

# El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su efecto en la nefropatía diabética

## Introducción

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

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

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

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

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

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

Muchos estudios han demostrado el efecto beneficioso de los bloqueantes del SRAA en la protección cardiovascular y renal del paciente diabético [3][4][5]. Hay muchos datos que sugieren que en la DM hay un aumento del sistema renina-angiotensina (SRA) tisular renal (Tabla 1) [6][7][8][9][10][11], en el que intervienen varios mecanismos, algunos no aclarados.

En la DM los efectos renoprotectores del bloqueo del SRA son superiores al de otros fármacos antihipertensivos a igual reducción de la presión arterial (PA) braquial. El bloqueo del SRA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de A II (ARA II) retrasa la aparición del aumento de excreción de albúmina, reduce su cuantía y enlentece el deterioro del filtrado glomerular (FG) [3][4][5][12][13][14]. Tanto el irbesartán como el losartán han demostrado reducir la progresión de la insuficiencia renal en la DM2 con hipertensión arterial (HTA) y ND establecida. Este efecto nefroprotector se acompañó de una reducción de la proteinuria en un 33 y un 35%, respectivamente [3][4].

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

## Dieta hiposódica

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

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

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

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

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

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

## Bloqueo combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina + antagonistas de los receptores de angiotensina II

Los IECA y los ARA II actúan a diferente nivel en la cascada del SRA. El beneficio de los IECA deriva de su efecto en la disminución de A II y de la

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

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

El ensayo clínico Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) estudió los efectos del bloqueo dual ramipril + telmisartán frente a monoterapia en sujetos con alto riesgo vascular (el 37% de ellos con DM2) [25]. Pese a un mayor descenso de la PA en el grupo con terapia combinada, no hubo diferencias en la variable primaria (muerte y eventos cardiovasculares). Los eventos renales (necesidad de diálisis, duplicación de creatinina, etc.) fueron más frecuentes en el grupo de terapia combinada, grupo en el que también fue menor el riesgo de desarrollar micro o macroalbuminuria. La mayoría de los enfermos incluidos en el ONTARGET tenían un FG normal. Sólo el 13,1% tenía microalbuminuria, y el 4%, macroalbuminuria. El riesgo de progresión de la enfermedad renal era muy bajo, con un descenso promedio del FG inferior a 1 ml/año. Es posible, por tanto, que el estudio no tenga suficiente potencia para detectar efectos beneficiosos o perjudiciales del bloqueo dual en la progresión del daño renal.

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

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

### **Dosis supraelevadas de bloqueadores del sistema renina-angiotensina**

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

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

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

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

### **Fármacos antialdosterónicos**

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

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

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

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

bajas y se harán controles rigurosos y frecuentes de los valores de K+.

## Inhibidores directos de la renina

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

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

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

## Otras terapias

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

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

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

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

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

Los metabolitos activos de la vitamina D (vitD) y los activadores selectivos

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

## Conclusiones

Hay muchas evidencias de que la proteinuria es un predictor de riesgo de progresión de enfermedad renal y de eventos cardiovasculares. Esto se sustenta en el papel nefropatogénico que tiene al albuminuria y en su carácter de marcador de daño renal y vascular. Muchos estudios post hoc objetivan un paralelismo entre evolución de proteinuria y función renal, y riesgo vascular. Terapias que disminuyen la proteinuria reducen la progresión de daño renal y los eventos vasculares [59][60][61]. Consecuentemente, se ha considerado la proteinuria como un marcador subrogado de daño renal. Sin embargo, ensayos recientes demuestran divergencia entre la evolución de la proteinuria y del FG, y de eventos vasculares. Descensos de proteinuria se acompañan de mayor deterioro del FG y más eventos vasculares, y aumentos del FG se acompañan de incremento de albuminuria [25][51][62]. Surge el debate sobre si la proteinuria es un subrogado adecuado. Es posible que estas discordancias radiquen en diferentes patologías renales y en la comorbilidad acompañante. En casos de enfermedad vascular grave, un bloqueo excesivo/inadecuado del SRA podría inducir cambios hemodinámicos sistémicos y renales con disminución del FG y de la proteinuria, y un aumento de eventos vasculares. En otras situaciones en las que la reducción de la proteinuria tras bloqueo del SRA se debe (al menos en parte) a freno o regresión del proceso nefropatológico, la disminución de la proteinuria debe asociarse a un enlentecimiento del deterioro o mantenimiento del FG. Es necesario tener marcadores más sensibles, precisos y precoces que puedan guiar el momento y la intensidad terapéutica de las medidas anti-proteinúricas disponibles.

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

## Referencias Bibliográficas

1. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32. [PubMed]
2. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006;69:2057-63. [PubMed]
3. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9. [PubMed]
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60. [PubMed]
5. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9. [PubMed]
6. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens* 2004;17:1-7. [PubMed]
7. Stankovic AR, Fisher ND, Hollenberg NK. Prorenin and angiotensin-dependent renal vasoconstriction in type 1 and type 2 diabetes. *Am Soc Nephrol* 2006;17:3293-9.
8. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De'Oliveira JM, Laffel LM, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2382-91.
9. Gordon MS, Price DA, Hollenberg NK. Blunted suppression of plasma renin activity in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000;1:252-6. [PubMed]
10. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1738-47. [PubMed]
11. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Ohashi Y, Tanaka Y, Miyagi M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 2008;51:613-23.
12. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
13. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51. [PubMed]
14. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8. [PubMed]
15. Van de Wal RM, Gansevoort RT, Van der Harst P, Boomsma F, Thijs Plokker HW, Van Veldhuisen DJ, et al. Predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced reduction of urinary albumin excretion in nondiabetic patients. *Hypertension* 2006;48:870-6.
16. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, De Jong PE, De Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5. [PubMed]
17. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, De Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *Am Soc Nephrol* 2008;19:999-1007.
18. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, Panangiotopoulos S, Casley DJ, Cooper ME, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:663-71.
19. Ekinci EI, Thomas G, Thomas D, Johnson C, Macisaac RJ, Houlihan CA, et al. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake. *Diabetes Care* 2009;32:1398-403. [PubMed]
20. Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; doi: 10.1038/ki.2012.74.
21. Slagman MC, Sinkeler SJ, Hemmelder MH, Waanders F, Vogt L, Kluijn-Nelemans HC, et al. Erythropoietin is reduced by combination of diuretic therapy and RAAS blockade in proteinuric renal patients with preserved renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3256-60.
22. Peng H, Carretero OA, Liao TD, Peterson EL, Rhaleb NE. Role of N-acetyl-serylasparyl-lysyl-proline in the antifibrotic and anti-inflammatory effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril in hypertension. *Hypertension* 2007;49:695-703.
23. Koka V, Huang XR, Chung AC, Wang W, Truong LD, Lan HY. Angiotensin II upregulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulates ACE2 via the AT1-ERK/p38 MAP kinase pathway. *Am J Pathol* 2008;172:1174-83. [PubMed]
24. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48. [PubMed]
25. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
26. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH, O'Connor T, Brophy M, Emanuele N, et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:361-8.
27. Mario Negri Institute for Pharmacological Research. Preventing ESRD in overt nephropathy of type 2 diabetes. NCT00494715. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>. Última consulta: 24 de mayo de 2012.
28. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension* 2003;41:31-6.
29. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S; SMART. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:893-900.
30. Aranda P, Segura J, Ruilope L, Aranda FJ, Frutos MA, Lopez V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1074-9. [PubMed]
31. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, Zhang WR, Liang M, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98. [PubMed]

32. Hollenberg NK, Fisher ND, Nussberger J, Moukarbel GV, Barkoudah E, Danser AH. Renal responses to three types of renin-angiotensin system blockers in patients with diabetes mellitus on a high-salt diet: a need for higher doses in diabetic patients? *J Hypertens* 2011;29:2454-61.
33. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, Remuzzi G, Ritter S, Zelenkofske S, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007;25:1921-6.
34. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005;68:1190-8. [\[PubMed\]](#)
35. Holtkamp FA, De Zeeuw D, De Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011;32:1493-9. [\[PubMed\]](#)
36. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 2010;65:261-73.
37. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007;49:355-64. [\[PubMed\]](#)
38. Bombback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:486-92. [\[PubMed\]](#)
39. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005;46:584-90. [\[PubMed\]](#)
40. Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int* 2012;81:955-68. [\[PubMed\]](#)
41. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940-51. [\[PubMed\]](#)
42. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641-50.
43. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension* 2008;52:130-6. [\[PubMed\]](#)
44. Azizi M, Ménard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Rivière A, Vaidyanathan S, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3126-33. [\[PubMed\]](#)
45. Hollenberg NK, Fisher ND. Renal circulation and blockade of the renin-angiotensin system. Is angiotensin-converting enzyme inhibition the last word? *Hypertension* 1995;26:602-9.
46. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46. [\[PubMed\]](#)
47. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1663-71. [\[PubMed\]](#)
48. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation* 2008;118:2523-32.
49. Ferreira AJ, Shenoy V, Qi Y, Fraga-Silva RA, Santos RA, Katovich MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. *Exp Physiol* 2011;96:287-94. [\[PubMed\]](#)
50. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:327-40. [\[PubMed\]](#)
51. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:327-36. [\[PubMed\]](#)
52. Shan D, Wu HM, Yuan QY, Li J, Zhou RL, Liu GJ. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006800. [\[PubMed\]](#)
53. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, et al. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1144-51. [\[PubMed\]](#)
54. Barton M. Reversal of proteinuric renal disease and the emerging role of endothelin. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:490-501.
55. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al. Avasentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:527-35. [\[PubMed\]](#)
56. Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernández E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F1502-9. [\[PubMed\]](#)
57. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
58. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary  $\beta$ TGF- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011;80:851-60. [\[PubMed\]](#)
59. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21. [\[PubMed\]](#)
60. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1540-6. [\[PubMed\]](#)
61. Hellemons ME, Persson F, Bakker SJ, Rossing P, Parving HH, De Zeeuw D, et al. Initial angiotensin receptor blockade-induced decrease in albuminuria is associated with long-term renal outcome in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a post hoc analysis of the IRMA-2 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2078-83. [\[PubMed\]](#)
62. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81. [\[PubMed\]](#)

## Tablas

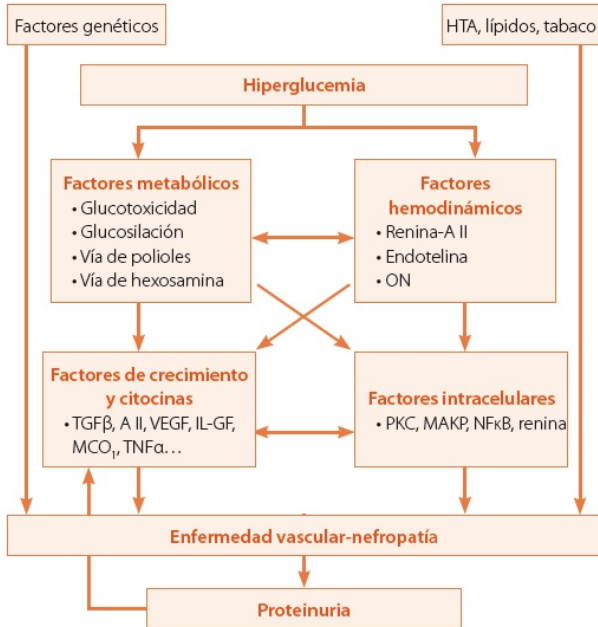
**Tabla 1. Alteraciones del sistema renina-angiotensina circulante y tisular renal en la diabetes mellitus**

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

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

---

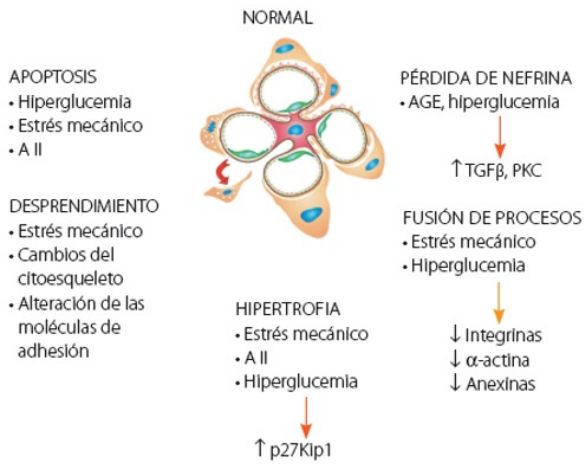
## Figuras



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

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

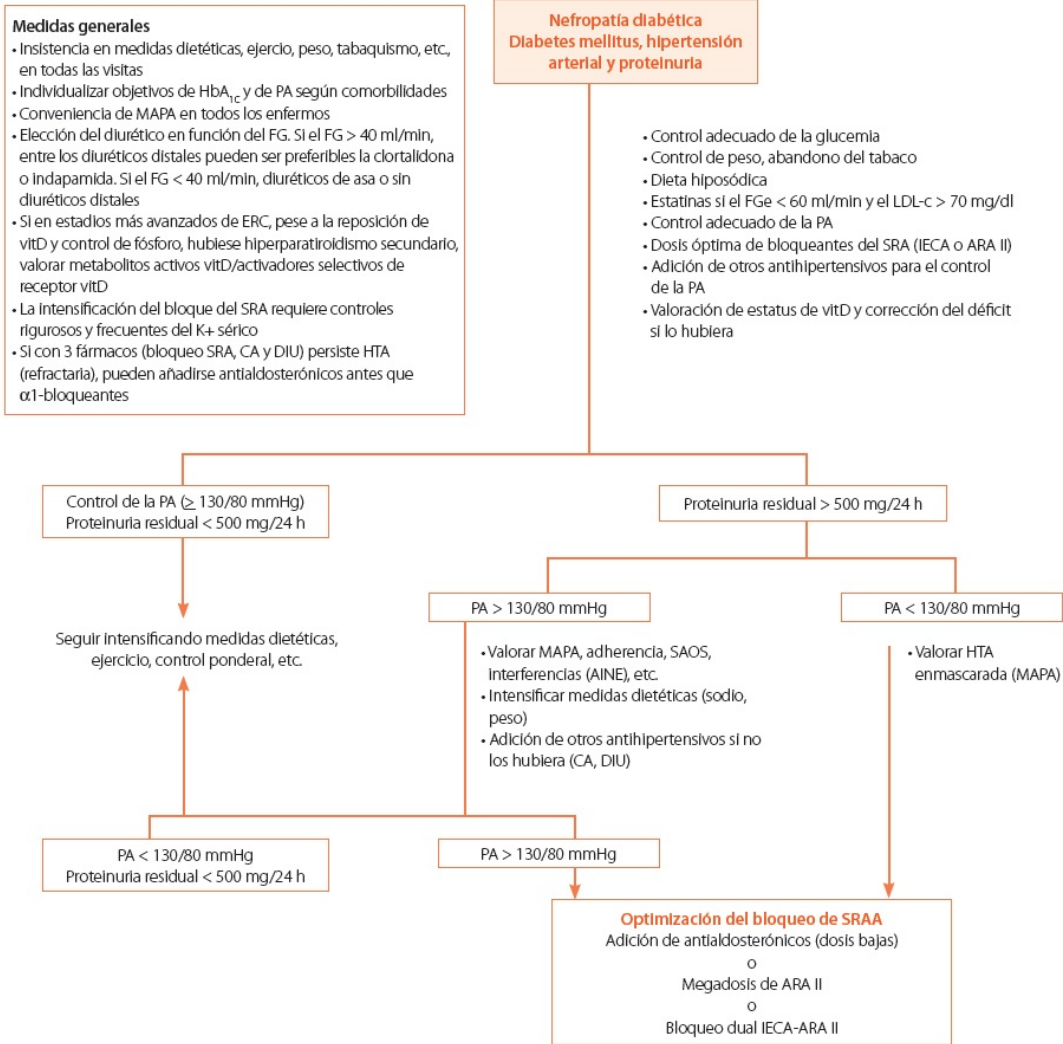
Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis y progresión de la nefropatía diabética



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

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

Figura 2. Alteraciones de los podocitos en la nefropatía diabética



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

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

Figura 3. Tratamiento de la proteinuria residual en la nefropatía diabética