monografía. En el presente capítulo expondremos los beneficios del abordaje multifactorial: control estricto de la glucemia y el tabaco, el abordaje del sobrepeso-obesidad, el tratamiento de la dislipemia, la antiagregación y la inflamación.

CONTROL ESTRICTO DE LA GLUCEMIA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La hiperglucemia constituye el nexo de unión en la patogenia de las complicaciones vasculares y renales de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la DM2. Los estudios paradigmáticos que demostraron la importancia de la glucemia en el desarrollo y progresión de la micro y macrovasculopatía diabética han sido el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[3], en pacientes con DM1, y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)[4], en pacientes con DM2 (figura 1).

La importancia del control estricto de la glucemia en la prevención primaria de la retinopatía y la nefropatía diabética (microalbuminuria), en pacientes con DM1, fue primeramente investigado en el DCCT[3], en el que el control intensivo de la glucemia redujo en un 50% la aparición de nefropatía diabética. En el estudio de seguimiento no intervencionista de los pacientes que participaron en el DCCT (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [EDIC])[5], se demostró la persistencia del beneficio del control estricto de la glucemia en el grupo de intervención respecto al grupo control incluso 10 años después de la finalización del estudio, a pesar de que durante esos 10 años de seguimiento no existieron diferencias en el control glucémico entre ambos grupos. La pertinencia del beneficio a largo

Figura 1 La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 siguen presentando niveles glucémicos muy por encima del objetivo



AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology; ADA: American Diabetes Association; HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada. 1. Saydah SH, et al. JAMA 2004;291:335-42. 1*. Adaptado de: Saydah SH, et al. JAMA 2004;291:335-42. 2. ADA. Diabetes Care 2003;26:S33-50. 3. AACE/ACE. Endocr Prac 2009;15:540-59. 4. Oluwatowoju I, et al. Diabetic Medicine 2010;27:354-9.

plazo se ha denominado «memoria metabólica». En este caso el beneficio señala la persistencia a los 10 años de una reducción del 42% del riesgo de padecer cualquier evento cardiovascular en los enfermos del grupo de intervención respecto al grupo control.

Un efecto similar se ha demostrado en los pacientes con DM2 que participaron en el UKPDS. Este estudio demostró una relación lineal entre la hiperglucemia y el desarrollo y progresión del daño renal. Cualquier descenso del 1% de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), incluso por debajo del 7%, se acompañó de reducciones del 21% en la mortalidad y de un 37% de descenso en la tasa de incidencia de micro-macroalbuminuria y retinopatía diabética. De forma similar a lo sucedido con los pacientes del DCCT, el seguimiento de los pacientes con DM2 del UKPDS durante 10 años constató que, a pesar de la pérdida precoz de las diferencias en el control de la glucemia, persistió una continuada reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica y mortalidad por cualquier causa a los 10 años de haber finalizado el estudio[6] (tabla 1).

Los resultados de los estudios realizados en niños con DM1 demuestran que el control estricto de la glucemia en la infancia tiene una importancia crucial sobre el desarrollo posterior de las complicaciones de la diabetes, aunque muchas de ellas no se manifiesten hasta después de la pubertad. El riesgo de desarrollo de nefropatía diabética producido por un defectuoso control de la diabetes en la infancia es mucho más elevado de lo que se pensaba previamente[7]. Estos datos son de gran relevancia, ya que si bien el control de la diabetes ha mejorado significativamente en los 10 últimos años, la media de la HbA_{1c} es todavía del 8,3 ± 1,3% en estudios recientemente publicados.

Aunque haya quedado claramente probado que la diabetes y las alteraciones en la glucemia están asociadas con un incremento en el riesgo

03_Interior nefro_mod_3.indd 14 02/08/12 13:46

Tabla 1 Legado a los 10 años del final del estudio UKPDS de un control precoz de la glucemia

Después de una media de seguimiento de 8,5 años de finalizar el estudio UKPDS

Objetivo final		1997	2007
Relacionado con la diabetes	RRR:	12%	**9%**
	P:	0,029	**0,040**
Enfermedad cardiovascular	RRR:	25%	**24%**
	P:	0,0099	**0,001**
Infarto agudo de miocardio	RRR:	16%	**15%**
	P:	0,052	**0,014**
Mortalidad cardiovascular	RRR:	6%	**13%**
	P:	0,44	**0,007**

RRR: reducción del riesgo relativo; P: Log Rank.
UKPDS. N Engl J Med 2008.

de nefropatía diabética y de enfermedad cardiovascular, el beneficio de un control glucémico estricto sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares ha sido difícil de demostrar en pacientes con DM2. El estudio ACCORD[8] (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), en pacientes con DM2 con antecedentes o factores de riesgo cardiovascular elevados, estudiaba el beneficio de un objetivo de control glucémico intensivo (HbA_{1c} < 6%) comparado con el de pacientes con tratamiento convencional (HbA_{1c} del 7-7,9%). Se tuvo que suspender el estudio antes de finalizar a los 3,5 años de seguimiento debido a un incremento en el riesgo de mortalidad global en el grupo de tratamiento intensivo (el 5,0% frente al 4,0%; $p = 0,04$) y de mortalidad cardiovascular (el 2,6% frente al 1,8%; $p = 0,02$). Sin embargo, el estudio ADVANCE[9] (Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes), en sujetos con similares antecedentes de enfermedad cardiovascular que los de los pacientes del estudio ACCORD, después de un seguimiento medio de 5 años, demostró el beneficio del control estricto de la glucemia (HbA_{1c} < 6,5%) sobre los pacientes control con seguimiento convencional, en el objetivo compuesto de eventos micro y macrovasculares, con un descenso en el desarrollo de albuminuria clínica (el 2,9% frente al 4,1%; $p \leq 0,001$), y no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad de causa cardiovascular (el 4,5% frente al 5,2%) ni en la mortalidad de cualquier causa (el 8,9% frente al 9,6%). El VADT[10] (Veterans Affairs Diabetes Trial), en pacientes con DM2 de similares características a las de los dos estudios precedentes, y con un objetivo de reducción de la HbA_{1c} del 1,5% respecto de la determinación basal (superior al 7,5%), tras un seguimiento medio de 5,6 años, tampoco reflejó diferencias en la mortalidad cardiovascular (el 4,5% frente al 3,7%) ni en la mortalidad de cualquier causa (el 11,4% frente al 10,6%); sin embargo, evidenció una reducción en la progresión de la eliminación urinaria de albúmina y en la progresión al desarrollo de albuminuria clínica en el grupo con tratamiento intensivo.

Revisados los tres estudios, no es posible explicar convincentemente el porqué de las diferencias en mortalidad y, por tanto, proporcionar una clara guía clínica de tratamiento en relación con el control intensivo de la glucemia. La aparición de hipoglucemias graves se incrementó en los grupos de tratamiento intensivo en los tres estudios, pero la incidencia de tales episodios fue más elevada en los pacientes del ACCORD y el VADT. Es llamativa la menor diferencia en el incremento de peso en el ADVANCE entre el grupo de intervención respecto al grupo control (–0,1 kg en el grupo de tratamiento intensivo y –1 kg en el grupo control) que la comunicada en los estudios ACCORD y VADT (3,5 kg frente a 0,4 kg en el ACCORD y 8,2 kg frente a 4,1 kg en el VADT).

Tomando en conjunto los resultados de estos estudios, parecen mostrar que los pacientes de edad más avanzada, con mayor carga de comorbilidad cardiovascular y mayor duración de la diabetes, tienen menor posibilidad de beneficiarse de un control estricto de la glucemia, sobre todo si la intensificación del control se asocia a hipoglucemia y ganancia de peso. La American Diabetes Association (ADA) y el American College of Cardiology-American Heart Association (ACC-AHA) han establecido un posicionamiento conjunto[11] en el que encuentran una evidencia suficiente para recomendar un objetivo de control para la HbA_{1c} < 7% con el objetivo de prevenir la enfermedad microvascular y el mismo objetivo de control para prevenir la enfermedad macrovascular, particularmente en los pacientes con diagnóstico reciente. Por otra parte, sugieren objetivos de control menos exigentes en los pacientes con mayor riesgo de sufrir hipoglucemias o con menor expectativa de vida, complicaciones avanzadas o condiciones comórbidas extensas.

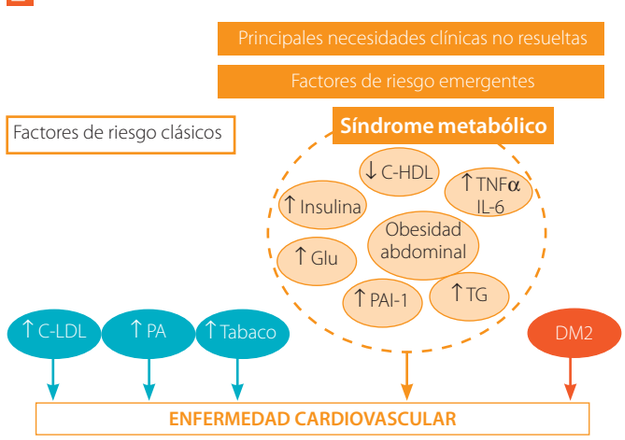
Por tanto, el objetivo que se ha de conseguir en el diabético es el mejor control glucémico posible mediante un tratamiento individualizado, combinando las diversas opciones de antidiabéticos orales que hoy existen y/o insulina, siempre teniendo en cuenta que, si ya existe ERC, debe ajustarse la dosis de los fármacos al filtrado glomerular o incluso evitar la utilización de determinados fármacos. La falta del beneficio esperado tras un control intensivo de la glucemia (HbA_{1c} < 6,5%) en algunos estudios parece delatar el efecto nocivo de las hipoglucemias graves en pacientes con una importante comorbilidad asociada, por lo que la aproximación a ese grado de control debe ser individualizada.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad y el llamado síndrome metabólico preceden y acompañan a la diabetes en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y renal, y son causa de un aumento en la mortalidad de los pacientes incluso antes del diagnóstico de diabetes (figura 2). La obesidad se asocia con frecuencia con la DM2, y predispone a los pacientes a la aparición de hipertensión arterial y dislipemia. Un 23% de los pacientes con obesidad mórbida tiene DM2 y la prevalencia en muestreos de detección de diabetes en pacientes con obesidad mórbida es del 8%[12].

La obesidad abdominal, principalmente por la contribución del incremento concomitante de la adiposidad intraabdominal, aparece como la principal fuente de factores de riesgo cardiovasculares emergentes. Los adipocitos son células activas a nivel endocrino, productoras de un amplio rango de sustancias con efectos adversos cardiometabólicos, que inducen gran parte de los factores de riesgo cardiovascular asociados al síndrome metabólico, como alteración del perfil lipídico,

Figura 2 Necesidades clínicas no resueltas en pacientes con elevado riesgo cardiovascular



c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus tipo 2; Glu: elevación de la glucosa; IL-6: interleuquina 6; PA: presión arterial; PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*; TG: triglicéridos; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

03_Interior nefro_mod_3.indd 15 02/08/12 13:46

resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, inflamación y alteración de la hemostasia. Además, existen crecientes evidencias de la asociación entre obesidad y progresión de la ERC.

La naturaleza progresiva de la DM2 requiere un control metabólico continuo de los pacientes, lo que habitualmente conduce a una intensificación del tratamiento con incremento progresivo en las dosis de medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina. El resultado frecuente del tratamiento es la ganancia de peso, lo cual va en contra de lo deseado para los pacientes con DM2. Los tratamientos de control estricto de la glucemia se acompañan habitualmente de incrementos importantes de peso, como se ha descrito en el apartado anterior.

Los pacientes con nefropatía diabética añaden al elevado riesgo de morbimortalidad inducido por la diabetes los relacionados con la enfermedad renal, hipertensión, etc. Además, en los pacientes diabéticos con ERC en estadios avanzados se añade la contraindicación para algunos antidiabéticos orales, como la metformina, lo que obliga al inicio de insulinización, que eleva las posibilidades de incremento ponderal.

Las intervenciones sobre el estilo de vida se dirigen hacia todos los componentes del síndrome metabólico, y en especial en lo que atañe a la prevención y el tratamiento de la obesidad; sin duda éstas se deben llevar a cabo precozmente. El problema es que en múltiples ocasiones estas actuaciones no son eficaces. Ante tal situación se requiere tratamiento farmacológico. La reducción ponderal se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular global, así como con una reducción de la albuminuria.

En 2008, la International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention[13] publicó un documento de consenso de un grupo de trabajo en el que participaron diabetólogos, endocrinólogos, cirujanos y expertos en salud pública, en el que revisaron el papel de la cirugía bariátrica y otras intervenciones en el tratamiento y la prevención de la DM2, tras lo que desarrollaron recomendaciones para los clínicos sobre la selección de pacientes que pudieran beneficiarse de las técnicas quirúrgicas; identificaron barreras y sugirieron recomendaciones de política sanitaria para asegurar un acceso equitativo a la cirugía cuando ésta estuviera indicada, y aconsejaron la inclusión de la cirugía bariátrica en los futuros algoritmos de tratamiento de la DM2.

En el presente año 2012, dos artículos controlados[14,15], con diferentes técnicas quirúrgicas, proporcionan nuevas evidencias de que la cirugía bariátrica puede ser más eficiente que el tratamiento médico estándar o intensivo en pacientes gravemente obesos con DM2. En ambos estudios la cirugía bariátrica indujo remisiones de la DM2 y se asoció a mejorías significativas en el control metabólico respecto del tratamiento médico convencional o intensivo. En el estudio de Mingrone[14], a los dos años de seguimiento, los pacientes asignados a *by-pass* gástrico o derivación biliopancreática tuvieron un mejor control glucémico en comparación con los pacientes con tratamiento médico. Las tasas de remisión completa de la diabetes fueron del 75 y el 95% para cada tratamiento quirúrgico, en contraste con la ausencia de remisiones para el tratamiento médico. En el estudio de Schauer[15], tras un año de seguimiento, la cirugía de *by-pass* gástrico o gastrectomía en manga obtuvieron niveles estables de HbA_{1c} < 6% en el 42 y el 37% de los casos, en comparación con tan sólo el 12% en los pacientes con tratamiento médico intensivo.

El éxito de varios tipos de cirugía bariátrica sugiere que estos tipos de tratamiento no se deberían considerar como la última opción, sino que se deberían considerar precozmente en el tratamiento de pacientes con obesidad grave y DM2. En los pacientes con nefropatía diabética y obesidad grave, esta posibilidad de tratamiento se debe tener en cuenta en mayor medida, dado que estos pacientes tienen todavía mayor riesgo de complicaciones y morbimortalidad (tabla 2).

Tabla 2 Recomendaciones más importantes respecto de la cirugía bariátrica. International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention of Diabetes

- La cirugía bariátrica es un tratamiento apropiado para pacientes con DM2 y obesidad cuando no se alcanzan los objetivos con tratamiento médico, especialmente cuando coexista comorbilidad mayor
- Debería aceptarse la cirugía como una opción válida en personas con DM2 y un IMC de 35 kg/m^2 o superior
- La morbilidad y mortalidad asociadas a la cirugía bariátrica en general son bajas, y en pacientes gravemente obesos con DM2 ofrece amplios beneficios, incluyendo reducción en mortalidad; además, es coste-efectiva
- La IDF recomienda la inclusión de la cirugía bariátrica en los futuros algoritmos de tratamiento de la DM2

DM2: diabetes mellitus tipo 2; IDF: International Diabetes Federation; IMC: índice de masa corporal.

COMBATIR EL TABAQUISMO

El consumo de tabaco se asocia con empeoramiento de la función renal, y de un incremento del riesgo de ERC[16-19]. En la mayoría de los estudios hay una elevada prevalencia de hipertensión y diabetes en los fumadores. El tabaquismo está claramente identificado como un factor de riesgo para el ulterior desarrollo de enfermedad renal en los pacientes con hipertensión y diabetes[20]. Fumar se asocia con el desarrollo de proteinuria en los pacientes obesos[21]. En los pacientes con diabetes e hipertensión que han sido fumadores de larga duración, se han descrito lesiones glomerulares y vasculares e intersticiales[22].

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de mortalidad debido en gran parte a la mortalidad cardiovascular[23], aunque el riesgo disminuye hasta los valores normales en aquellos que han dejado de fumar durante más de 10 años[24]. El tabaquismo se asocia también con un peor perfil metabólico con incremento en la concentración de colesterol total, descenso de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y a un mayor grado de resistencia a la insulina[25].

El beneficio del abandono del tabaco persiste incluso cuando éste se hace tardíamente en la vida. Son tan patentes los beneficios del tabaco que se desiste de enumerarlos en este documento, de forma que se remite al lector a las innumerables páginas accesibles en la web sobre este tema. En los pacientes con dificultad para el abandono del tabaco no se aconseja la reducción progresiva de éste. El consejo y el apoyo debe ser animar para el abandono radical utilizando programas intensivos de ayuda que combinan soporte de cambios de conducta y soporte farmacológico. Es fundamental fijar con el paciente una fecha concreta y próxima para el inicio del abandono del tabaco.

TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

Prevención primaria: La puesta al día de las guías de la ATP-III (Adult Treatment Panel III Guidelines) enfatizan que el tratamiento de la dislipemia pude proporcionar beneficios en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, hasta en los pacientes con diabetes, incluso si no tienen signos obvios de dislipemia. Los resultados del CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) confirman los beneficios del tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos sin elevación del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

La dislipemia que acompaña a la DM2 suele mostrar un patrón en el que predominan las lipoproteínas ricas en triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL, que están asociados a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares. Las lipoproteínas en la DM son más aterogénicas, fenómeno sin duda en relación con las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. El Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ha mostrado que el riesgo cardiovascular está aumentado de dos a cuatro

03_Interior nefro_mod_3.indd 16 02/08/12 13:46

veces en el diabético con respecto al no diabético, y esos mismos datos han sido corroborados en la literatura médica por numerosos autores.

El tratamiento con estatinas no ofrece riesgos añadidos en el paciente diabético, y suele tolerarse muy bien. Además, ha demostrado su eficacia en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en estos pacientes. El resultado del tratamiento con atorvastatina de la dislipemia en un estudio controlado en pacientes diabéticos con ERC en hemodiálisis no ha probado resultados significativos[26]. En un estudio más reciente, realizado en pacientes también en hemodiálisis, el tratamiento con rosuvastatina tampoco proporcionó beneficios significativos[27]. Sin embargo, en el SHARP[28] (Study of Heart and Renal Protection), que incluyó a más de 9.000 pacientes con ERC, la combinación de simvastatina con ezetimiba proporcionó una reducción de 17% (intervalo de confianza del 95%; $p = 0{,}002$) en los eventos arterioescleróticos (objetivo principal compuesto: infarto de miocardio no fatal, mortalidad coronaria, accidente cerebrovascular no hemorrágico y revascularización coronaria y no coronaria), en comparación con placebo.

A pesar de que la hipertrigliceridemia es muy frecuente en los pacientes diabéticos, no se ha demostrado claramente que la adición de fibratos al tratamiento con estatinas reduzca el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Un estudio de revisión recientemente publicado[29], tras el análisis de los cinco estudios controlados más importantes y actuales, muestra posibles beneficios de los fibratos en los pacientes con niveles bajos de colesterol HDL (35-40 mg/dl). En esta población de DM2 los fibratos redujeron los eventos cardiovasculares en un 17% ($p < 0{,}001$). En los pacientes con DM2 con solamente hipertrigliceridemia, se redujeron los eventos cardiovasculares en un 28% ($p < 0{,}001$). En los pacientes de los estudios ACCORD-LIPID[30] (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Study) y FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)[31], los fibratos también reflejaron un beneficio microvascular (retinopatía y nefropatía), posiblemente independiente de los niveles lipídicos.

Los resultados del estudio ACCORD-LIPID[30] sugieren que la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina no proporciona en los pacientes diabéticos beneficios adicionales a los ya proporcianados por la simvastatina sola, excepto en los pacientes diabéticos con dislipemia mixta (triglicéridos ≥ 204 mg/dl y HDL ≤ 34 mg/dl). En este subgrupo de pacientes la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina redujo la incidencia de eventos cardiovasculares en un 31%.

ANTIAGREGACIÓN EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Hasta la actualidad, la aspirina es el tratamiento antiagregante más utilizado y del que existe un mayor grado de evidencia basada en estudios controlados. El tratamiento con antiagregantes plaquetarios reduce la mortalidad en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, pacientes con angor inestable y en pacientes con angor estable.

Las personas con diabetes tienen un incremento en el riesgo de mortalidad de causa vascular de dos a cuatro veces más respecto a población de similar edad y sexo. Este riesgo está aumentado tanto en los hombres como en las mujeres. La causa principal de este incremento en la mortalidad cardiovascular se debe al incremento de ateroesclerosis y trombosis vascular, y a que las plaquetas, al menos *in vitro*, presentan una sensibilidad incrementada a la agregación en los pacientes diabéticos. El mecanismo por el que existe esta mayor tendencia a la agregación plaquetaria parece deberse a que los diabéticos tienen una producción de tromboxano incrementada, y se ha descrito una mayor liberación de tromboxano en los pacientes con DM2 con enfermedad vascular. La aspirina bloquea la síntesis de tromboxano al acetilar la ciclooxigenasa de las plaquetas, por lo que la antiagregación plaquetaria en los pacientes se ha utilizado como estrategia de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos[32]. Los resultados de grandes estudios controlados y los metaanálisis de los grandes estudios apoyan la indicación de antiagregación con dosis bajas de aspirina como estrategia de prevención secundaria en hombres y mujeres con diabetes que tienen un riesgo vascular elevado[33-35] (edad mayor de 40 años o presencia de otros factores de riesgo cardiovascular), siempre que no exista una contraindicación formal. Se estima una reducción de 38 ± 12 eventos vasculares por cada 1.000 diabéticos en prevención secundaria tratados con aspirina[36]. Aunque se ha establecido claramente la eficacia del tratamiento antiagregante en prevención secundaria en pacientes con diabetes, su eficacia en prevención primaria (pacientes diabéticos con bajo riesgo sin historia de enfermedad vascular) no está tan clara. El Physicians' Health Study[37] es un estudio de prevención primaria con 325 mg de aspirina en días alternos comparado con placebo. En el subgrupo de pacientes diabéticos se produjo una reducción de infarto agudo de miocardio (IAM) del 39% en los pacientes con aspirina. En el estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT)[38], el tratamiento con 75 mg de aspirina, comparado con placebo, redujo en un 15% los eventos cardiovasculares y en un 36% la incidencia de IAM, si bien los pacientes incluidos en este estudio eran hipertensos.

La antiagregación en prevención primaria en los pacientes diabéticos de bajo riesgo se basa en la corriente de opinión muy extendida que propone que la diabetes sea tratada como una enfermedad cardiovascular establecida, asumiendo que la incidencia de morbimortalidad de los diabéticos es igual a la que presentan los pacientes no diabéticos que han sufrido un IAM. Esta asunción toma como referencia el estudio de cohortes de Haffner et al.[39]. Sin embargo, los estudios de cohortes de Evans et al.[40] y Lee et al.[41], que comparan el riesgo cardiovascular entre los pacientes con DM2 y los pacientes que han sufrido un IAM, muestran resultados en los que los pacientes con un IAM previo presentan un riesgo de mortalidad de cualquier causa un 35% superior y un 29% mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, contradiciendo los resultados presentados por Haffner et al., lo que implica que la diabetes no puede considerarse un «equivalente de riesgo coronario» y que no es asumible la conversión directa de las indicaciones probadas en los pacientes con IAM previo a los pacientes diabéticos, en los que la indicación de antiagregación en prevención primaria debe hacerse tras un cálculo de riesgo individualizado y decidir la indicación del tratamiento en función de la eficacia probada en población diabética. Los estudios más importantes realizados en prevención primaria en población diabética dan como resultado una reducción de eventos cardiovasculares no significativa[42].

Los pacientes diabéticos con nefropatía, incluso los pacientes con microalbuminuria, deberían considerarse población diabética en prevención secundaria y, por lo tanto, tener indicación con antiagregación. No hay evidencia clara para los pacientes con DM1 con microalbuminuria sin hipertensión, sobre todo si son menores de 30 años.

En los pacientes con ERC en estadio 5 en diálisis la mortalidad cardiovascular es 20 veces superior a la de la población general, e incluso los pacientes con ERC en estadio 3 con creatinina superior a 1,7 mg/dl sin enfermedad vascular tienen un riesgo mayor de sufrir eventos cardiovasculares de dos a tres veces el de la población general[43]. Aunque los resultados (principalmente de estudios de seguimiento a corto plazo) sugieren que el tratamiento antiagregante puede prevenir eventos cardiovasculares serios en estos pacientes, debe considerarse el incremento del riesgo de sangrado[44], por lo que el beneficio del tratamiento con aspirina debería ser contrabalanceado por este excesivo riesgo de sangrado.

La población con ERC en diálisis es una población con una excesiva comorbilidad de diferentes etiologías, por lo que la indicación o no de un tratamiento antiagregante se debería valorar cuidadosamente.

03_Interior nefro_mod_3.indd 17 02/08/12 13:46

Diversos estudios llevados a cabo en la década de los ochenta demostraron que la aspirina prolongaba el tiempo de sangrado en los pacientes urémicos sometidos a diálisis[45,46].

Los pacientes con grados menos graves de ERC son frecuentes en la población, particularmente entre los pacientes de edad avanzada. En esta población, un estudio controlado de antiagregación con aspirina comparado con placebo sería de gran interés, ya que es importante determinar cuáles de estos pacientes podrían obtener beneficio del tratamiento antiagregante, comparado con los riesgos del tratamiento, sobre todo en pacientes aparentemente sanos con múltiples factores de riesgo (tabla 3).

TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIOXIDANTES

Los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 reducen la albuminuria. La pentoxifilina inhibe la expresión del factor de necrosis tumoral α, que ha demostrado que reduce la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética[47]. Hay un estudio controlado en marcha para evaluar los efectos de la adición de pentoxifilina al losartán en pacientes diabéticos con ERC en estadios 3 y 4.

La bardoxolona es un fármaco antioxidante que actúa modulando los factores de transcripción que regulan la expresión de las vías antioxidantes y antiinflamatorias endógenas. Un estudio inicial realizado en pacientes con DM2 y ERC en estadios 3b-4 ha demostrado que el tratamiento con bardoxolona mejoraba de forma significativa la función renal[48]. La reciente publicación de los resultados del estudio BEAM[49] en pacientes con DM2 y ERC han confirmado los resultados positivos en esta población de pacientes. En el momento actual, hay un estudio controlado en fase III (Breast Cancer Outcomes With NKTR-102 [BEACON]) en marcha con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado.

CRITERIOS DE REMISIÓN A NEFROLOGÍA DEL PACIENTE DIABÉTICO

Distintas sociedades científicas han publicado recomendaciones para la remisión de pacientes diabéticos a los servicios de su especialidad. La Sociedad Española de Nefrología, en colaboración con la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (documento de consenso SEN-SEFYC)[50], ha elaborado unos criterios de derivación de pacientes con ERC a los Servicios de Nefrología en los que, además de los criterios generales, se hace mención específica a los criterios aplicables a los pacientes diabéticos con enfermedad renal. En dichos acuerdos se establecen los criterios de clasificación y la metodología para el estudio de la función renal, de forma que se indican recomendaciones sobre cómo, la periodicidad y cuándo remitir a los pacientes a estudio por nefrología. Del mismo modo se establece la metodología recomendada para el estudio de la eliminación urinaria de proteínas, evitando en lo posible la recogida de orina de 24 horas como método de estudio y sustituyéndola por el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina, de preferencia la primera orina de la mañana (tabla 4).

En el documento de consenso se hace además mención específica del grado de evidencia que sustenta las recomendaciones y los objetivos de control de los principales factores de riesgo.

En general se deberá considerar remitir un paciente diabético a Nefrología cuando no exista la certeza de que la enfermedad renal esté asociada a la diabetes (presencia de sedimento urinario activo, ausencia de retinopatía, síntomas que hagan sospechar otras patologías), deterioro rápido en la función renal o progresión de la proteinuria, presencia de hipercalemia, deterioro renal tras la introducción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores directos de la renina. No obstante, se considera que puede ser apropiado remitir el paciente a Nefrología en cualquier situación en la que el médico necesite asistencia en el manejo de la nefropatía diabética.

El mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal aparece cuando el paciente presenta nefropatía establecida (proteinuria > 300 mg/g) a pesar del tratamiento adecuado (control adecuado de la glucemia y presión arterial, y bloqueo del sistema renina-angiotensina). La progresión rápida de la microalbuminuria, a pesar del tratamiento adecuado, también es un criterio para la remisión de pacientes.

Un filtrado glomerular muy reducido presenta una mayor posibilidad de descompensación y desarrollo de complicaciones asociadas a la enfermedad renal grave, por lo que se remitirán todos los pacientes con ERC en estadio 4 (filtrado glomeurlar < 30 ml/min/1,73 m^2). Como excepción puede considerarse el paciente anciano (por ejemplo, octogenarios con filtrado glomerular reducido, pero sin albuminuria), ya que presenta menor tasa de progresión de la enfermedad renal.

Otro factor relevante es la rapidez de la progresión de la insuficiencia renal. Un incremento en la creatinina sérica mayor de 0,5 mg/dl en 2-3 meses, o el descenso del filtrado glomerular > 20 ml/min en sucesivos controles, es indicación de remisión a Nefrología.

Otro criterio de derivación es la presencia de hipertensión arterial resistente (> 140/90 mmHg a pesar del tratamiento con tres fármacos, en dosis plenas, en el que uno de ellos debe ser un diurético).

Tabla 3 Antiagregación en el paciente diabético

- Los pacientes diabéticos con nefropatía deberían ser considerados como enfermos diabéticos en prevención secundaria y ser antiagregados
- No existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de AAS a todos los diabéticos
- En los diabéticos que han sufrido un evento cardiovascular (IAM, ACV, etc.), la antiagregación es beneficiosa
- La indicación del tratamiento antiagregante con AAS en el diabético debería realizarse basándose en el riesgo cardiovascular
- No existe una clara indicación para los pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria y sin hipertensión. En estos pacientes, la decisión de antiagregación debe tomarse en función del cálculo del riesgo vascular individualizado
- Para los pacientes con ERC avanzada (estadios 4 y 5), no existe evidencia de su beneficio comparado con el posible riesgo de sangrado. Deberían hacerse estudios controlados en esta población

AAS: ácido acetilsalicílico; ACV: accidente cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio.

Tabla 4 Criterios de remisión del paciente con diabetes mellitus a Nefrología

- Presencia de nefropatía diabética establecida (albuminuria > 300 mg/g a pesar de tratamiento adecuado)
- Incremento de la albuminuria a pesar de tratamiento adecuado
- HTA no controlada (> 140/90 mmHg) a pesar del tratamiento (hipertensión resistente)
- Insuficiencia renal (ERC en estadio 3b o superior) (FGe < 45 ml/min/1,73 m^2)
- Anemia renal (FG reducido con Hb < 11 g/dl, habiéndose descartado otras causas de anemia)
- Sospecha de enfermedad renal no asociada a la diabetes mellitus
- Presencia de hipercalemia o deterioro renal (tras introducción de IECA, ARA II o inhibidores directos de la renina)

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FGe: FG estimado; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

03_Interior nefro_mod_3.indd 18 02/08/12 13:46

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2784-8.
2. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
4. 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(9131):854-65.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643-53.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matews DR, Neil HA. 10-years follow-up of intensive glucose control in type-2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
7. Schernthaner G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. Nephrol Dial Transplant 2009;24:396-9.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes(ADVANCE). N Engl J Med 2008;358:2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes(VADT). N Engl J Med 2009;360:129-39.
11. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Circulation 2009;119:351-7.
12. Hofsø D, Jenssen T, Hager H, Røislien J, Hjelmesaeth J. Fasting plasma glucose in the screening for type 2 diabetes in morbidly obese subjects. Obes Surg 2010;20:302-7.
13. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; on behalf of the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. Diabet Med 2011;28:628-42.
14. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577-85.
15. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012;366:1567-76.
16. Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del Prete D, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. J Am Soc Nephrol 1998;9:562-7.
17. Righetti M, Sessa A. Cigarette smoking and kidney involvement. J Nephrol 2001;14:3-6.
18. Remuzzi G. Cigarette smoking and renal function impairment. Am J Kidney Dis 1999;33:807-13.
19. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. J Am Soc Nephrol 2004;15:2178-85.
20. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. J Am Soc Nephrol 2003;14:2934-41.
21. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. Kidney Int 2002;62:956-62.
22. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. Am J Kidney Dis 2000;35:687-94.
23. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, Songer TJ, Orchard TJ, Kuller LH, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. Circulation 1990;82:37-43.
24. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2002;162:273-9.
25. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet 1992;339:1128-30.
26. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238-48.
27. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:1395-407.
28. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al; on behalf of the SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377(9784):2181-92.
29. Rosenblit PD. Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? Curr Cardiol Rep 2012;14:112-24.
30. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362(17):1563-74.
31. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9500):1849-61.
32. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:166-81.
33. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (technical review). Diabetes Care 1997;20:1767-71.
34. Hayden M, Pignone M, Phillips C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136:161-71.
35. US preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rational. Ann Intern Med 2002;136:157-60.
36. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplateled therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106.
37. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129-35.
38. Hansson L, Zancheti A, Carruthers SG, Danhlof B, Eimfeld D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351:1755-62.
39. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339(4):229-34.
40. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2002;323:939.
41. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. Circulation 2004;109:855-60.
42. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni M, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3264-72.
43. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet 2000;356:147-52.
44. Jubilerer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. Am J Kidney Dis1985;5:219-25.
45. Livio M, Benigni A, Vigano G, Mecca G, Remuzzi G. Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. Lancet 1986;1:414-6.
46. Gaspari F, Vigano G, Orisio S, Bonati M, Livio M, Remuzzi G. Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from platelet cyclooxygenase inhibition. J Clin Invest 1987;79:1788-97.
47. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetesunder angiotensin II receptor blockage: a short term, randomized control trial. J Am Soc Nephrol 2005;16:2119-26.
48. Pergola PE, Krauth M, Huff JW, Fergurson DA, Ruiz S, Meyer CJ, et al. Effect of bardoxolone methyl on kidney function in patients with T2D and Stage 3b-4 CKD. Am J Nephrol 2011;33:469-76.
49. Pergola PE, Krauth M, Huff JW, Ferguson DA, Ruiz S, Meyer CJ, et al. BEAM study investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. N Eng J Med 2011; 365:327-36.
50. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008;28:273-82.

03_Interior nefro_mod_3.indd 19 02/08/12 13:46

NOTAS

03_Interior nefro_mod_3.indd 20 02/08/12 13:46

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Trajenta® 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película de color rojo claro, redondo, de 8 mm de diámetro, grabado con la inscripción "D5" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trajenta® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos: Como **monoterapia:** en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal. Como **tratamiento en combinación:** en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* No se requiere un ajuste de dosis de Trajenta® en pacientes con insuficiencia renal. *Insuficiencia hepática.* Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes. *Pacientes de edad avanzada.* No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 75 años es limitada. *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. Forma de administración: Trajenta® puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**. General. No debe utilizarse Trajenta® en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hipoglucemia. La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección 4.8). Se sabe que las sulfonilureas provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea (ver sección 4.2). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**. Evaluación *in vitro* de interacciones. La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P. Evaluación *in vivo* de interacciones. Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina. Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo. *Metformina*: la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos. *Sulfonilureas*: la farmacocinética en estadio estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida). *Ritonavir*: la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1% a la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4. *Rifampicina*: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la $C_{máx}$ de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8%, respectivamente, y de aproximadamente un 30% en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos. En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT). *Metformina*: la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. *Sulfonilureas*: la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14% del AUC y la $C_{máx}$ de la glibenclamida. Puesto que la glibenclamida se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glimepirida) las cuales, como la glibenclamida, se eliminan principalmente por el CYP2C9. *Digoxina*: la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P. *Warfarina*: dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única. *Simvastatina*: dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supraterapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34%, y la $C_{máx}$ plasmática, en un 10%. *Anticonceptivos orales*: la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trajenta® durante el embarazo. Lactancia. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Trajenta®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Fertilidad. No se han realizado estudios sobre el efecto de Trajenta® en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Se ha evaluado la seguridad de Trajenta® en un total de 4.687 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 4.040 pacientes recibieron la dosis de 5 mg. En ensayos controlados con placebo, se incluyeron 3.749 pacientes y se trataron 2.566 pacientes con la dosis terapéutica de 5 mg de linagliptina. 2.360 pacientes fueron expuestos a linagliptina 5 mg una vez al día durante ≥ 12 semanas. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (53,8% frente a 55,0%). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (3,6% frente a 2,3%). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,7% frente a un 7,6% en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, un 5% de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de la linagliptina. Un 86,8% de éstas fueron leves y un 13,2% fueron moderadas. Ninguna de las hipoglucemias se clasificó como grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (2 acontecimientos en 2.566 pacientes que recibieron linagliptina frente a cero en 1.183 pacientes que recibieron placebo). Listado tabulado de reacciones adversas. A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron y mostraron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina y añadida a meformina más una sulfonilurea). Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina: - En monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas. - En monoterapia con una duración ≥ 12 semanas. - En combinación con metformina. - En combinación con metformina + sulfonilurea. A continuación se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia y en combinación o *add-on* (ver tabla 1) por régimen de tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia y en combinación o *add-on* (análisis conjunto de ensayos controlados con placebo).

	Reacciones adversas por régimen de tratamiento		
Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoglucemia			muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Pancreatitis	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

4.9 Sobredosis. Síntomas. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos. Tratamiento. En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej. eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** (ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Manitol. Almidón pregelatinizado (de maíz). Almidón de maíz. Copovidona. Estearato de magnesio. Película de recubrimiento. Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. Macrogol (6000). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísters unidosis perforados de aluminio/PVC/copolímero acrílico de acetato de polivinilo en envases que contienen 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/707/001 10 comprimidos, EU/1/11/707/002 14 comprimidos, EU/1/11/707/003 28 comprimidos, EU/1/11/707/004 30 comprimidos, EU/1/11/707/005 56 comprimidos, EU/1/11/707/006 60 comprimidos, EU/1/11/707/007 84 comprimidos, EU/1/11/707/008 90 comprimidos, EU/1/11/707/009 98 comprimidos, EU/1/11/707/010 100 comprimidos, EU/1/11/707/011 120 comprimidos. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** 24 de agosto de 2011. **10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **11. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Trajenta® 5 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA=59,95€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) http://www.ema.europa.eu.

Referencias: 1. Ficha técnica Trajenta®. www.ema.europa.eu. Agosto 2011. **2.** Del Prato S *et al*. Efficacy and safety of linagliptin in people with type 2 diabetes and poor glycemic Control. The American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, 24-28 June 2011, San Diego, CA, USA. Poster No. P-1067. **3.** Gallwitz B *et al*. Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovastular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. The American Diabetes Association 71st Scientific sessions, 24-28 June 2011, San Diego, CA, USA. Poster nº 39-LB.

a. Indicaciones terapéuticas de Trajenta®:

Trajenta® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos:

Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

Como tratamiento en combinación:

- Con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

PARA SUS PACIENTES CON DM2 INCLUSO AQUELLOS CON RIESGO ELEVADO DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL[1,a]

Control y confianza

Control

Eficacia relevante y sostenida

- Con una reducción de HbA_{1c} de hasta el 1,2% en los pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados[2]
- Con una reducción de HbA_{1c} mantenida durante 2 años de tratamiento[3]

Confianza

Bajo riesgo de hipoglucemia[3]

Sin aumento de peso[3]

Trajenta®, inhibidor de la DPP-4 de una dosis única diaria[1]

Sin ajuste de dosis con independencia de la función renal y/o hepática[1]

SIN AJUSTE DE DOSIS

LIN073-C

Trajenta® (linagliptina) 5mg comprimidos

Boehringer Ingelheim

Lilly

04_Contra.indd 4 02/08/12 13:39