



# Sistema renina angiotensina en la nefropatía diabética

**J. Luño**

Jefe del Servicio de Nefrología. Profesor Asociado de Medicina. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

*La importancia atribuida al SRA en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética se confirma con las evidencias recientes que demuestran que se puede prevenir el desarrollo de nefropatía en los pacientes diabéticos mediante la intervención terapéutica con bloqueantes del SRA. Por ello, es necesaria la promoción de programas preventivos para la detección de microalbuminuria, desde las fases tempranas de la diabetes, que deben de incluir un adecuado control tensional, glucémico y lipídico. Si se detecta microalbuminuria, la administración de un bloqueante del SRA, aún en presencia de cifras tensionales clásicamente consideradas como normales puede prevenir la progresión a nefropatía diabética.*

Palabras clave: **SRA. Nefropatía diabética. Bloqueantes SRA. Microalbuminuria.**

## RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN DIABETIC NEPHROPATHY

### SUMMARY

*The importance of the renin angiotensin system (RAS) in the development and progression of the diabetic nephropathy is confirmed with the recent demonstration that the development of nephropathy in the diabetic patients can be avoided by blockers of the RAS. For that reason, the promotion of preventive programs for the detection of microalbuminuria, from the early phases of the diabetes is needed. Control of blood pressure, of glucose and lipids are needed. If microalbuminuria is present, the administration of a blocker of RAS, even in the presence of normal blood pressure can prevent the progression to diabetic nephropathy. The main objective to prevent the development and progression of nephropathy in the diabetic patients, as well as the cardiovascular risk, is a strict control of the PA.*

Key words: **RAS. Diabetic nephropathy. Blockers of the RAS. Microalbuminuria.**

---

**Correspondencia:** José Luño MD  
Jefe del Servicio de Nefrología  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid  
E-mail: jluno.hgugm@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo para prevenir el desarrollo y progresión de nefropatía en los enfermos diabéticos, así como el riesgo cardiovascular, es un estricto control de la PA < 130/80 mm de Hg y para ello deben de emplearse todos los fármacos antihipertensivos necesarios. Sin embargo, los bloqueantes del SRA ofrecen además, en los enfermos diabéticos, una serie de beneficios terapéuticos diferenciales, sobre el riesgo renal y CV no totalmente dependientes de su efecto sobre la PA, lo que los convierte en fármacos antihipertensivos y antiproteinúricos de primera línea en el tratamiento de la HTA de los enfermos diabéticos con nefropatía. Varios estudios en pacientes con nefropatía diabética tipo 2 han demostrado que el tratamiento con ARA es capaz de reducir la progresión de la lesión renal comparativamente con otros fármacos antihipertensivos y para el mismo control tensional. Para optimizar el efecto antiproteinúrico y renoprotector de los bloqueantes del SRA, es necesario la titulación hasta alcanzar la dosis necesaria capaz de reducir la proteinuria a cifras < 500 mg/día o el empleo de la combinación de IECA y ARA, cuyo efecto sobre la progresión de la nefropatía diabética frente a dosis adecuadas de cada uno de ellos por separado está todavía por demostrar.

La importancia del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) en la patogénesis de la nefropatía diabética está basada en múltiples estudios experimentales y clínicos<sup>1-10</sup>. La Angiotensina II (AII) es un potente agente vasoconstrictor que actúa no sólo regulando la hemodinámica sistémica, también, la AII genera localmente a nivel renal, produce constricción de las células mesangiales y de las arteriolas glomerulares, sobre todo de la arteriola eferente, lo que conduce a la hipertensión glomerular, que aparece en las fases precoces de la enfermedad diabética y que se ha considerado un importante factor en su desarrollo<sup>8</sup>. En modelos experimentales de nefropatía diabética se ha observado que la reducción de la presión capilar glomerular (P<sub>cg</sub>) mediante dieta baja en proteínas o bloqueando el SRA con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) produce una clara mejoría en la evolución de las lesiones renales<sup>9</sup>. Aparte de esta acción hemodinámica intrarrenal, la AII también actúa como factor de crecimiento para las células renales, induciendo la expresión y síntesis renal de factores autocrinos y citoquinas, que actúan estimulando la producción de matriz extracelular por las células mesangiales, epiteliales y por los fibroblastos, lo que conduce al desarrollo de fibrosis contribuyendo al progresivo daño renal<sup>4</sup>.

## EFFECTOS NO HEMODINÁMICOS DE LA AII, SOBRE LA PROGRESIÓN DE LA LESIÓN RENAL

La AII favorece el componente inflamatorio de muchas enfermedades renales incluyendo la nefropatía diabética, estimula la proliferación mesangial y la síntesis de múltiples componentes de la matriz extracelular como: fibronectina, laminina, colágenos I y IV, promoviendo la fibrosis glomerular y túbulo intersticial<sup>11</sup>. Estos efectos de la activación del SRA se ejercen a través del estímulo directo en la síntesis de mediadores inflamatorios como IL-6, PAF y los derivados del ácido araquidónico. La A II también es un estímulo potente en la síntesis de varios factores de crecimiento como el factor transformador de crecimiento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Entre ellos el TGF- $\beta 1$  ejerce un papel fundamental en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular<sup>12,13</sup> y además inhibe su degradación a través del incremento de actividad de proteasas.

En la diabetes el incremento en la síntesis de TGF- $\beta 1$  se produce a través de varias vías que incluyen la hiperglicemia, la hipertensión glomerular, proteínas glicosiladas, activación de la proteína quinasa C (PKC) del CTGF del PDGF y el stress mecánico, pero sobre todo a través de la activación del SRA. La A II estimula la expresión de genes que estimulan la síntesis de TGF- $\beta 1$  a través de la PKC, y de otras proteínas quinasas como la p38 y de la p27 que es un inhibidor de la quinasa ciclina que detiene el ciclo celular en la fase tardía G1<sup>14</sup>.

Anticuerpos específicos anti TGF- $\beta 1$  han demostrado su eficacia en la prevención de la progresión de la lesión renal en la nefropatía diabética experimental. Sin embargo, el bloqueo del SRA es actualmente el arma terapéutica más eficaz para inhibir la síntesis de TGF- $\beta 1$  y se cree que gran parte de los efectos beneficiosos sobre la progresión del daño renal de los bloqueantes del SRA se ejercen a través de este mecanismo<sup>15</sup>.

La A II también estimula la producción de PAI-1. Este inhibidor de la activación del plasminógeno se ha asociado a fenómenos tromboembólicos, interfiriendo el proceso fibrinolítico lo que puede favorecer la progresión de la lesión a nivel tisular renal y cardíaco. Por otra parte la A II estimula la activación de NF- $\kappa B$  factor de transcripción nuclear que está presente en prácticamente todo tipo de células y juega un papel crucial en los procesos inflamatorios y en la apoptosis. En la nefritis experimental la activación de NF- $\kappa B$  resulta en una sobreexpresión de genes proinflamatorios<sup>16</sup> y es muy posible que este efecto renoprotector de los bloqueantes del SRA

pueda tener un importante componente antiinflamatorio a través de la inhibición de los genes proinflamatorios gobernados por el NF- $\kappa$ B<sup>17</sup>.

Por otra parte, los productos finales de la glicoxilación (AGE) tienen igualmente un importante papel en el desarrollo y progresión de la lesión renal en diabetes y estudios recientes han demostrado que el bloqueo del RAS, ya sea con IECA o con antagonistas del receptor AT-1 de la AII (ARA) disminuye significativamente la producción de AGE<sup>18</sup>.

Finalmente la A II es un potente estímulo para la producción de la hormona retenedora de sodio, aldosterona que además ejerce efectos deletéreos y profibróticos renales y cardíacos mediados igualmente a través del TGF- $\beta$ 1, y así varios estudios experimentales y clínicos sugieren que el efecto beneficioso sobre la enfermedad renal y cardíaca de los bloqueantes del SRA pueda ser al menos parcialmente atribuido a la disminución en la síntesis de aldosterona<sup>19</sup>.

#### **EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO DEL BLOQUEO DEL SRA**

Un buen número de estudios experimentales y clínicos han demostrado que el grado de proteinuria se correlaciona estrechamente con la progresión de la enfermedad renal<sup>20</sup>. Se ha observado que las proteínas filtradas por el glomérulo al ser reabsorbidas masivamente lesionan las células tubulares y favorecen la fibrosis túbulo intersticial<sup>21</sup>. Esta respuesta proliferativa y profibrótica se acompaña de incremento en la síntesis de sustancias vasoactivas y proinflamatorias como endotelina-1, RANTES, MCP-1 y osteopontina<sup>22</sup>. La liberación de estas sustancias estimula la migración de macrófagos y linfocitos T en el intersticio renal favoreciendo la inflamación y fibrosis. Por ello es muy importante para prevenir el daño renal, la acción antiproteinúrica de los bloqueantes del SRA demostrada en una pléyade de estudios experimentales y clínicos, además la acción renoprotectora de estas drogas bloqueantes del SRA está estrechamente relacionada con su efecto antiproteinúrico y en gran parte independiente de sus propiedades antihipertensivas<sup>23</sup>.

El efecto antiproteinúrico del bloqueo del SRA es debido en parte a su acción sobre la hemodinámica glomerular, la vasodilatación preferencial sobre la arteriola eferente producida por los bloqueantes del SRA, disminuye la Pcg lo que reduce la proteinuria. Sin embargo, también se ha observado este efecto antiproteinúrico de los bloqueantes del SRA en situaciones de normalidad de la Pcg<sup>24</sup> lo que sugiere además una acción antiproteinúrica asociada a la inhibición de los efectos inflamatorios y proliferativos de la AII por IECA y ARA.

Por otra parte, también se ha demostrado recientemente una conexión entre la AII y proteínas de los podocitos lo que ofrece un nuevo mecanismo a través del cual podrían ejercer su acción antiproteinúrica y renoprotectora los bloqueantes del SRA. En los últimos años se ha acumulado información sobre el papel de los podocitos en la proteinuria y la función glomerular. La descripción de las proteínas específicas de los podocitos entre las que destaca la nefrina cuyo gen está mutado en el síndrome nefrótico congénito finlandés representa un importante avance en la patogénesis de la proteinuria. La inyección de anticuerpos anti-nefrina en animales produce proteinuria severa y fusión de los pedicelos<sup>25</sup>. Recientes estudios han observado que la expresión de nefrina y otras proteínas podocitarias está muy reducida en nefropatías diabéticas y no diabéticas<sup>25-27</sup>. Igualmente se ha observado que el bloqueo del SRA ya sea con IECA o con ARA restaura la expresión de estas proteínas a valores normales en nefropatía diabética<sup>28,29</sup>.

#### **LOS BLOQUEANTES DEL SRA PREVIENEN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Este efecto protector renal de los bloqueantes del SRA, independiente de su acción antihipertensiva, ha llevado a varios investigadores a estudiar el efecto de los IECA en pacientes diabéticos en las fases precoces de afectación renal y así en sujetos con diabetes tipo 1, con tensión arterial normal y microalbuminuria, dos estudios multicéntricos controlados, uno europeo y otro americano, han demostrado inequívocamente que el tratamiento con captopril claramente reduce el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria que evolucionan a nefropatía diabética con macroproteinuria<sup>6,7</sup>. Esta importante observación de que el tratamiento con IECA puede prevenir el desarrollo de nefropatía diabética en los pacientes normotensos con diabetes tipo 1 y microalbuminuria persistente ha sido confirmada en diversos estudios<sup>8,10,30</sup> y también en pacientes con nefropatía incipiente e HTA<sup>31-33</sup>. En estos pacientes con nefropatía diabética incipiente el tratamiento con IECA se asocia a una discreta disminución del filtrado glomerular y de la fracción de filtración sobre todo en los pacientes con hiperfiltración glomerular<sup>7</sup>. También en los enfermos con diabetes tipo 2 se ha observado este beneficio incluso en prevención primaria, un estudio clásico realizado por Ravid estudia el efecto del IECA enalapril frente a placebo en 156 pacientes normotensos y normoalbuminúricos. Los resultados obtenidos en un periodo de seguimiento de 6 años, mostraron que los pacientes tratados con placebo incrementaron

significativamente la excreción urinaria de albúmina comparativamente con los pacientes tratados con enalapril que redujo significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria en un 12,5%<sup>34</sup> y más recientemente el grupo de Bergamo en Italia también demuestra este efecto preventivo de los IECA en un estudio controlado, utilizando el IECA,trandolapril frente a un CA, verapamil, la combinación de ambos o placebo en 1.204 pacientes con diabetes tipo 2, hipertensos pero sin afectación renal, excreción urinaria de albúmina normal. En estos pacientes normoalbuminúricos la utilización del IECA sólo o en combinación con verapamil disminuye significativamente y en la misma proporción, la incidencia de microalbuminuria frente a placebo a lo largo de un periodo de seguimiento mínimo de 3 años. El CA verapamil no tuvo ningún efecto sobre la prevención de microalbuminuria comparativamente con placebo<sup>35</sup>.

Últimamente se han utilizado Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA) en la prevención de ND en los enfermos con diabetes tipo 2. En el estudio IRMA-2, se recogen los datos de reducción del riesgo de desarrollar ND en 590 pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria que fueron randomizados a tratamiento con un ARA irbesartan 150-300 mg o con placebo y que demuestran que el irbesartan es capaz de reducir hasta en un 70% el riesgo de desarrollar ND en los pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria a lo largo de los 2 años de seguimiento. El 15% de los enfermos en el grupo placebo desarrollaron ND establecida, comparativamente con un 10% de los que estaban en tratamiento con 150 mg de irbesartan o 5% en los que tomaban 300 mg además únicamente el 4,5% de los pacientes en tratamiento con 300 mg al día de irbesartan desarrollaron complicaciones CV frente a un 8,7% de los enfermos del grupo placebo, aunque este último dato no alcanzó significación estadística<sup>36</sup>.

#### **EFFECTO BENEFICIOSO DEL TRATAMIENTO CON BLOQUEANTES DEL SRA FRENTE A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS EN LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

El estudio más relevante y completo sobre el efecto del bloqueo del SRA con IECA en la nefropatía diabética tipo 1, fue publicado por Lewis en 1993 en representación del Collaborative Study Group de los EE.UU. En este estudio, se randomizaron 409 pacientes con diabetes tipo 1 y nefropatía diabética para recibir tratamiento con captopril o placebo durante un periodo medio de 2,7 años. El tratamiento con el IECA disminuyó significativamente la protei-

nuria y redujo el riesgo de progresión a la insuficiencia renal en un 50%, comparativamente con el grupo tratado con placebo. Lo más significativo de este estudio es que la reducción del riesgo asociado al tratamiento con Captopril no fue diferente en los pacientes hipertensos en relación con los normotensos y además, una vez ajustado el efecto sobre la presión arterial, la menor progresión encontrada en el grupo tratado era independiente del efecto antihipertensivo<sup>37</sup>.

Este efecto beneficioso de los IECA sobre la progresión de la ND también se ha observado en la diabetes tipo 2, aunque no con el mismo grado de evidencia. Datos de nuestra clínica, comparando el efecto de IECA con calcioantagonistas (CA) demuestran que la disminución del aclaramiento de creatinina en un periodo de 2 años es significativamente menor en los pacientes con ND tipo 2 tratados con IECA, que en los pacientes tratados con CA y ello a pesar de que la PA al inicio del estudio era significativamente más alta en el grupo tratado con IECA<sup>38</sup>.

Este efecto beneficioso de los IECA, se ha observado también por un grupo de Hong Kong, que estudia el efecto a largo plazo de enalapril frente a placebo en un estudio controlado en diabéticos tipo 2 e hipertensos en las diversas fases de afectación renal y observa también una significativa reducción en la caída del FG a los 5,5 años de seguimiento en los pacientes con ND establecida tratados con enalapril comparativamente con los tratados con placebo, a pesar de un similar control de la PA en ambos grupos<sup>39</sup>.

También los ARA han demostrado el mismo efecto sobre la PA y sobre la proteinuria que los IECA como se observa en un estudio del grupo de la Clínica Steno en diabéticos tipo 1 que fueron secuencialmente tratados con losartan 50 y luego 100 mg y enalapril titulado desde 10 a 20 mg. En este estudio se obtuvo el mismo efecto antihipertensivo y antiproteinúrico con ambos fármacos y es interesante observar que aunque el incremento de la dosis tanto con el ARA como con el IECA no produce un descenso mayor sobre la PA, si que se observó un mayor efecto antiproteinúrico dosis dependiente<sup>40</sup>.

Además dos estudios controlados multicéntricos recientemente publicados, han demostrado que el tratamiento con ARAs es capaz de reducir significativamente el riesgo de progresión de la nefropatía diabética tipo 2. El estudio IDNT demuestra que el tratamiento con irbesartan es capaz de reducir en un 33% el riesgo de progresar a insuficiencia renal frente a placebo o de un 37% frente a amlodipino en pacientes diabéticos tipo 2 con ND establecida para el mismo control de PA<sup>41</sup>.

Igualmente el estudio RENAAL con losartan comparando el efecto de 50-100 mg de losartan frente

a placebo en 1.513 diabéticos tipo 2 con ND establecida (94% de los cuales eran hipertensos) es capaz de reducir el riesgo de progresión de la ND en un 28%. En ambos grupos se utilizaron además otros antihipertensivos no bloqueantes del SRA para obtener un control de la PA < 140/90 mm de Hg que fue similar en ambos grupos. Además en este estudio se observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca de un 32% en el grupo de losartan frente al grupo placebo + otros antihipertensivos y de un 25% en la RR de desarrollar un infarto de miocardio<sup>42</sup>.

Sin embargo, el efecto de otros fármacos antihipertensivos sobre la progresión de la enfermedad renal, no está tan claramente determinado. Los betabloqueantes no parecen ejercer ningún efecto antiproteinúrico independiente de su efecto sobre la presión arterial<sup>31</sup>. Los fármacos bloqueantes de los canales de calcio, parecen ejercer distintos efectos sobre la función renal dependiendo de los distintos tipos. Estos fármacos calcio antagonistas inhiben el efecto vasoconstrictor de la AII a través del bloqueo de los mecanismos calcio dependientes pero se ha cuestionado su efecto antiproteinúrico y su capacidad para prevenir la progresión del daño renal debido a su efecto vasodilatador sobre la arteriola aferente, que impide la caída de la presión intraglomerular a pesar del control de la presión arterial sistémica<sup>43</sup>. Los estudios experimentales con calcio antagonistas dihidropiridínicos como el nifedipino no han sido capaces de demostrar un efecto beneficioso sobre la progresión de la glomeruloesclerosis debido a su efecto inhibidor de la autorregulación renal<sup>44</sup>. Este efecto negativo sobre la hemodinámica intrarrenal puede ser responsable de que la mayor parte de los estudios realizados utilizando calcio antagonistas dihidropiridínicos de primera generación no han sido capaces de retrasar la progresión del daño renal a pesar de un adecuado control tensional<sup>45-48</sup>. El efecto inhibidor de la autorregulación renal, es menos evidente utilizando otros calcio antagonistas no dihidropiridínicos como el verapamil o diltiazem que también parecen ejercer un efecto vasodilatador eferente.

En un meta-análisis de 100 ensayos comparando distintos tratamientos antihipertensivos sobre la función renal, únicamente se pudo objetivar disminución de la proteinuria y menor progresión a la IRT en los enfermos tratados con IECA a pesar de similares cambios tensionales<sup>47</sup>. Estos datos son confirmados en otro meta-análisis más reciente en el que se demuestra claramente que el empleo de IECA es más beneficioso sobre la proteinuria y sobre la función renal que la utilización de antihipertensivos convencionales (diuréticos y betabloqueantes). Sin embargo, en este trabajo se observaron resultados

muy dispares cuando se analizó el efecto de los distintos calcio antagonistas. Y así, en 5 estudios que incluían únicamente 63 pacientes con un media de seguimiento de de 16,9 meses, el tratamiento con otros calcio antagonistas distintos del nifedipino, se asoció a una disminución media de la proteinuria de un 42% que se asociaba a una mejoría del filtrado glomerular de un 2% anual. Sin embargo, el número de casos analizados es demasiado pequeño para poder interpretar este posible efecto beneficioso<sup>48</sup>.

Muy reciente es el único estudio controlado a largo plazo, que compara el efecto renoprotector de un ARA frente a un IECA en pacientes con nefropatía diabética tipo 2. En este trabajo se compara el efecto del ARA telmisartan frente a enalapril en la disminución del filtrado glomerular a lo largo de 5 años de seguimiento en 250 pacientes con nefropatía diabética tipo 2 (albuminuria entre 11 y 999 µg/min). La caída en la tasa de filtrado glomerular es similar para ambos fármacos (17,9 vs 15 ml/min) en los 5 años de seguimiento. Tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares o muerte entre ambos grupos<sup>49</sup>. Aunque es importante señalar en este estudio que el descenso ajustado de la PA sistólica observado fue mayor en el grupo en tratamiento con telmisartan frente al grupo de enalapril (-6,9 versus -2,9 mmHg). Esta diferencia no parece desdeñable y lógicamente también debe de ejercer un efecto beneficioso sobre la progresión de la nefropatía<sup>49</sup>.

#### **EFFECTO DE LA COMBINACIÓN DE IECA Y ARA EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA**

Teóricamente, la combinación de IECAs y de ARA, supondría el acercamiento ideal al bloqueo completo del sistema RAS, ya que además de bloquear el SRA por vías diferentes, Los ARA, producen un bloqueo completo del receptor AT-1 de la AII y estimulan la cinogenasa y la producción intracelular de bradiquinina a través del receptor AT-2. Por otra parte, los IECA inhiben la degradación del bradiquinina lo que puede resultar en un aumento significativo de la vía, bradiquinina, óxido nítrico, GMP cíclico, que se traduce en vasodilatación, natriuresis, citoprotección y atenuación de la glomeruloesclerosis. La terapia combinada de IECAs y ARA2 ha demostrado que disminuyen la presión arterial de forma tan efectiva como la combinación de cualquiera de estos fármacos con otro antihipertensivo.

Así se observó en dos ensayos clínicos realizados en 10.000 pacientes<sup>50,51</sup>. En otro ensayo<sup>52</sup> el descenso medio de presión arterial en el grupo tratado

con la combinación fue 25,3/16,3 mmHg, frente a 16,7/10,7 mmHg en el grupo tratado con IECA ( $p < 0,001$ ) y a 14,1/10,4 mmHg el tratado con ARA2 ( $p < 0,001$ ). En estos últimos años han aparecido diversos estudios que demuestran el papel beneficioso de esta combinación frente a cada uno de sus componentes por separado, sobre las nefropatías proteinúricas.

Nuestro grupo ha publicado un estudio en 45 pacientes con nefropatía primaria proteinúrica, que se asignaron de forma aleatoria a tres tratamientos; un IECA, lisinopril 40 mg, un ARA, candersatán 32 mg y la combinación lisinopril (20 mg) + candersatán (16 mg). La reducción del cociente prot/cr a los 6 meses fue del 50%; 48%; 70% en cada uno de los grupos respectivamente ( $p = 0,023$ )<sup>53</sup>. Además, la importancia de nuestro estudio estriba en la demostración de que este efecto beneficioso obtenido por la combinación de ambos fármacos bloqueantes del SRA es independiente del efecto sobre la presión arterial.

Resultados similares han sido descritos en otros estudios en nefropatía diabética<sup>54</sup> y no diabética<sup>55,56</sup>. En este último estudio es interesante señalar que, como se pensaba, el efecto de estos fármacos es dosis dependiente. Se comparó el efecto antiproteinúrico de lisinopril (con titulación de dosis 10-20-40 mg), losartan (50-100-150 mg) y la combinación de ambas a la dosis que hubieran demostrado mayor eficacia. El mayor efecto antiproteinúrico se observó con 40 mg lisinopril -75% (95% IC -42%, -4%), 100 mg losartán -46% (95% IC -60, -24%), pero fue ambos fueron superados por la combinación a las dosis óptimas -85% (95% IC -96, -58) ( $p < 0,05$  respecto a dosis óptimas de lisinopril y losartan).

Este mayor efecto anti proteinúrico obtenido por la combinación de IECA y ARA, en comparación con cada uno de ellos por separado, se ha relacionado con una menor progresión de la insuficiencia renal en un reciente estudio publicado en *The Lancet* en pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas<sup>55</sup>. Sin embargo todavía no existe ningún estudio controlado a largo plazo que estudie en nefropatía diabética el efecto de IECA *versus* ARA o la combinación sobre la progresión de la insuficiencia renal.

Por todo, ello parece necesario confirmar clínicamente el efecto adicional que la combinación de ARA e IECAs puede tener, respecto al efecto de cada uno de ellos por separado, sobre la progresión de insuficiencia renal y sobre la proteinuria, en pacientes con nefropatía diabética, que como hemos visto supone la etiología de insuficiencia renal más incidente en nuestro medio.

También es importante analizar el efecto que el bloqueo dual del SRA tiene sobre el riesgo cardiovascular. Algunos estudios controlados como el es-

tudio HOPE han observado que el bloqueo del SRA con un IECA como el ramipril es capaz de reducir el riesgo cardiovascular (IAM, accidente cerebrovascular o muerte de causa cardiovascular) frente a placebo. Pero todavía no existe ningún estudio controlado sobre el efecto comparativo de IECA frente a ARA o del bloqueo dual sobre el riesgo cardiovascular<sup>57</sup>.

Además es necesario profundizar en los mecanismos que intervienen en el efecto antiproteinúrico y renoprotector del bloqueo del SRA, tanto con IECAs como con ARA o con la combinación de ambos. Esta ya suficientemente demostrado que la angiotensina II es uno de los factores más influyentes en la progresión del daño renal<sup>58</sup>. La angiotensina II induce y regula la expresión de factores de crecimiento y citoquinas como el factor transformador de crecimiento beta1 (TGF-beta1), el factor de necrosis tumoral alpha (TNF-alpha), osteopontina, la molécula de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1), el factor nuclear kappaB (NF-kappaB), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento insulín-like. La mayor parte de estos compuestos promueven el crecimiento celular y la fibrosis, pero además la Angiotensina II estimula el estrés oxidativo. Este estrés oxidativo puede favorecer el efecto vasoconstrictor, en parte debido al incremento del catabolismo del óxido nítrico (ON) y regula la expresión de moléculas de adhesión, y citoquinas. Por otra parte el gen angiotensinógeno, que proporciona el precursor de la producción de angiotensina, se estimula mediante activación del factor NF-kappaB. A su vez este factor NF-kappaB se activa por la angiotensina en el hígado y en el riñón. Por eso, estos factores conjuntamente forman un circuito de refuerzo autocrino que autorregula la producción de angiotensina. La angiotensina II activa el NF-kappaB a través de ambos receptores AT1 y AT2. Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA reducen de forma importante la activación de NF-kappaB en la enfermedad renal crónica<sup>58,59</sup>.

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

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

El estudio 39 del UKPDS, fue diseñado para determinar si el control estricto de la PA con un IECA ofrecía alguna ventaja en la prevención de las complicaciones micro o macrovasculares de la diabetes tipo 2, frente a un betabloqueante (BB). Aunque en este estudio el control estricto de la PA no era muy estricto según las recomendaciones actuales (objetivo menor de 150/85) y el control menos estricto (menor de 180/105) realmente era un control de PA muy pobre, los datos obtenidos mostraron claramente que el mejor control de la PA con captopril o con atenolol en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, reducía significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones fatales y no fatales tanto macro como microvasculares de la diabetes tipo 2, a lo largo de un periodo de seguimiento de más de nueve años. Aunque este estudio no pudo demostrar ninguna diferencia significativa al utilizar IECA comparativamente con el BB, sin embargo, también en este estudio el porcentaje de pacientes en tratamiento con captopril que progresaron a proteinuria clínica fue la mitad que el porcentaje de aquellos tratados con atenolol que progresaron a nefropatía, aunque este dato consigue solamente una pobre significación estadística  $p = 0,09^{60}$ .

El último análisis publicado sobre este estudio UKPDS ha evaluado el riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes en relación con las cifras de PA sistólica (PAS) conseguida y se ha observado una correlación inversa entre la media de PAS y un punto final agregado de todas las complicaciones de la diabetes fundamentalmente las complicaciones macro y microvasculares a los 10 años de seguimiento de todos los pacientes con diabetes tipo 2. Por cada 10 mm de Hg de reducción de la PAS se pudo obtener una reducción de un 12% del riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes y el menor riesgo aparente ocurría cuando la PAS se redujo a menos de 130 mm de Hg, lo que prácticamente coincide con las recomendaciones actuales de control de la PAS en los enfermos diabéticos con proteinuria<sup>62</sup>. Este beneficio se observó igualmente para las complicaciones observadas individualmente como la muerte, IAM o complicaciones microvasculares como la nefropatía independientemente del fármaco utilizado para controlar la PAS<sup>62</sup>.

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

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

Un estudio que compara el efecto del control estricto de la presión arterial (PA media 128/75 mm Hg) frente a control convencional (PA media 137/81 mmHg) en diabéticos tipo 2, demostró que el porcentaje de pacientes que progresan de normo a microalbuminuria y de microalbuminuria a macroalbuminuria es significativamente menor en el grupo sometido a control estricto de la PA. Igualmente, fue menor en este grupo el porcentaje de pacientes que desarrollaron retinopatía y accidente cerebro vascular. En este estudio, no se observaron diferencias entre los pacientes en tratamiento con el IECA enalapril en comparación con los pacientes en tratamiento con un calcioantagonista como el nisoldipino u otros antihipertensivos requeridos<sup>63</sup>.

## CONCLUSIÓN

La importancia atribuida al SRA en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética se confirma con las evidencias recientes que demuestran que se puede prevenir el desarrollo de nefropatía en los pacientes diabéticos mediante la intervención terapéutica con bloqueantes del SRA. Por ello, es necesaria la promoción de programas preventivos para la detección de microalbuminuria, desde las fases tempranas de la diabetes, que deben de incluir un adecuado control tensional, glucémico y lipídico. Si se detecta microalbuminuria, la administración de un bloqueante del SRA, aún en presencia de cifras tensionales clásicamente consideradas como normales puede prevenir la progresión a nefropatía diabética.

El principal objetivo para prevenir el desarrollo y progresión de nefropatía en los enfermos diabéticos, así como el riesgo cardiovascular, es un estricto control de la PA < 130/80 mm de Hg y para ello deben de emplearse todos los fármacos antihipertensivos necesarios. Sin embargo, los bloqueantes del SRA ofrecen además, en los enfermos diabéticos, una serie de beneficios terapéuticos diferenciales, sobre el riesgo renal y CV no totalmente dependientes de su efecto sobre la PA, lo que los convierte en fármacos antihipertensivos y anti-proteinúricos de primera línea en

el tratamiento de la HTA de los enfermos diabéticos con nefropatía. Varios estudios en pacientes con nefropatía diabética tipo 2 han demostrado que el tratamiento con ARA es capaz de reducir la progresión de la lesión renal comparativamente con otros fármacos antihipertensivos y para el mismo control tensional. Para optimizar el efecto antiproteinúrico y renoprotector de los bloqueantes del SRA, es necesario la titulación hasta alcanzar la dosis necesaria capaz de reducir la proteinuria a cifras < 500 mg/día o el empleo de la combinación de IECA y ARA, cuyo efecto sobre la progresión de la nefropatía diabética frente a dosis adecuadas de cada uno de ellos por separado está todavía por demostrar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hostetter TH: Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 23: 188-192, 1994.
- Adler S, Nast C, Artishevsky A: Diabetic nephropathy: pathogenesis and treatment. *Ann Rev Med* 44: 303-315, 1993.
- Myers BD: Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 8 (Supl. 1): s41- s50, 1990.
- Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-596, 1996.
- Fujihara CK, Padilha RM, Zatz R: Glomerular abnormalities in long term experimental diabetes: role of hemodynamic and nonhemodynamic factors and effects of antihypertensive therapy. *Diabetes* 41: 286-293, 1992.
- Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF and the European Microalbuminuria Study Group: effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-279, 1994.
- Laffel LMB, Mc Gill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 99: 497-504, 1995.
- Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH : Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 303: 81-87, 1991.
- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-1930, 1986.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156: 286-289, 1996.
- Wolf G, Neilson EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3: 1531-1540, 1993.
- Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 93: 2431-2437, 1994.
- Noble NA, Border WA: Angiotensin II in renal fibrosis: Should TGF-β rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 17: 455-466, 1997.
- Awazu M, Omori S, Ishikura K, Hida M, Fujita H: The lack of cyclin kinase inhibitor p27 ameliorates progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14: 699-708, 2003.
- Peters H, Border WA, Noble NA: Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 57: 1493-1501, 2000.
- Guijarro C, Egido J. Transcription Factor-κB (NF-κB) and renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 415-424.
- Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Rupérez M, Konig S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates Nuclear Transcription Factor-κB through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 86: 1266-1272, 2000.
- Miyata T, Van Ypersele de Strihou C, Ueda Y, Ichimori K, Inagi R, Onogi H. Angiotensin II receptor antagonists and ACE inhibitors lower *in vitro* the formation of advanced glycosylated end-products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2478-2487.
- Hostetter TH, Ibrahim HN: Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2395-2401, 2003.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH y cols.: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal diseases. *Kidney Int* 60: 1131-1140, 2001.
- Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339: 1448-1456, 1998.
- Eddy A: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 7: 2495-2508, 1996.
- Praga M, Morales E: Renal damage associated to proteinuria. *Kidney Int* 62 (Supl. 82): S42-S46, 2002.
- Wapstra FH, Van Goor H, Navis GJ y cols.: Antiproteinuric effect predicts renal protection by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with established adriamycin nephrosis. *Clin Sci* 90: 393-401, 1996.
- Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kesätilä M, Jalanko H y cols.: Nephrin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 7962-7967, 1999.
- Reiser J, Von Gersdorff G, Simons M, Schwarz K, Faul C, Giardino L y cols.: Novel concepts in understanding and management of glomerular proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 17: 951-955, 2002.
- Kim BK, Hong HK, Kim JH, Lee HS: Differential expression of nephrin in acquired human proteinuric disease. *Am J Kidney Dis* 40: 964-973, 2002.
- Benigni A, Tomasoni S, Gagliardini E, Zoja C, Grunkemeyer JA, Kalluri R y cols.: Blocking angiotensin II synthesis/ activity preserves glomerular nephrin in rats with severe nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 941-948, 2001.
- Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H, Allen TJ, Boner G, Cao Z: Irbesartan normalizes the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension. *Diabetologia* 44: 874-877, 2001.
- The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 39: 587-593, 1996.
- Anonymous: Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. *BMJ* 302: 210-216, 1991.
- Agardh CD, García-Puig J, Charbonell B, Angelkört B, Barnett AH: Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 10: 185-192, 1996.
- Jungmann E, Haak T, Malanyn M, Mortasawi N, Schererich J, Usadel KH: Comparative study on renal effects of nitrendipine vs enalapril in microalbuminuric patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 35: A149, 1992.
- Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayan Y, Ravid D, Rachmani R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive normoalbuminuric patients with type 2 diabe-

- tes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128: 982-988, 1998.
35. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 4; 351 (19): 1941-51, 2004.
  36. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (12): 870-8, 2001.
  37. Lewis EJ, Junsinker LG, Bain RP, Rohde RD and the Collaborative Study Group: the effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993
  38. Luño J, García de Vinuesa S, Gómez Campderá FJ, Lorenzo I, F. Valderrábano. Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* (Supl. 68): S112-s120, 1998.
  39. Chan JC, Ko GT, Leung DH, Cheung RC, Cheung MY, So WY, Swaminathan R, Nicholls MG, Critchley JA, Cockram CS. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 57 (2): 590-600, 2000.
  40. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 57 (2): 601-6, 2000.
  41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Collaborative Study Group Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345 (12): 851-60, 2001.
  42. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345 (12): 861-9, 2001.
  43. Griffin K, Picken M, Bidani AK: Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rats remnant kidneys. *J Clin Invest* 96: 793, 1995.
  44. Picken M, Griffin K, Bakris GL, Bidani AK: Comparative effects of four different calcium antagonists on progression of renal disease in a remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 7: 1586, 1996.
  45. Böhlen L, De Courten M, Weidmann P: Comparative study of the effect of ACE inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 7 (Supl.): s84-s92, 1994.
  46. Bretzel G: Effects of antihypertensive drugs on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 10: s208-s217, 1997.
  47. Kasiske BL, Roberto SN, Ma JZ, Kiao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes. A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 118: 129-138, 1993.
  48. Weidmann P, Schneider M, Böhlen: Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 9): 39-45, 1995.
  49. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J: Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 351 (19): 1952-61, 2004.
  50. Schulte KL, Fischer M, Lenz T, Meyer-Sabellek W, on behalf of the AVRA investigators: efficacy and tolerability of candesartan cilexetil monotherapy or in combination with other antihypertensive drugs. *Clin Drug Invest* 18: 453-460, 1999.
  51. Weir MR, Weber MA, Neutel JM: Effects of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial (abstract) *Am J Hypertens* 2000.
  52. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME for the CALM study group: randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321: 1440-1444, 2000.
  53. Luño J, Barrio V, Goicoechea MA, González C, García de Vinuesa S, Gómez F, Bernis C, Espinosa M, Ahijado F, Gómez J, Escalada P. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 62 (Supl. 82): S47-S52, 2002.
  54. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1019-1024, 2002.
  55. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin- II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease.(COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 11; 361(9352): 117-24, 2003.
  56. Laverman GD, Navis G, Henning RH, Jong PE, Zeeuw D: Dual renin. Angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 62: 1020-1025, 2002.
  57. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE study. Heart Outcomes Prevention evaluation (HOPE) Study investigators. *Lancet* 355: 253, 2000.
  58. Klahr S, Morrissey JJ: The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int* (Supl.) 75: S7-14, 2000.
  59. Brenner BM: Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 110 (12): 1753-8, 2002.
  60. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of Atenolol and Captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317: 713-720, 1998.
  61. Bakris GL: Maximizing Cardiorenal Benefit in the Management of Hypertension: Achieve Blood Pressure Goals. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 1 (2): 141-147, 1999.
  62. Adler AI, Stratton IM, Neil HA y cols.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321: 412, 2000.
  63. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P: Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61: 1145-1151, 2002.