

**EL TRATAMIENTO
DE LA ENFERMEDAD
RENAL Y
CARDIOVASCULAR
HIPERTENSIVA Y
DIABÉTICA**

EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL Y CARDIOVASCULAR HIPERTENSIVA Y DIABÉTICA

INTRODUCCIÓN

Con el fin de lograr una verdadera eficacia en el tratamiento cardiovascular de un paciente con diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA), resulta fundamental comprender claramente los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en ambas enfermedades, por cinco razones esenciales.

En primer lugar, resulta importante reconocer que ambas enfermedades coexisten con frecuencia y que las complicaciones de tipo enfermedad cardiovascular (ECV), renales y cerebrovasculares se hallan inexorablemente asociadas entre sí y también con la obesidad exógena, la hiperlipidemia y otros componentes del síndrome cardiometabólico.

En segundo lugar, no sólo estas enfermedades están interrelacionadas sino que cada una de ellas empeora a las demás.

En tercer lugar, dado que las complicaciones en órganos-blanco derivadas de ambas enfermedades son susceptibles de modificarse mediante un control rígido y minucioso de la presión arterial, resulta importante conocer con detalle los mecanismos de acción de los fármacos empleados.

En cuarto lugar, la obesidad y el estilo de vida sedentario se hallan íntimamente relacionados con ambas enfermedades y su respectivo control se facilita asimismo mediante modificaciones del estilo de vida que incluyen una dieta de tipo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – Adecuación nutricional para detener la hipertensión) y la implementación de ejercicios aeróbicos. Aún cuando estas medidas son, indudablemente, importantes a menudo resultan difíciles de aplicar y, más aún, de mantener.

Aunque se mencione como quinta consideración, el exhaustivo control cardiovascular en ambas enfermedades puede ser, por lo menos en parte, el objetivo realista de las medidas de prevención primaria.

Cada uno de los cinco conceptos mencionados ha sido objeto de monografías e, incluso, libros de texto. Para satisfacer, empero, nuestras limitaciones de espacio, centraremos nuestro comentario en los aspectos fisiopatológicos comunes a estas enfermedades y su repercusión en los últimos apasionantes avances relacionados con las intervenciones terapéuticas específicas, que comprenden ahora importantes justificaciones basadas en la evidencia. Resulta claro que la aplicación de modificaciones en la dieta y la adecuación nutricional, un rígido control de la glicemia, la administración de ácido acetil-salicílico (AAS), la terapéutica hipolipemiente y un riguroso control de la presión arterial, constituyen los importantes componentes de un exhaustivo programa terapéutico.

FISIOPATOLOGÍA

General. Como ya ha sido mencionado, las manifestaciones y los efectos finales de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial se agravan entre sí y ambas entidades empeoran en caso de obesidad central, hiperlipidemia y otros componentes del síndrome cardiometabólico.

Cada vez es más importante el interés puesto en estos aspectos del problema clínico. Han sido publicadas recientemente algunas normas de gran valor al respecto (1), (2). En relación a las complicaciones cardiovasculares de ambas patologías, en los objetivos terapéuticos de las normas nacionales e internacionales, se recomienda actualmente en forma general, la reducción y el estricto control de la presión arterial hasta cifras que eran hasta ahora subvaloradas, es decir, presión sistólica por debajo de 130 mmHg y presión diastólica menor de 80 mmHg (3), (4). Se acepta actualmente que cuanto más bajas sean las presiones sistólica y diastólica, mejores serán la evolución cardiaca y renal, no sólo en cuanto a morbilidad sino también en cuanto a mortalidad (3), (4), (5), (6). El riesgo subyacente de urgencias hipertensivas, insuficiencia renal, angor pectoris y otras complicaciones de la cardiopatía coronaria, ha disminuido en forma notable cuando se han reducido las cifras de presión arterial y la afección renal expresada en la magnitud de la proteinuria y la progresión a nefropatía terminal (NT), han mejorado también en forma extraordinaria con el buen control de la presión arterial (3), (4). Ha sido demostrado que una dieta rica en potasio y baja en sodio y grasas (como es el caso de la dieta DASH) disminuye eficazmente la presión arterial y debería formar parte, junto con el ejercicio prudente, del apropiado tratamiento del paciente hipertenso diabético (5), (6).

Como se sabe, el rasgo hemodinámico fundamental de la HTA consiste en el aumento de la resistencia periférica total que se debe principalmente a la vasoconstricción arteriolar (7). Cuanto más intensa sea ésta, más altas serán la presión arterial y la post-carga impuesta sobre el ventrículo izquierdo (8). Los signos de la enfermedad arteriolar se demuestran en anatomía patológica por un engrosamiento de la pared arteriolar (con un progresivo incremento de la relación pared/luz), que exacerba la vasculopatía y eleva aún más la presión arterial. Esta, en último término, aumenta paralelamente al incremento de las resistencias periféricas totales y regionales en cada órgano; el flujo sanguíneo de los órganos en reposo se reduce y la resistencia vascular orgánica mínima se incrementa a medida que disminuye la reserva de flujo orgánico (9), (10). Estos últimos cambios son posibles de determinar por intervenciones fisiológicas como p.ej. el ejercicio y también por acciones farmacológicas (11). Lo importante es que estas alteraciones pueden demostrarse clínicamente en la circulación coronaria y en la renal (10), (11). Estos aumentos de la resistencia vascular orgánica así como la reducción concomitante del flujo sanguíneo, se distribuyen en forma más o menos uniforme en los diferentes territorios vasculares, aunque su traducción en episodios de vasculopatía hipertensiva es, desde el punto de vista clínico, más importante en relación con la enfermedad de los órganos-blancos (es decir, corazón, riñones y cerebro) (10).

El deterioro del endotelio vascular es de fundamental trascendencia. Se producen similares efectos en el endotelio en la diabetes mellitus y en la hipertensión arterial (11). Ello sucede no sólo en las arteriolas más pequeñas sino asimismo en el endocardio y en las arteriolas que nutren el ventrículo (12). La consecuencia es una alteración de la síntesis celular de óxido nítrico (NO) a partir de su precursor esencial, el aminoácido L-arginina, que se genera por la acción de la enzima NO-sintasa endotelial (13). De gran importancia resulta el hecho de que se haya demostrado que diversos péptidos y factores de crecimiento endotelial como p.ej. la angiotensina II (AII), la bradiquinina (BK) y otros factores de crecimiento, generados localmente, estimulan o inhiben la síntesis de NO. Un excelente ejemplo que demuestra de qué manera la vasculopatía hipertensiva y la vasculopatía diabética afectan a los órganos-blancos está representado por las múltiples acciones de la AII, generadas a nivel sistémico y local: incremento de la resistencia arteriolar,

inhibición de la síntesis endotelial de NO, producción del inhibidor del activador plaquetario-1 ("platelet activator inhibitor-1" o PAI-1), que favorece la trombosis intravascular y la mitogénesis del colágeno extracelular de los miofibroblastos y estimula la muerte celular programada o apoptosis, y participación de factores de crecimiento inflamatorio que se regulan localmente. Estas acciones empeoran las manifestaciones fisiopatológicas de la HTA y de la DM (12).

AFECTACIÓN CARDIACA

Resulta evidente que existe, en la HTA, una estrecha asociación entre los grados de afectación vascular y cardiaca. Es perfectamente conocido que cuanto mayor es la resistencia vascular, vale decir, la resistencia periférica total, mayor es la respuesta intrínseca del ventrículo izquierdo para aumentar la masa ventricular (LVM) y determinar la aparición de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), otro reconocido factor importante de riesgo, que explica las mayores morbilidad y mortalidad relacionadas con la cardiopatía coronaria (8), (12). Un aspecto relativamente novedoso de la HVI es la existencia de factores no hemodinámicos que influyen en el aumento de la masa ventricular, tales como edad, raza y sexo del paciente, así como la participación de una gran variedad de factores humorales, hormonales y de crecimiento (13),(14),(15). Las relaciones entre todos ellos se acaba de describir clínica y experimentalmente y estas interesantes relaciones han abierto nuevas vías de investigación que prometen ser apasionantes. Como describimos en otra parte de estos fascículos, los mecanismos moleculares implicados en el proceso de HVI son muy complejos aún cuando se están conociendo cada vez mejor. Otro factor de importancia que complica la patogenia de la HTA es la existencia de patologías asociadas, entre las que figuran enfermedades clínicas como la obesidad exógena, la DM y las nefropatías parenquimales, entre otras (1), (2), (8), (12), (13).

Entre los factores que participan también en estas entidades patológicas se encuentran la sobrecarga de volumen (vale decir, la precarga) impuesta sobre el VI por la obesidad y la nefropatía parenquimal (7), (15) y los factores de crecimiento locales como la insulina, los factores de crecimiento insulinoides y el factor de necrosis tumoral ($TNF\alpha$ o $TNF\beta$). Aún falta por explicar el hecho de que a cualquier cifra de presión arterial, un paciente diabético e hipertenso parece tener una masa ventricular izquierda mayor que otro paciente con HTA sin diabetes (15).

No resulta claro en la actualidad hasta qué punto este aumento de masa obedece a hipertrofia muscular del VI, al aumento de la fibrosis de la matriz extracelular o al depósito de proteínas, aún cuando la observación fundamental es ciertamente evidente. El incremento de la masa muscular en la HVI, por sí solo, parece no conferir riesgo a menos que exista una sobre carga cardiaca crónica y perjudicial que se asocia a la ICC.

Diversos estudios clínicos y experimentales han confirmado que existen índices hemodinámicos coronarios que son realmente anormales, tales como isquemia y rarefacción de los pequeños vasos fibrosis de la pared perivascular y extracelular del ventrículo así como apoptosis. Este último fenómeno reduce el número de miocitos funcionantes, facilitando la aparición tanto de ICC como de insuficiencia renal (16), (17). Quizás uno de los factores que mayormente participa en el desarrollo de isquemia, fibrosis y apoptosis sea la ya clásica y conocida A II, que confirma, una vez más, la participación trascendente del SRAA en las afectaciones cardiacas y renal de la HTA y la obesidad (13), (18).

RIÑON

La hemodinámica intrarrenal y los mecanismos dinámicos glomerulares que intervienen en las alteraciones fisiopatológicas de la HTA y la DM son muy similares (19), (20). A medida que ambas enfermedades progresan, se incrementa la resistencia vascular renal y se reduce el flujo sanguíneo renal total.

El resultado es una reducción proporcional de la tasa de filtración glomerular.

Los estudios experimentales de micropunción renal en nefropatía hipertensiva de aparición natural, vale decir, nefrosclerosis y diabetes mellitus han demostrado que, junto a las alteraciones macroscópicas mencionadas, existen otros cambios hemodinámicos intrarrenales y de la dinámica glomerular que se manifiestan por vasoconstricción arteriolar glomerular tanto eferente como aferente. Estos cambios vasculares no sólo reducen el flujo sanguíneo glomerular sino que también incrementan la presión hidrostática glomerular y la ultrafiltración consiguiente, provocando esclerosis arteriolar además de glomeruloesclerosis. Algunos interesantes e importantes estudios recientes han demostrado claramente que el tratamiento puede dirigirse tanto a la inhibición del SRAA como a la reducción inespecífica de la presión arterial.

La descripción de las alteraciones fisiopatológicas relacionadas con los aspectos endoteliales, arteriolares, cardíacos y renales de la enfermedad hipertensiva y diabética ofrece una justificación para tratar la HTA en un paciente diabético.

De este modo, expondremos a continuación algunas pautas terapéuticas de interés.

En los pacientes portadores de diabetes mellitus, los factores de riesgo convencionales para ECV se hallan significativamente amplificados (13), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29).

La hipertensión es extraordinariamente frecuente entre los pacientes diabéticos (13), (23), en particular al ir aumentando la edad e ir apareciendo la obesidad.

En los sujetos diabéticos existe un riesgo gradual de ECV con cada nivel de presión sistólica (5), (24), (26). Debido al alto riesgo de ECV y de nefropatía, incluso con cifras normales / altas (p.ej. 140/85 mm Hg) de presión arterial, diversas recientes normas difundidas por diferentes organizaciones, pretenden alcanzar cifras de presión arterial menores de 130 / 80 mmHg (24), (29), (30), (31), (32).

Los pacientes diabéticos exhiben con frecuencia importantes variaciones ortostáticas de la presión arterial con una tendencia al aumento en decúbito supino y un excesivo descenso de las cifras en sedestación y sobre todo, en bipedestación (23). Estos enfermos pierden a menudo también el ritmo circadiano de presión arterial y se convierten en “no descendedores (non – dippers)” (23), (28). Por lo tanto, la PA tomada con el paciente sentado en la consulta suele subestimar la PA supina nocturna así como las cargas integradas de pulso – presión a lo largo de 24 horas), (28). En estos pacientes, por consiguiente, deberán determinarse las cifras de PA con el sujeto sentado, en bipedestación y en decúbito supino y deberán llevarse a cabo mediciones suplementarias con el fin de definir adecuadamente el grado de su elevación (23), (28).

Un componente importante del tratamiento de la HTA en los pacientes diabéticos tiene que ver con las modificaciones del estilo de vida, como la reducción del peso y el ejercicio físico, así como una dieta con un mayor consumo de potasio y frutas / verduras y una disminución del consumo de sal y de alimentos procesados (Figura 1) (5), (16), (24), (25), (33), (34). La sola reducción del peso y un ejercicio aeróbi-

co moderado como p. ej. caminar diariamente, mejoran a menudo el control de la diabetes mellitus y los niveles de lípidos séricos, además de reducir las cifras de presión arterial (5), (6), (29), (33), (34).

Se ha demostrado recientemente que la dieta DASH, rica en potasio y en fibras, disminuye tanto la presión arterial como los niveles de colesterol plasmáticos (5), (6). Pero, independientemente de la importancia de las modificaciones del estilo de vida, se reconoce actualmente que el tratamiento farmacológico deberá instaurarse en forma simultánea (24), (32). Diversos estudios clínicos han confirmado el papel fundamental de la farmacoterapia en la reducción de la ECV y la nefropatía en este grupo de alto riesgo.

Los estudios en cuestión han empleado los siguientes fármacos:

DIURÉTICOS EN BAJAS DOSIS

Son a menudo eficaces antihipertensivos en pacientes con diabetes, especialmente de tipo 2 (24), (27), (35). En el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid – lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), publicado hace poco (35), la terapia con clortalidona consiguió un mejor control de la presión sistólica (especialmente en sujetos afro – americanos) y una mayor reducción de los ACV, la ECV y la ICC que el inhibidor ECA lisinopril.

Si bien es probable que el mayor efecto de clortalidona sobre la ECV se deba al considerablemente mejor control de la presión sistólica que se consigue con este fármaco, los resultados de este estudio indican que clortalidona o los diuréticos tiazídicos, en dosis bajas, constituyen una medicación antihipertensiva eficaz para iniciar el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.-

Aún cuando el tratamiento con clortalidona dio lugar a mayor hipopotasemia, hipercolesterolemia e hiperglicemia que el tratamiento con un IECA, estas diferencias metabólicas no anulan los efectos favorables de clortalidona sobre la ECV. Estos resultados recuerdan los obtenidos en el estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (36), que demostraron que el uso de clortalidona en dosis bajas disminuye la tasa de episodios importantes de ECV, ACV mortal y no mortal y mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes de tipo 2.

El estudio SHEP, al igual que el estudio ALLHAT, confirmó que los diuréticos en bajas dosis, ejercían mínimos efectos sobre los parámetros metabólicos como potasio, colesterol y glucosa (35), (36).

Ambos estudios demostraron que el tratamiento diurético, en dosis bajas, reduce con gran eficacia la presión arterial sistólica, que a menudo se halla excesivamente elevada en los pacientes diabéticos (24), (29). Por último, la terapia diurética suele ser un componente necesario del tratamiento antihipertensivo combinado en los pacientes diabéticos que habitualmente requieren dos o más fármacos para controlar adecuadamente su presión arterial (13), (23), (30). El uso de diuréticos en dosis bajas, combinados con IECAs o betabloqueadores constituyen una forma muy eficaz de alcanzar el objetivo de una presión arterial menor de 130 / 80 mm Hg y de reducir la carga tan elevada de ECV y nefropatía en esta población de alto riesgo (13), (23), (32).

Los datos más recientes indican que los IECAs son, como mínimo, equiparables a los diuréticos en la disminución de la ECV en los ancianos, incluidos los pacientes diabéticos (37), (38).

IECAs y ARA II

Diversos estudios recomiendan el empleo de un IECA en los sujetos diabéticos (30), (31), (32). Los IECAs, se conoce bien, disminuyen la albuminuria y la progresión de la enfermedad renal en la diabetes mellitus (39). En estudios clínicos aleatorizados, se ha comprobado que los IECAs reducen el riesgo de ECV y de enfermedad microvascular (37), (38), (40). Estos fármacos también disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran el metabolismo de la glucosa (13), (23), (41). La capacidad de los IECAs de prevenir la aparición de diabetes tipo 2 se está evaluando en el estudio DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication).

Los ARA II se reconocen cada vez más como un tratamiento antihipertensivo útil en los sujetos diabéticos (42), (43), (45).

Estos importantes estudios, RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), IRMA II (Irbesartan Microalbuminuria Type 2 Diabetes in Hypertensive Patients) e IDNT (Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial), demostraron que los ARA II reducen eficazmente la progresión de la enfer-

medad renal en los pacientes diabéticos de tipo 2 con hipertensión arterial (43), (45), (46). El control de la presión arterial fue similar en los grupos tratados con placebo y con ARA II lo que indica que éstos pueden proteger al riñón independientemente del descenso de la presión arterial. En el estudio RENAAL se redujo el riesgo del criterio de valoración principal (una combinación de incremento al doble de la creatinina sérica, NT o muerte por cualquier causa) en un 16% con losartán. El riesgo de aumento al doble de la creatinina sérica disminuyó en un 25% y el riesgo de NT se redujo en un 28% durante un período de seguimiento de 3 a 4 años. Este estudio también documentó una reducción de la hospitalización inicial por insuficiencia cardíaca. Se ha publicado recientemente que losartán fue significativamente más eficaz que atenolol en la disminución de la morbimortalidad por ECV en pacientes diabéticos con HTA e HVI (42). Losartán redujo especialmente el ACV mortal y no mortal en un 25%, principal causa de muerte y discapacidad en los pacientes diabéticos.

Por último, losartán disminuyó también la diabetes de nueva aparición en un 25% en comparación con atenolol.

Estos efectos beneficiosos fueron mayores a los esperados por la mera reducción de la presión arterial. De acuerdo con estos datos, y debido a su excelente tolerabilidad, los ARA II se consideran cada vez más como un grupo importante de fármacos en pacientes diabéticos de tipo 2 y proteinuria (13), (23).

BETABLOQUEADORES

Se ha comprobado que un tratamiento intensivo de la HTA en pacientes diabéticos reduce en forma significativa la ECV. En los sujetos diabéticos con cardiopatía coronaria, los betabloqueadores poseen efectos favorables (13), (23), (46). En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), el tratamiento con atenolol redujo la incidencia de ACV en un 44%, de las complicaciones microvasculares de la diabetes en un 37% y de muerte relacionada con la diabetes, en un 32% (46). En los pacientes con diabetes de tipo 2 en este estudio, atenolol tuvo una eficacia comparable a la de captopril en la disminución de las complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, se ha observado que el empleo de un betabloqueador se asocia a un aumento de peso y a un incremento de la resistencia a la insulina.

En un estudio clínico bastante extenso en pacientes con resistencia a la insulina, el tratamiento antihipertensivo con un betabloqueador se asoció a un aumento del paso de la resistencia a la insulina a una franca diabetes clínica pero no sucedió lo mismo con los diuréticos, los IECAs o los calcioantagonistas (A) (41), (47). Resulta también preocupante la posibilidad de que los betabloqueadores enmascaren la hipoglicemia y prolonguen la recuperación fisiológica de este problema (3). A pesar de estas relativas consideraciones, se considera que, en general, los betabloqueadores son compuestos farmacológicos importantes del tratamiento de la HTA en pacientes con diabetes de tipo 2, sobre todo en aquéllos que presentan una cardiopatía coronaria (13), (23).

CALCIOANTAGONISTAS (CA)

Para conseguir una PA objetivo de 130 / 80 mmHg se requiere a menudo el empleo de dos o más fármacos antihipertensivos (13), (23), (30). Debido a su potencia, especialmente con respecto a la reducción de la PA sistólica, los CA se constituyen en una opción muy útil dentro del arsenal farmacológico. El uso de diuréticos a bajas dosis y un IECA o ARA II podría no controlar la PA en los pacientes diabéticos tipo 2 por lo que a menudo resulta necesario añadir un CA para lograr la PA objetivo (15), (23), (48), (49).

En dos extensos estudios clínicos prospectivos efectuados en Europa, se han demostrado los efectos beneficiosos en la reducción del riesgo de ECV con el empleo de CA, HOT (Hypertension Optimal Treatment) (48) y Sist-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial Investigation) (49). El estudio HOT confirmó también los beneficios que conlleva el descenso de la PA diastólica desde 90 mm Hg hasta 80 mm Hg en los pacientes diabéticos de tipo 2. El estudio Sist. – Eur demostró que los sujetos diabéticos de tipo 2 se beneficiaron más con el tratamiento intensivo de la hipertensión sistólica que los pacientes hipertensos mayores sin diabetes (29).

Estas observaciones coinciden con las de los estudios ALLHAT más recientes (35), que revelan que la cardiopatía coronaria se beneficia con el descenso e la PA sistólica. En este estudio (el Sist – Eur), los CA disminuyeron especialmente los episodios de ACV y redujeron la progresión de la enfermedad renal.

ALFABLOQUEADORES CENTRALES Y PERIFÉRICOS

El empleo de un alfabloqueador periférico, como doxazosina o terazosina, resulta útil en los pacientes adultos mayores con síntomas de prostatismo (13), (23). No se deben emplear, no obstante, como tratamiento de primera línea porque se ha demostrado que protegen menos frente a la ECV que las dosis bajas o moderadas de diuréticos (35). Sólo deben utilizarse, por lo tanto, como fármacos coadyuvantes en los pacientes que ya están recibiendo diuréticos, IECA / ARA II o CA (13), (23).

Deberán tomarse precauciones al añadir un alfabloqueador en los pacientes diabéticos de mayor edad ya que estos fármacos pueden potenciar su predisposición a la hipotensión ortostática. Los fármacos centrales, como clonidina, son útiles para el control de la PA en pacientes diabéticos de tipo 2 (13), (25).

Estos fármacos no comprometen la función renal y son, por tanto, antihipertensivos útiles en los sujetos diabéticos con un significativo compromiso de la función renal. Debido a sus posibles efectos, especialmente en los pacientes adultos mayores diabéticos, deberán administrarse en dosis bajas por la noche antes de acostarse o bien por vía transcutánea, que presenta menor cantidad de efectos secundarios.

ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Como hemos comentado, el papel de la aldosterona en la producción de daño cardiovascular y renal en los pacientes diabéticos, ha sido revisado recientemente (50). Se sabe que la aldosterona interacciona con la hiperglicemia y con el SRAA para favorecer la fibrosis miocárdica y renal.- La aldosterona estimula al PAI-1 y reduce la activación del plasminógeno. Aumenta, asimismo, la producción de radicales libres. Estos procesos provocan, a su vez, aterosclerosis prematura y glomeruloesclerosis diabética en los pacientes con esa enfermedad. Se ha comprobado recientemente que los antagonistas de la aldosterona reducen la proteinuria y la PA así como también la mortalidad asociada a ICC (50). Sin embargo, dado que estos fármacos predisponen a la hiperpotasemia, en especial si se asocian con un IECA o un ARA II, deberán emplearse con precaución en los sujetos diabéticos predispuestos a presentar esta anomalía metabólica, como es el caso de

pacientes con nefropatía, los que reciben AINEs o aquéllos que presentan una acidosis tubular renal de tipo 4, acidosis hiporreninémica con hipoaldosteronismo.

En resumen, la HTA en los pacientes diabéticos constituye un importante factor de riesgo de ECV, ACV y NT.

La HTA, en especial la sistólica, es más frecuente en los sujetos diabéticos que en los que tienen una tolerancia normal a la glucosa. Los estudios clínicos controlados han demostrado que el beneficio que obtienen los pacientes diabéticos del buen control de la PA es aún mayor que en la población no diabética (13), (23), (30). Los objetivos de reducción de la PA en los pacientes diabéticos son, por tanto, llegar a cifras de 130 / 80 mm Hg. Los últimos datos indican que se precisan por lo menos dos fármacos, a veces hasta tres, para lograr este objetivo y que la pauta terapéutica deberá incluir una dosis de baja o moderada de un diurético.

CONCLUSIONES

Los datos que derivan de las intervenciones terapéuticas mejoradas de los problemas renales y cardiovasculares que exhiben los pacientes con HTA y diabetes mellitus son cada vez más importantes. Para permitir un abordaje inteligente en la terapéutica en estos enfermos, es menester comprender claramente los mecanismos patogénicos implicados, que son comunes a ambas patologías, las cuales son mucho más próximas de lo que se creía hasta hace poco.

El tratamiento actual de las afecciones cardiovascular y renal supone el uso de diversas modalidades terapéuticas específicas, principalmente IECAs y ARAlI. El empleo de estos fármacos se apoya firmemente, en datos sólidos, basados en la evidencia, derivados de varios estudios multicéntricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SKEGGS LT, DORER FE, KAHN JR et al. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* 1976; 60: 737-48.
2. ERDOS EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension* 1990; 16: 363-70.
3. MITCHELL KD, NAVAR LG. The rennin-angiotensin-aldosterone system in volume control. In: Paylis PH, editors. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* London, United Kingdom: Bailliere Tindall; 1989: 393-430.
4. JOHNSTON C1. Renin-angiotensin system dual, tissue and hormonal system control. *J. Hypertens Suppl* 1992; 10 (suppl): S13-26.
5. NAVAR LG, LEWIS L, HYMEL A et al. Tubular fluid concentrations and kidney contents of angiotensin I and II in anesthetized rats. *J AM Soc Nephrol* 1994; 5:1253-8.
6. NAVAR LG, HARRISON-BERNARD LM, IMIIG JD et al. Intrarenal AII generation and renal effects of AT1 receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (suppl): S266-72.
7. LARAGH JH, ANGERS M, KELLY WG et al. Hypotensive agents and pressor substances: the effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174: 234-40.
8. GARTY H. Regulation of sodium permeability by aldosterone. *Semin Nephrol* 1992;12: 24-9.
9. DZAU VJ. Cell biology and genetics of angiotensin in cardiovascular disease. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 4): S3-10.
10. MULLER DN, LUFT FC. The renin-angiotensin system in the vessel wall. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (suppl 2): 7-14.
11. DZAU VJ, RE R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift ? *Circulation* 1994; 89: 493-8.
12. WEIR MR, DZAU VJ. The RAAS, a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12 (suppl): 205S-13S.
13. ROSENBERG ME, SMITH LJ, CORREA-ROTTER R et al. The paradox of the RAAS in CRD. *Kidney Int.* 1994, 45: 403-10.
14. HOLLENBERG NK. Pharmacologic interruption of the RAAS and the kidney differential responses to ACE and renin inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 (suppl): S239-42.
15. WOOD AJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N. Engl J Med* 1998; 334: 1649-54.
16. UNGER T, CULMAN J, GOHLKE P. AII receptor blockade and end-organ protection ; pharmacologic rationale and evidence. *J Hypertens* 2000; 16 (suppl): S3-9.
17. DUNCAN JA, SCHOLEY JW, MILLER JA. AII type 1-receptor gene polymorphisms in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 111-16.

18. SIRAGY HM, CAREY RM. A type 2 receptors: potential importance in the regulation of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 99-103.
19. TSUTSAMI Y, MATSUBARA H, MASAKI H et al. All type 2 receptor over-expression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999; 104: 925-35.
20. ARIMA S, ITO S. All type 2 receptors in the kidneys: evidence for endothelial-cell-mediated renal vasodilatation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 448-51.
21. OBST M, GROSS V, JANKE J et al. Pressure natriuresis in AT2 receptor-deficient mice with L-NAME hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:303-10.
22. LIU FY, COGAN MG All stimulates early proximal bicarbonate absorption in the rat by decreasing cAMP. *J.Clin Invest* 1999;84: 83-91.
23. GARVIN JL. All stimulates bicarbonate transport and Na +1K+ATP ase in proximal straight tubules. *J Am Soc Nephrol* 2001;1: 1146-52.
24. WANG T, GIEBISCH G. Effects of All on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 271: F143-49.
25. PETIT-PETERDI J, WARNOCK DG, BELL DP. All directly stimulates EnaC activity in the cortical collecting duct via AT1 receptors *J Am Soc Nephrol* 2003; 13:1131-35.
26. WOLF G. All as a mediator of tubulo interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2002;15: 61-3.
27. LUFT FC. Proinflammatory effects of All and endothelin, targets for progression of cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:59-66.
28. TSUZUKI S, MATOBA T, EUGUCHI, M et al. All type 2 receptors inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension* 1999; 28: 916-8.
29. JUKNEVICIUS I, SEGAL Y, KREN S et al. Aldosterone causes TGF- β expression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 11:622 A.
30. HOSTETTER TH, ROSENBERG ME, IBRAHIMNH et al. Aldosterone in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 105-10.
31. PARVING HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60: 2041-55.
32. RITZ E, STEFANSKI A. Diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 167-94.
33. WEBER KT. Fibrosis, a common pathway to organ failure: All and tissue repair. *Semin Nephrol* 1997; 17:467-91.
34. RATAJSKA A, CAMPBELL SE, SUN Y et al. All associated cardiac myocyte necrosis: role of the adrenal catecholamines. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 684-90.
35. WEBER KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1999; 13: 1637-52.
36. MÜLLER GA, SCHEITTLER W, MÜLLER CA et al. Prevention of progression of renal fibrosis. How far are we? *Kidney Int* 1999; 49 (suppl) S75-82.
37. EDDY AA. Interstitial macrophages as mediators of renal fibrosis. *Exp. Nephrol* 1998; 3: 76-9.
38. STRUTZ F, MÜLLER GA. On the progression of chronic renal disease. *Nephron* 2000;69:371-9.

39. BELTRAMI CA, FINATO N, ROCCO M et al. Structural basis of end-stage renal failure. *Circulation* 1998; 89: 151-63.
40. BRILLA CG, FUNCK RC, RUPP RH. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102:1388-93.
41. SUN Y, RAMIRES FJA, WEBER K. Fibrosis of atria and great vessels in response to All or aldosterone infusion. *Cardiovasc Res* 1997;35: 138-47.
42. CAMPBELL JE, JANICKI JS, WEBER KT. Temporal differences in fibroblast proliferation and phenotype expression in response to chronic administration of All or aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1999;27: 1545-60.
43. BRILLA CG, MATSUBARALS, WEBER KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary aldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1998;25: 563-75.
44. VARO N, IRABURU M, VARELA M et al. Chronic AT1 blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999; 17:101-14.
45. VARO N, IRABURU M, VARELA M et al. Chronic AT1 blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1197-202.
46. SOWERS JR, SOWERS PS, PEULER JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 647-52.
47. REAVEN GM, LITHELL H, LANBERG L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and sympathetic adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
48. SOWERS JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29: 691-9.
49. FERRANNINI E. BUZZIGOLI C, BONADONNA R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350.7.
50. SOWERS JR, BAKRIS GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969-70.