
RENOPROTECCION EN DIABETES E HIPERTENSION: Revisión bibliográfica de la Conducta Actual.

Javier Antonio García Villalba, Dra. Vivian Carolina Gonseski,
Dra. Teresita Paola González Sandoval, Federico Fabián Franco

Resumen

Introducción: Dada la importancia en nuestros días que tiene binomio diabetes e hipertensión aquí analizaremos cuales son las medidas terapéuticas más efectivas.

Objetivo: La gran prevalencia de diabéticos hipertensos con posibilidad de presentar daño renal nos motivó a realizar una revisión actualizada respecto del mejor manejo terapéutico para evitar dicha eventualidad.

Material y método Los materiales provenientes de revistas científicas como ser la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Sociedad de Cardiología de Misiones, XIV Reunión de la sociedad europea de hipertensión etc, además consultas a artículos en medline, Jama entre otras visitadas vía on-line, libros de medicina, especialistas en diabetes e hipertensión de la Facultad de Medicina Corrientes Argentina, en el periodo septiembre 2004 - marzo 2005. El método es una revisión bibliográfica estilo Vancouver.

Desarrollo: Hay varias medidas que han probado ser útiles para prevenir la nefropatía diabética y mejorar el control glucémico como ser: bloquear el sistema renina - angiotensina-aldosterona (SRAA), dejar de fumar, bajar la presión arterial, aumentar el ejercicio físico, disminuir el consumo de alcohol etc. En el tratamiento farmacológico, de los antihipertensivos algunos tienen especial utilidad en la diabetes: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina(IECA) Antagonistas de la angiotensina y otros deben administrarse con cautela: Tiazidas. alfa bloqueantes. Antagonistas alfa 2 de acción central. Medicamentos con efecto neutro sobre la diabetes: Vasodilatadores directos y diuréticos de asa. Respecto a la combinación de IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2, existe evidencia que al mismo nivel de control de la tensión arterial, se consiguen efectos superiores al combinar ambos agentes que al usarlos por separado. Por lo tanto al controlar la microalbuminuria o preservar la función renal puede elegirse la estrategia de aumentar la dosis más allá de los niveles convencionales o asociar IECA con antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Conclusión: dentro del tratamiento farmacológico los más efectivo son los IECA y los antagonistas de angiotensina, teniendo siempre presente que deben ir asociados a medidas higiénico-dietéticas

Palabras claves: Hipertension-diabetes, Renoprotección, IECA y diabetes.-

Abstract

Introduction: Given the importance in our days that binomial diabetes and hypertension has got, we will analyze what are the more effective therapeutic measures.

Objectives: The great prevalence of hypertense diabetics with possibility to present renal damage motivated to us to make an updated revision respect to the best therapeutic handling to avoid this eventuality.

Material and method: the originating materials of scientific magazines like being the Society Argentina de Arterial Hipertension, Society of Cardiology of Misiones, XIV Meeting of the European society of hypertension etc, in addition consultations to articles in medline, Jama among visited others via online, medicine books, specialists in diabetes and hypertension of the Current Medicine Faculty Argentina, in the period 2004 September - March 2005. The method is a bibliographical review style Vancouver.

Development: There are several measures that have proven to be useful to prevent the diabetic nephropathy and to improve the blood glucose control like: to block the renina system - angiotensina-aldosterone (SRAA), to let smoke, to lower the arterial pressure, to increase the exercise physical, to diminish the alcohol consumption etc. In the pharmacological treatment, some antihypertensives have special utility in the diabetes: Inhibitors of the convertidora enzyme of angiotensina (IECA) the Antagonists of the angiotensina and others must be administered with caution: tiazidas, alfa bloqueantes, Antagonists alpha 2 of central action. Medicines with neutral effect on the diabetes: Direct and diuréticos vasodilators of handle. Respect to the combination of IECA and the antagonists of the receivers of angiotensina 2, evidence exists that at the same level of control of the arterial tension, obtains to effects superior when combining both agents who when using them separately. Therefore when controlling the microalbuminuria or preserving the renal function can choose the strategy to increase the dose beyond the conventional levels or to associate IECA with antagonists of the receivers of the angiotensina.

Conclusions within most effective the farmacológico treatment they are the IECA and the antagonists of angiotensina, remembering always that of must go associate to hygienic-dietetic measures

Palabras claves: hypertension-diabetes, renal protection, IECA y diabetes.

INTRODUCCION

La nefropatía constituye una de las lesiones que causan mayor morbilidad y mortalidad de la diabetes. Es la primera causa de insuficiencia renal crónica en Estados Unidos, con cerca de un 33% de los pacientes que entran a diálisis y un gasto anual de 2 billones de dólares anuales.¹ La comorbilidad diabetes-hipertensión no solo es sumamente frecuente, sino que implica para el paciente un alto riesgo de nefropatía.²

La hipertensión acelera la progresión de la enfermedad renal, si está mal controlada, tanto en la diabetes tipo I como en la diabetes tipo II. Por ello no existen dudas en cuanto al beneficio de su adecuado tratamiento para evitar la aparición y desarrollo de la nefropatía y reducir la morbilidad cardiovascular.^{3,4}

La prevención de la nefropatía depende de un enfoque multifactorial que el de bajar solamente la presión arterial.^{4,5}

Objetivo:

La gran prevalencia de diabéticos hipertensos con posibilidad de presentar daño renal nos motivó a realizar una revisión actualizada respecto del mejor manejo terapéutico para evitar dicha eventualidad.

DESARROLLO

Hay varias medidas que han probado ser útiles para prevenir la nefropatía diabética:

- Mejorar el control glucémico.
- Bloquear el sistema renina - angiotensina-aldosterona (SRAA).
- Dejar de fumar.
- Bajar la presión arterial.^{4, 5, 6}
- Control del peso.
- Aumentar el ejercicio físico.
- Moderar el consumo de alcohol.
- Mantener una ingesta proteica entre 0,6 y 0,8 gramos/Kg de peso corporal al día.^{4,5, 8}
- Control de las infecciones urinarias
- Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos.⁸

El tratamiento agresivo de la presión arterial asociado al de la glucemia ha demostrado ser eficaz para prevenir la progresión de microalbuminuria a proteinuria.⁹

Los valores de presión arterial a alcanzar con el tratamiento difieren según la entidad que consideremos. No obstante la disparidad, el consenso general es el de obtener los valores más bajos posibles, inferiores a los de los pacientes no diabéticos, con el propósito de reducir la morbilidad cardiovascular y la aparición y progresión de la nefropatía. En ambos sentidos el control de la presión arterial es más importante, aunque no excluyente, que el de la glucemia.

British hipertension society	<140/80mm Hg
Canadian Hipertension Society	<130/80 mm Hg
JNC VII	<130/80 mm Hg
National Kidney Foundation	<130/80 mm Hg
WHO-ISH	<130/85 mm Hg

Los valores son más bajos cuando se trata de pacientes con proteinuria e insuficiencia renal. El tratamiento antihipertensivo no debe empeorar el control glucémico, los niveles lipídicos ni los trastornos asociados, por ejemplo la enfermedad vascular periférica, la enfermedad respiratoria crónica o la gota. Por otra parte, el descenso aislado de la presión arterial con drogas que no logran descender simultáneamente la evolución de la proteinuria, no detienen la evolución de la nefropatía. En casi todos los estudios resulta difícil lograr un control tensional adecuado, sobre todo una PAS<130 mmHg, con monoterapia. Más de la mitad de los pacientes requieren combinaciones de drogas, que deben poseer efectos sinérgicos. De este modo se utilizan menores dosis, lo que reduce los efectos adversos y si son combinaciones fijas, permiten una única toma diaria mejorando la adherencia al tratamiento. La elección de las drogas a utilizar deberá, por lo tanto, evaluar no sólo el efecto sobre la presión arterial sino también los efectos adversos y beneficios adicionales que pudieran modificar el éxito del tratamiento.^{3,5,7}

En el tratamiento farmacológico, de los seis grupos clásicos de antihipertensivos, algunos tienen especial utilidad en la diabetes y otros deben administrarse con cautela.

Fármacos que ofrecen ventajas especiales:

- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina(IECA)
- Antagonistas de la angiotensina
- Bloqueantes calcicos.
- Antagonistas de los receptores alfa1.
- Indapamina.

Fármacos que deben ser administrados con cautela:

- Tiazidas.
- alfa bloqueantes.
- Antagonistas alfa 2 de acción central.
- Fármacos simpático miméticos.

Medicamentos con efecto neutro sobre la diabetes:

- Vasodilatadores directos.
- Diuréticos de asa.⁷

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

La acción fundamental de estos agentes sobre el Sist. renina-angiotensina aldosterona es inhibir la conversión de angiotensina 1, compuesto relativamente inactivo, a angiotensina 2, compuesto activo. Son drogas altamente selectivas; no interactúan directamente con otros componentes del sistema renina-

angiotensina; su principal efecto es suprimir la síntesis farmacológica de angiotensina 2. La bradiquinina y prostaglandinas pueden contribuir a la acción farmacológica de los IECA, dado que éstos aumentan los niveles de bradiquinina y que, a su vez ésta puede estimular la síntesis de prostaglandinas.⁹

La interferencia farmacológica con el sistema renina-angiotensina produce nefroprotección no solo en diabetes tipo I sino que en diabetes tipo II.¹⁰

Los IECA como el Enalapril y el Captopril son drogas de primera línea en la hipertensión y la diabetes ya que disminuyen la progresión a la IRA en pacientes con glomerulonefritis y nefropatía diabética.^{11,12}

Sólo los IECA preservan el filtrado glomerular y disminuyen la microalbuminuria y la proteinuria de forma independiente de su efecto sobre la tensión arterial. Parte de estos efectos se deben al descenso de la presión intraglomerular causado por la dilatación preferente de las arteriolas eferentes del glomérulo y a la disminución de la permeabilidad a las proteínas y además presentan un marcado efecto natriurético asociado. También al bloquear el SRAA protege la función renal, efecto comprobado en diabéticos tipo I.^{2, 4,5, 6, 8,9}

La terapia con IECA en diabéticos normotensos en presencia de microalbuminuria, mejora ésta con menor progresión a la IRC en ambos tipos de diabetes.^{4,13}

Evitar la proteinuria ha sido un objetivo recientemente agregado. Esto se logra con el descenso de la tensión arterial y con el bloqueo del SRAA, efectos conseguidos como ya se citó con estos fármacos. En el glomérulo del paciente diabético aumenta la presión y, además, los podocitos son disfuncionantes y, como regulan el tránsito de proteínas en el filtrado se comienzan a acumular en la membrana basal y esto favorece la fibrosis. Al utilizar IECA se dilata la arteriola eferente y baja la presión del glomérulo y, además, al bloquear el SRAA, tiene un marcado efecto antifibrotico. El bloqueo del SRAA ha demostrado ser eficaz sobre la protección vascular y la restauración de la función endotelial.^{4,6}

El enalapril en dosis capaces de inhibir la angiotensina plasmática no ha sido capaz de inhibir la fibrosis intersticial renal lo que señalaría que el riñón es un compartimiento aislado (al menos para las dosis convencionales de bloqueantes de SRAA) por lo que deben ser usados a máxima dosis. La respuesta de la proteinuria es proporcional al aumento de la dosis.⁶

Los efectos secundarios consisten en: hiperkalemia en los enfermos con insuficiencia renal, tos (5-10%), deterioro rápido de la función renal en enfermos con estenosis de la ar-

teria renal. Están contraindicados en el embarazo.⁷

Antagonistas de los receptores de angiotensina.

Producen un bloqueo más completo del SRAA, no modifican la glucemia ni el perfil lipídico, al igual que los IECA podría mejorar la susceptibilidad a la insulina y los efectos colaterales son muy infrecuentes. Bloquean la unión de la angiotensina 2 a sus receptores. Los bloqueantes de estos receptores previenen y revierten los efectos de la angiotensina 2., es decir: la respuesta presora rápida y lenta; los efectos estimuladores sobre el sistema nervioso simpático periférico; todos los efectos sobre el sistema nervioso central (liberación de vasopresina, tono simpático); la liberación de catecolaminas adrenales; la secreción de aldosterona y todos los efectos directos e indirectos de la angiotensina 2 sobre los riñones.^{3, 7,9}

Ensayos clínicos con antagonistas selectivos de la angiotensina 2 como el Losartan o el Losartan han demostrado disminuir la proteinuria pero se necesitan más datos para asegurar su efecto nefroprotector a largo plazo.^{7,10} El losartan se usa en diabéticos cuando existe intolerancia a los IECA.¹¹

En un estudio (Brenner BM y col, N Engl J Med 2001; 345:861) realizado que comparaba pacientes tratados con losartan versus placebo durante 3,4 años se apreció una disminución del 25% en la incidencia de elevación al doble de la creatinemia, también disminuyó un 28% la incidencia de fracaso renal y la proteinuria se redujo un 35% en los pacientes que recibieron losartan.¹⁰

Similares resultados se lograron en dos estudios donde se compararon: en el primero IDNT (Irbersartan diabetic nephropathy trial; Lewis EJ y col, N Engl J Med 2001; 345: 851) ibersartan versus placebo en pacientes hipertensos que sufrían nefropatía por diabetes tipo II donde los niveles de creatinina o de fallo renal fueron de un 33% y un 23% mas bajos en el grupo tratado con Ibersartan. En los antagonistas de los receptores de angiotensina el efecto nefroprotector fue independiente del descenso de la presión arterial.

En el segundo estudio IRMA 2 (Irbersartan microalbuminuria type 2 diabetes mellitus in hypertensos patients; Parking HH y col. N Engl J Med 2001; 345: 870) se planteó como objetivo principal el tiempo que se tardaba en conversión de una microalbuminuria en una nefropatía diabética. Los autores concluyeron que el Ibersartan es nefroprotector. La nefroprotección no estaba relacionada con el descenso de la presión arterial en ninguno de los estudios, lo que sugiere un efecto renal directo de los antagonistas de los receptores de angiotensina, relacionada a una disminución de la pre-

sión capilar glomerular, con una reducción de las acciones fibroproliferativas de la aldosterona y angiotensina.¹⁰ Otro dato interesante es la persistencia del efecto nefroprotector, aun luego de suspender la droga. El lbersartan en altas dosis (300 mg) luego de suspender el tratamiento registró un descenso de la microalbuminuria a pesar de aumentar la presión en grupos con bajas dosis (150mg) y placebo.

Respecto a la combinación de IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2, existe evidencia que al mismo nivel de control de la tensión arterial, se consiguen efectos superiores al combinar ambos agentes que al usarlos por separado. Por lo tanto al controlar la microalbuminuria o preservar la función renal puede elegirse la estrategia de aumentar la dosis más allá de los niveles convencionales o asociar IECA con antagonistas de los receptores de la angiotensina 2.⁶

En cuanto a los efectos secundarios puede producir hiperkalemia pero no producen tos.^{7, 10}

Antagonistas Calcicos:

No tienen ningún efecto negativo sobre el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono o potasio.⁷ Los antagonistas del calcio son útiles para lograr los objetivos de presión arterial propuestos en los diabéticos hipertensos, como monoterapia, en ausencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, o en combinaciones, particularmente con los IECA.^{2,3} En cuanto a la lesión renal tienen efectos diversos sobre la microalbuminuria/proteinuria en pacientes diabéticos, pues mientras algunos la disminuyen (diltiazem, nifedipino, verapamil y amlodipino), otros no tienen efecto alguno o la incrementan como es el caso de nifedipino y nifedipino. El que alguno de estos fármacos carezcan de efecto o incrementen la proteinuria, se debe a su acción relajante sobre las arteriolas aferentes del glomérulo, fenómeno que provoca un aumento de la presión intraglomerular.

En consecuencia algunos de los citados (calcioantagonistas no hidropiridínicos), tienen un lugar en el tratamiento de la HTA en el diabético, si bien son necesarios estudios a largo plazo y con un mayor número de pacientes, para ver si tienen un efecto renoprotector similar al demostrado por alguno de los IECA.^{4, 7, 12}

Los efectos secundarios consisten en cefaleas, rubefacción, edema periférico y estreñimiento.⁷

Bloqueadores de los receptores alfa 1:

Tienen efecto beneficioso sobre el metabolismo de los lípidos y mejoran la sensibilidad a la insulina, pero no se ha demostrado su efecto nefroprotector. Pueden causar hipotensión ortostática en los diabéticos con neuropatía autonoma.^{4, 7}

Diuréticos:

Los diuréticos tiazidicos constituyen la segunda línea de tratamiento en pacientes hipertensos con diabetes, se deben usar combinados con un IECA o un bloqueante calcico, pero no modifican el grado o el desarrollo de microalbuminuria. Sus desventajas radican en el hecho de que producen dislipidemia, alteran el metabolismo hidrocarbonado con aparición de hiperinsulinismo y son capaces de generar hipokaliemia, hipomagnesemia e hiperuricemia en algunos pacientes.

Los diuréticos ahorradores de potasio deben ser usados con prudencia si el nivel de creatinina está elevado.

Los diuréticos de asa pueden utilizarse adecuadamente en pacientes con función renal disminuida como medida de controlar la presión arterial y el exceso de volumen.^{7, 13}

Betabloqueantes:

Deben ser usados con extrema cautela en pacientes con insuficiencia cardiaca o enfermedad arterial periférica. Los betabloqueantes especialmente los no cardiosselectivos pueden agravar la hiperglucemia y en pacientes insulino-dependientes retardar la recuperación de una eventual hipoglucemia.^{4, 13}

Se están llevando a cabo grandes estudios en diabéticos hipertensos para determinar los tratamientos de elección y probar eficacia y seguridad de nuevas drogas, como antialdosterónicos sintéticos sin efectos hormonales (eplerenona), drogas duales que combinan en una sola molécula efectos IECA más elevación de las acciones de los péptidos natriuréticos (omapatrilat), bloqueantes de receptores de endotelinas (bosentán), y drogas de acción sobre receptores imidazolínicos (rilmenidina).

También se hallan en estudio los efectos antihipertensivos y protectores vasculares de drogas no antihipertensivas que mejoran la sensibilidad a la insulina, como las glitazonas, cuyos efectos complejos a nivel de la transducción genética pueden aportar beneficios extras en la prevención de la enfermedad vascular.

Todos ellos son intentos para mejorar la reducción del riesgo cardiovascular, con efectos más allá del descenso tensional, que protejan los órganos blanco, y sobre todo con claras acciones antiateroscleróticas.⁵

CONCLUSION

La prevención de la nefropatía requiere de un enfoque multifactorial. Las medidas no farmacológicas son imprescindibles en todos los diabéticos hipertensos. Si bien son varios los antihipertensivos útiles para ser usados en pacientes diabéticos hipertensos, solo los IECA y los antagonistas de la angiotensina han demostrado ser efectivos como protectores de la

función renal. En diabéticos tipo I con nefropatía sean hipertensos o no los mas apropiados son los IECA.

En diabéticos tipo II con microalbuminuria los antagonistas de la angiotensina son el tratamiento de elección.

Los efectos de la combinación de ambos fármacos, es superior al efecto de ambos fármacos por separado al controlar la microalbuminuria o preservar la función renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodes Teixidor J, Guardia Massó J. Medicina interna. Barcelona: Masson S.A., 1997: vol 2: 2694
2. Barkins GL. Tratamiento de la hipertensión en diabéticos. Nefrología Virtual. Departament of preventive medicine/hipertensión, clinical reserch section, Rush-Presbyterian-St Luke's medical center, Chicago. [en línea] 2004 abril 10 [Fecha de acceso septiembre de 2004]; 3. URL disponible en: <http://www.nefrologia.8m.net/diabetes44.htm>
3. Castro Oliver CE. Diabetes e hipertensión. Tratamiento actual. Revista de la Sociedad de Cardiología de Misiones.[en línea] 2004[fecha de acceso octubre de 2004]1-8. URL disponible en: <http://www.fac.org.ar/misiones/revista/rev0201/castro/castro.htm>
4. Barbería JJ. Hipertensión arterial y diabetes mellitus. Anales del sistema sanitario de Navarra.[en línea]2004[fecha de acceso octubre de 2004];21(supl.1)URL disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple8a.html>
5. Bendersky M. Hipertensión y diabetes: una asociación peligrosa. Primer curso roche de hipertension arterial[en línea]2003[Fecha de acceso octubre de 2004] URL disponible en: http://www.cardionet.roche.com.ar/med/educa.medica/hta4modulo_continuo.htm
6. Weber AM, Sharma A, Kurtz WT, Ritz E, Asmar R. Brindando protección de órgano blanco en el manejo del paciente diabético hipertenso. XIV Reunión de la sociedad europea de hipertensión.2004: 3-15
7. Moore R. Hipertensión y diabetes. Centro de diabetes y endocrinología. (Sudáfrica). [en línea] Enero 2000 [fecha de acceso septiembre de 2004] .URL disponible en: <http://www.diabetic-help.com/hipertension%20y%20diabetes.htm>
8. Farreras Valentí P y Rozman C. Medicina interna 14a ed. España: Harcourt, 2000: vol 1:962-963
9. Asade RH, Scharenberg EE, Cillo TI. Guía de prescripción vallory. Buenos Aires:PM ediciones S.R.L., 2002: 184-192
10. García AG. Nefroprotección: IECA versus ARAS. Prescripción de Fármacos. Hospital universitario de La Princesa. Universidad autónoma de Madrid. [en línea] Noviembre-Diciembre 2001[fecha de acceso octubre de 2004] 7 (10).URL disponible en: <http://www.hup.es/ecf/far/vol7n10.html>
11. Jañes J, Perez Laborda C, Ochoa j y col. Formulario Terapéutico Nacional 9na ed. Buenos Aires: COMRA, 2003:26.
12. Arteaga JM. Hipertensión arterial e insuficiencia renal. Anales del sistema sanitario de Navarra [en línea]2004[fecha de acceso octubre de 2004] 21(supl. 1). URL disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple7a.html>
13. Epidemiología de la hipertensión en la diabetes. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. [en línea] 2004[fecha de acceso octubre de 2004]. URL disponible en: <http://www.saha.org.ar/temas/htadiabetes.htm>