

La diabetes constituye uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad renal y cardiovascular. Los elevados niveles de azúcar en sangre y la hipertensión -también característica de esta patología- terminan por dañar los vasos sanguíneos y otras estructuras internas. El problema es que su incidencia va en aumento en las sociedades desarrolladas, en especial la diabetes tipo 2 o diabetes del adulto, aupada por el progresivo envejecimiento de la población y por unos hábitos poco recomendables: vida sedentaria, tabaquismo, dieta desequilibrada...

Una complicación importante es la nefropatía, en la que se lesionan los vasos del riñón y la zona de este órgano encargada de filtrar la sangre. En general, se estima que entre el 20 y el 30 por ciento de los diabéticos llegan a sufrir nefropatía. «Actualmente, la diabetes tipo 2 es responsable del 90 por ciento de los nuevos casos

La diabetes constituye uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad renal y cardiovascular. Los elevados niveles de azúcar y la hipertensión terminan por dañar los vasos sanguíneos y otras estructuras internas

de nefropatía diabética y la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal, que está abocada al tratamiento crónico con hemodiálisis o a un trasplante. Desgraciadamente, éste no es posible algunas veces, porque son pacientes con una gran afectación vascular», explica el doctor José Luño, del Servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid. «En nuestro hospital -añade-, el año pasado el 30 por ciento de los casos de nefropatía estaban causados por la diabetes.

Fases. La nefropatía diabética discurre en varias fases:

- ❶ Lo primero que se observa, antes incluso de desarrollarse la nefropatía, es un aumento de la función renal, una hiperfiltración que progresivamente va dañando el órgano.
- ❷ Aparecen pequeñas cantidades de proteína (albúmi-

► Una «coraza» para el riñón

Una de las consecuencias posibles de la diabetes es la nefropatía, que puede desembocar en **insuficiencia renal terminal** y abocar a la hemodiálisis y al trasplante. Ahora, el estudio Renaal, presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Hipertensión, **abre nuevos caminos** para frenar la progresión de esa lesión diabética. Una familia de fármacos llamados **antagonistas de la angiotensina II**, además de su ya conocido efecto beneficioso sobre la tensión arterial, se ha revelado eficaz para **proteger el territorio renal y cardiovascular**

na) en la orina. Es lo que los especialistas llaman microalbuminuria, que sólo se detecta con métodos muy específicos. Se constata que se trata de una nefropatía incipiente.

③ La nefropatía ya está establecida. Se pierden muchas proteínas por la orina (proteinuria) y la función renal se va deteriorando progresivamente. Se producen edemas y es característica la tensión arterial elevada.

«Por eso, los dos aspectos fundamentales para prevenir la nefropatía diabética son el control de la glucemia y de la presión arterial», indica el doctor Luño. Las cifras que se recomiendan para los enfermos de diabetes es una tensión arterial por debajo de 130-85 mm/Hg; para los enfermos con nefropatía diabética serían todavía más bajas: 130-80 ó 125-75 mm/Hg.»

Todo el proceso puede acabar en una insuficiencia renal crónica terminal, que implica la necesidad de someterse a diálisis en espera de un órgano adecuado pa-

Los especialistas recomiendan medir la glucosa en sangre en las personas mayores de 50 años que acuden al médico por cualquier causa, sobre todo si tienen historia familiar de diabetes o patología cardiovascular

ra el trasplante, si éste es posible. También hay mayor riesgo cardiovascular; porque al mismo tiempo que se lesiona el riñón lo hacen otros órganos. Actualmente, cerca de 31.000 españoles padecen insuficiencia renal crónica y 4.000 inician cada año un tratamiento con diálisis.

Participación española. Con este panorama, en mayo pasado se presentó, en el XVI Congreso de la Sociedad Americana de Hipertensión, un importante estudio que abre nuevas esperanzas a estos enfermos. Se trata del estudio Renaal, basado en un medicamento cuyo nombre genérico es losartán. En la misma reunión se presentaron otros dos estudios con otro fármaco de la misma familia (irbesartán), cuyos resultados apuntaban en la misma dirección. Ambos tratamientos son relativamente recientes: losartán llegó a España hace unos cinco años; irbesartán, dos o tres.

El valor del estudio Renaal, según los especialistas consultados, es ser el primero que se hace con un grupo de pacientes muy específicos: diabéticos tipo 2 que ya habían desarrollado nefropatía. Losartán es el primero de una familia de fármacos antihipertensivos conocidos como antagonistas de la angiotensina II. Venía empleándose contra la hipertensión y la insuficiencia cardíaca; ahora, además, se ha revelado efectivo para la protección renal y cardiovascular.

El ensayo se llevó a cabo con 1.513 pacientes de 29 países y reunió una gran diversidad étnica: blancos caucásicos, negros, asiáticos, hispanos y nativos americanos. España participó con 70 pacientes, lo que equivalía, aproximadamente, al 25 por ciento de los incluidos en Europa. Los ocho hospitales españoles que contribuyeron a la investigación fueron: Santa Creu y Sant Pau (Barcelona), Príncipes de España (Bellvitge, Hospital del Llobregat, Barcelona), Cruces (Bilbao), Reina Sofía (Córdoba), Josep Trueta (Gerona), San Cecilio (Granada), Juan Canalejo (La Coruña) y Gregorio Marañón (Madrid).

Horizontes abiertos. A 762 pacientes se les trató con placebo y a 751 con losartán. Las conclusiones fueron que este medicamento:

- ① Redujo el riesgo de llegar a insuficiencia renal crónica terminal en un 28 por ciento.
- ② Redujo el riesgo de duplicar los niveles de creatinina en sangre en un 25 por ciento. «La creatinina es un marcador de la insuficiencia renal. Los límites que resultan preocupantes si se sobrepasan son: para hombres, 1,5 mg/dl; para mujeres, 1,4 mg/dl. Si llega a pasar de 7, se necesita diálisis o trasplante», indica el doctor Josep Redón, coordinador de la Unidad de Hipertensión y jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de Valencia, que además preside actualmente la Sociedad Española de Hipertensión.
- ③ Redujo la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 32 por ciento.

«El estudio demuestra lo que ya se sospechaba, pero para demostrar algo en una medicina basada en la evidencia se necesitan ensayos a largo plazo, multicéntricos, con muchos enfermos, controlados... Hasta ahora, ningún medicamento había demostrado que podía reducir el riesgo de progresión de la insuficiencia renal a diálisis o a trasplante en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía», concluye el doctor Luño, que participó en la investigación.

¿Qué mecanismos se ponen en acción para ello? La angiotensina II es un regulador clave para subir la pre-



► **Diabetes: dos tipos con diferencias**

Cerca de dos millones de españoles mayores de 30 años son diabéticos. A esta cifra habría que añadir el número de menores de 30 años, que podría estimarse en unos 20.000 niños y jóvenes. Existen dos tipos de diabetes, que tienen sus propias características:

■ **DIABETES TIPO 1, O JUVENIL.** Aparece en jóvenes y adolescentes. Requiere insulina desde el principio. Está condicionada fundamentalmente por una destrucción del páncreas, la glándula que segrega la insulina; por eso se llamó diabetes insulino-dependiente, porque desde que se diagnosticaba había que administrar esa sustancia. Se diagnostica precozmente en cuanto un niño o adolescente presenta síntomas relacionados con la hiperglucemia (como tener mucha sed o eliminar gran cantidad de orina). Quizá sea ésta la causa de que haya disminuido la frecuencia de nefropatía diabética y u otras complicaciones de la diabetes tipo 1.

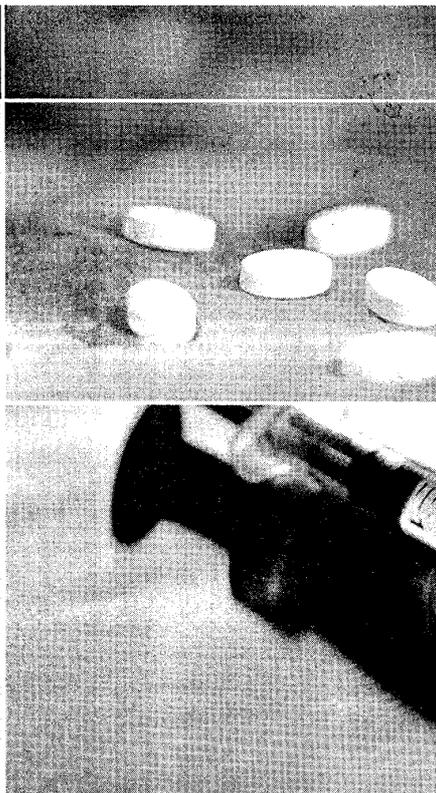
■ **DIABETES TIPO 2.** También llamada diabetes del adulto o diabetes mellitus no insulino-dependiente. Aparece en las personas mayores y, a más edad, con más frecuencia. Además del componente genético o predisposición para desarrollarla (que existe también en la diabetes tipo 1), cuentan factores ambientales, principalmente la obesidad y la falta de ejercicio físico. Los especialistas insisten en que la diabetes tipo 2 se ha convertido en una epidemia en las sociedades desarrolladas.

No es insulino-dependiente, aunque puede requerir tratamiento con insulina. Aunque se segregue insulina, no llega a actuar porque existe una

resistencia de los tejidos hacia ella (ésta es la diferencia respecto a la diabetes tipo 1). A veces, sobre todo al principio, se puede controlar con dieta; otras, con pastillas (antidiabéticos orales), y en muchos casos también se requiere insulina. «El problema es el diagnóstico, nada fácil porque su comienzo no suele dar muchos síntomas», dice el doctor José Luño, del Hospital Gregorio Marañón. Al inicio, la glucosa puede no estar muy elevada, y cuando la diagnosticamos tardíamente ya suele haber una afectación vascular, cardíaca e incluso renal importante. Algunos enfermos que vemos por primera vez ya vienen con proteinuria elevada e insuficiencia renal; muchas veces llegan con un infarto. Por todo esto es más difícil su control».

Resulta difícil decir cuánto puede tardar en desarrollarse nefropatía; depende de la severidad de la hiperglucemia y de otros factores, como la presión arterial, el colesterol y el tabaco. Como la diabetes también es un importante factor de riesgo cardiovascular, los especialistas recomiendan medir la glucosa en sangre en las personas mayores de 50 años que vayan al médico por cualquier causa, sobre todo si tienen historia familiar de diabetes o de patología cardiovascular.

El diagnóstico, según consenso de las sociedades europeas y americanas, parte de una cifra de glucosa en ayunas por encima de 125 mg/dl. Si la medida se sitúa entre 99 y 125 mg/dl, se habla de intolerancia a la glucosa; estas personas son susceptibles de padecer diabetes tipo 2 y se deben controlar periódicamente.



Los resultados fueron tan tajantes que el ensayo, programado para durar entre 4 y 5 años, se interrumpió a los dos y medio porque no resultaba ético seguir privando a unos pacientes de un fármaco que demostraba ya beneficios incuestionables

sión arterial. Se une a unos receptores llamados ATI y el resultado es un estrechamiento de los vasos sanguíneos y retención de agua y sal por el riñón. Losartán y los medicamentos de la familia que encabeza bloquean los receptores ATI e impiden actuar a la angiotensina. Además, estos fármacos son capaces de prevenir la progresión de la nefropatía diabética al disminuir la actividad de la angiotensina no relacionada con la tensión arterial. Es un efecto beneficioso más, independientemente del que tienen sobre la presión arterial como antihipertensivos. Volviendo a las tres fases antes citadas, quedó demostrado que el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II consigue evitar el paso de microalbuminuria a nefropatía establecida, que es cuando ya la proteinuria (presencia de proteínas en la orina) resulta importante.

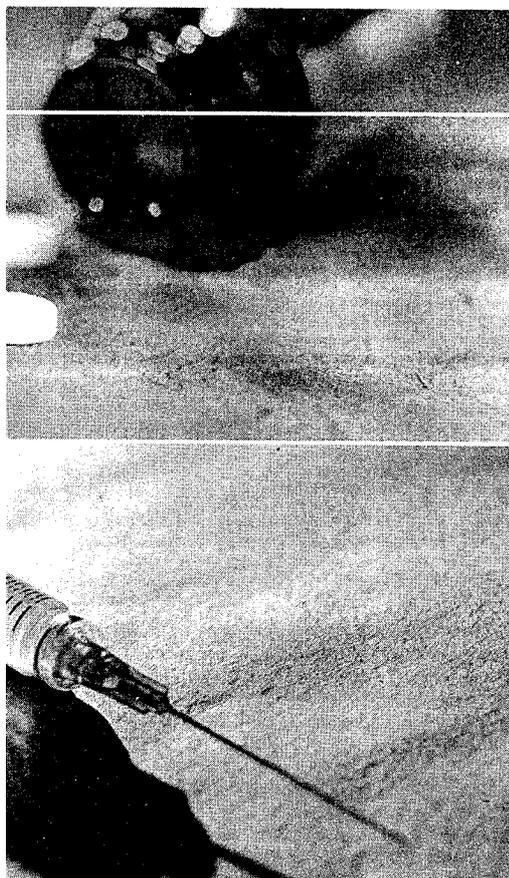
También el corazón. Los resultados fueron tan tajantes que el ensayo, programado para durar entre 4 y 5 años, se interrumpió a los dos y medio «porque no sería ético mantener un estudio en el cual a unos pacientes se les está privando de un fármaco que demuestra ya beneficios incuestionables», aclara el doctor Vivencio Barrios, médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal, de Madrid.

La aportación de los cardiólogos es obligada en este tema porque también se observaron efectos de protec-

ción cardiovascular. «La diabetes puede lesionar el corazón por varias vías», indica el doctor Barrios. Primero, como factor de riesgo que es para la aterosclerosis coronaria: los diabéticos presentan mucha más incidencia de enfermedad coronaria que los que no lo son. Segundo: por sí misma, la diabetes también es capaz de dañar directamente el corazón. De modo que los pacientes diabéticos tienen tanto riesgo de sufrir una muerte coronaria como los pacientes no diabéticos que ya han sufrido un infarto. Hay diversos mecanismos por los que se produce ese daño: la resistencia a la insulina, el aumento de la insulina en sangre, la disminución de disponibilidad de la glucosa por los tejidos y los órganos...»

El paciente con nefropatía diabética es un paciente con alto riesgo de padecer problemas cardíacos en el futuro. La estadística indica que los pacientes con proteinuria tienen mucha más incidencia de insuficiencia cardíaca, porque al mismo tiempo que se lesiona el riñón lo hacen otros órganos (corazón) y vasos.

«Se observó que, al cabo de dos años y medio, losartán había logrado disminuir la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 32 por ciento frente al grupo que había tomado placebo, lo que indica un cierto efecto preventivo en este aspecto, ya que hay que tener presente que los pacientes del estudio no presentaban insuficiencia cardíaca de partida. También se vio



► Interrumpir la cadena

Para entender la aportación de los antagonistas de la angiotensina II, es necesario saber que, además del daño que causa el exceso de glucosa, existe una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Éste es un sistema fisiológico con que cuenta el organismo para mantener la presión arterial, de manera que, en caso de hemorragia o caída de tensión por pérdida de volumen sanguíneo, el riñón reacciona inmediatamente segregando renina, que a su vez estimula la producción de angiotensina.

La angiotensina provoca un estrechamiento de los vasos para aumentar la tensión arterial. También hace disminuir la eliminación de sodio al inducir la secreción de aldosterona. Y tiene, además, efectos sobre la proliferación celular. Todos estos mecanismos están condicionados fisiológicamente para subir la presión arterial o para mantener el volumen sanguíneo del organismo.

Lo que ocurre en la nefropatía diabética es que este sistema está sobreactivado. Así, la angiotensina puede producir también crecimiento de la pared de las arterias (arteriopatía), hipertrofia cardíaca, lesión vascular renal (nefropatía)... en fin, una serie de efectos nocivos directos sobre diferentes órganos, y no sólo por el aumento de la presión arterial.

Para todo ello, la angiotensina II debe unirse a los receptores AT1; losartán bloquea esos receptores e impide que la angiotensina II se ligue a ellos para iniciar la cadena.

una tendencia (aunque estadísticamente no significativa) a tener menos infartos de miocardio en estos pacientes», continúa el cardiólogo del Ramón y Cajal. La insuficiencia cardíaca es básicamente un proceso por el cual el corazón no es capaz de proveer a los tejidos del suficiente flujo sanguíneo para el buen funcionamiento de los distintos órganos. El músculo vital no se contrae o no se rellena bien para bombear la sangre en forma y cantidad adecuada.

En conclusión, el estudio indica que los antagonistas de los receptores de AT1 son capaces de ejercer cierto efecto protector sobre órganos diana (riñón, corazón), más allá del control sobre la hipertensión, que ya estaba contrastado. Esto los sitúa por encima de otros antihipertensivos que no han demostrado tales efectos beneficiosos añadidos.

Prevenir lesiones. El doctor Barrios añade otra lectura preventiva: «Si con losartán bloqueamos los receptores AT1, seremos capaces de evitar los efectos nocivos de la angiotensina II y, por tanto, podríamos proteger corazón, riñón, cerebro. En primer lugar, esto podría servir para proteger órganos ya afectados. Se ha demostrado que en pacientes de alto riesgo, como son los de nefropatía diabética, la administración de losartán resultó efectivo desde el punto de vista de la protección renal. Éste es el resultado más importante del estudio.

Pero, además, este tipo de fármacos podrían resultar también beneficiosos para prevenir lesiones, antes de que apareciera la nefropatía diabética y la proteinuria establecida, incluso antes de que apareciera cualquier tipo de lesión cardiovascularrenal».

Como señala este especialista, «la enfermedad cardiovascular no puede entenderse nunca como un compartimento estanco. Cuando el riñón no funciona, el corazón no funciona; están íntimamente ligados. Al fin y al cabo, uno y otro son dos grandes vasos; podríamos hablar de protección cardiovascularrenal (corazón-vaso-riñón). La protección vascular desde un punto de vista global contemplaría la protección cardíaca, renal y cerebrovascular».

Comprimidos en compañía. Lo habitual es que los pacientes con nefropatía diabética necesiten más de un fármaco para controlar la tensión arterial, porque resulta especialmente complicado mantener niveles satisfactorios. También es necesario administrar insulina o antidiabéticos orales. Losartán se presenta en comprimidos que se toman una o dos veces al día. En cuanto a efectos secundarios, los especialistas consultados coinciden en que este grupo de fármacos se tolera muy bien. Pese a todo, el doctor Luño advierte: «Hay que ser cautos, aún no hemos vencido a la nefropatía diabética, pero vamos teniendo armas».