

Indicaciones y limitaciones del bloqueo intensivo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la enfermedad renal crónica

Alfredo Osvaldo Wassermann y Ricardo Alberto Migueles

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) se halla en continuo crecimiento. La hipertensión y la proteinuria son dos marcadores de enfermedad renal y a la vez objetivos terapéuticos. El tratamiento antihipertensivo con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se asocia fuertemente con nefroprotección, particularmente en nefropatías proteinúricas. Sin embargo, aun no existe consenso para designar la proteinuria como marcador subrogante de progresión de la ERC. Como el SRAA mantiene actividad a pesar del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión o antagonistas del receptor de angiotensina II, se han intentado estrategias utilizando dosis supra-máximas, asociando ambos grupos farmacológicos entre sí o con inhibidores de la renina o antagonistas de la aldosterona. Todos estos esquemas de inhibición intensiva del SRAA se han asociado con mayor disminución de la proteinuria en comparación con la monoterapia en dosis antihipertensiva, aunque la eficacia sobre los indicadores finales aún no se demostró. Pocos estudios con inhibición intensiva del SRAA han tenido la duración y el tamaño de la muestra para alcanzar evidencia. Los ya concluidos no mostraron beneficios sobre los indicadores finales, con incremento de algunos eventos adversos cardiovasculares y renales. Tres estudios con la capacidad de obtener conclusiones están en curso; hasta entonces, la inhibición intensiva del SRAA para ERC proteinúrica debería ser administrada por un especialista entrenado y en pacientes muy seleccionados.

Palabras clave: renina, angiotensina, aldosterona, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonista del receptor de la A-II, aliskiren, espironolactona, eplerenona, proteinuria, ERCT.

INDICATIONS AND LIMITATIONS OF INTENSIVE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) prevalence is in continuous growth. High blood pressure and proteinuria are both markers of renal disease as well as therapeutic goals. Antihypertensive treatment with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is strongly associated with nephroprotection, specially in proteinuric nephropathies. However, there is no agreement to consider proteinuria as a surrogate marker of CKD progression. RAAS remains active when angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonist are indicated. Several investigations focused on strategies using drugs of these two pharmacological groups at supramaximal dose or associating them with each other, renin inhibitors, or aldosterone antagonists. All these intensive RAAS inhibition schemes were associated with greater proteinuria decrease compared to only one drug at antihypertensive dose, but effectiveness in end points remains unproven. Few studies with intensive RAAS inhibition have the time-length and sample size to reach evidence level. Those which had already finished failed to show endpoint benefits, and have shown increased cardiovascular and renal adverse events. Three studies which have the power to produce evidence are ongoing. In the meantime, intensive RAAS inhibition should be indicated by a trained specialist to a set of specifically selected patients.

Key words: renin, angiotensin, aldosterone, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, aliskiren, spironolactone, eplerenone, proteinuria, ESRD.

Abreviaturas: ALTITUDE, Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints; AVOID, Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes; CALM II, Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria Trial II; COOPERATE, Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; HONEST, Holland Nephrology Study; LIRICO, Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes; ONTARGET, ONGoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial; RENAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan; ROAD: Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses; ROADMAP, Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention; VALID, Preventing ESRD in Overt Nephropathy of Type 2 Diabetes; VA NEPHRON-D, Department of Veterans Affairs Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy Study.

Entregado: 28/08/12

Aceptado: 17/10/2012

FEPREVA – Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculare Aterosclerótica. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: alfredo.wassermann@fepreva.org

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) alcanza al 11% de la población adulta. Aunque una proporción relativamente pequeña de estos individuos llegue a las etapas evolutivas finales, la prevalencia de requerimiento de sustitución de la función renal, inicialmente con tratamientos dialíticos, es una preocupación para todos los sistemas de salud. Las etiologías más frecuentes son la diabetes y la hipertensión arterial. La diabetes (DBT) afecta aproximadamente al 10% de la población adulta y constituye la etiología más frecuente de ERC en los pacientes que ingresan a hemodiálisis, superando el tercio de todos los ingresos en Europa, Estados Unidos y varios países de América Latina incluida la Argentina.¹ Aunque una reducida proporción de los pacientes con hipertensión arterial (HA) presentarán enfermedad renal crónica terminal (ERCT), la elevada prevalencia del 30-35% de la población adulta determina que sea la 2ª causa diagnosticada de ingreso a hemodiálisis.^{1,2}

La progresión de la ERC ha sido vinculada a los niveles de presión arterial (PA) y de proteinuria. Cuando las cifras de PA se elevan, se incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) y se acelera la progresión de la ERC, en tanto que el tratamiento antihipertensivo retrasa la progresión de la ERC y disminuye el RCV.³ El impacto de los niveles de PA sobre la supervivencia renal y la correlación hallada entre los efectos antihipertensivos y la menor tasa de progresión hacia ERCT han alcanzado acuerdo para que la HA se considere un marcador subrogante para indicadores finales renales.²

PAPEL DE LA PROTEINURIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Varios estudios demostraron que la proteinuria se asocia con mayor declinación de la función renal, en todos los niveles de filtrado glomerular, en pacientes con diabetes o sin ella.^{4,5} Un metaanálisis incluyó 21 688 participantes provenientes de 13 cohortes de individuos con ERC establecida. La relación albuminuria/creatininuria (RAC) entre 30 y 299 mg/g se asoció con una relación de riesgos (RR) de 2.9 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.9-4.3) para ERCT comparado con una RAC < 30 mg/g, después de ajustar por otros factores de RCV; esta comparación puede también ser efectuada utilizando tira reactiva (*dipstick*) o la relación proteinuria/creatininuria (RPC), pero no se observaron diferencias significativas entre los tres métodos.^{4,5} El RR para el nivel 300-999 mg/g fue de 7.70 (IC 95%: 4.52-13.10) y para el nivel \geq 1000 mg/g fue de 15.01 (IC 95%: 8.36-26.95).^{4,5}

La proteinuria aun desde el rango de microalbuminuria es considerada un marcador de la severidad de la ERC, y también como marcador de riesgo para progresión

tanto de la ERC como para enfermedad cardiovascular (ECV). Recientemente Salmon y cols. mostraron la relación entre la alteración del glucocáliz endotelial y la microalbuminuria que las ratas Munich-Wistar-Fröster añosas presentan espontáneamente, considerando que la asociación podría explicar el objetivo antiproteinúrico en la prevención del RCV.^{4,6}

En la bibliografía se considera la proteinuria como marcador del grado de lesión, como factor de riesgo para progresión de la ERC y como marcador subrogante de la progresión, mientras la controversia continúa siendo tratada en varias publicaciones.³ El estudio Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD por sus siglas en inglés) halló que el nivel de la proteinuria inicial y durante el seguimiento durante 3 años se asociaba con mayor declinación de la función renal posibilitando una relación causal; los pacientes con proteinuria se beneficiaban cuando la PA alcanzaba niveles inferiores a 125/75 mm Hg, aunque este estudio no vincula los resultados con las drogas antihipertensivas.⁷ La caracterización de la asociación entre la proteinuria y la progresión de la declinación de la función renal permanece incompletamente comprendida aún, ya que la proteinuria podría ser un marcador de la severidad de la patología o enfermedad renal, a la vez que promueve la inflamación tubular y la fibrosis intersticial.⁵ La proteinuria depende de aspectos funcionales hemodinámicos, estructurales glomerulares, destacándose recientemente los podocitarios y tubulointersticiales.³ En consecuencia, los mecanismos posibles para la reducción de la proteinuria podrían ser la reducción de la presión hidrostática glomerular, el restablecimiento de la barrera de filtración por reparación de la membrana basal o citoprotección endotelial o podocitaria, o el restablecimiento de la reabsorción tubular.³

La progresión de la enfermedad renal es habitualmente lenta, y por consiguiente la observación hasta los indicadores finales, como la muerte o la ERCT, demanda estudios muy prolongados y costosos. La posibilidad de utilizar indicadores subrogantes resulta muy atractiva y necesaria para disminuir los tiempos de observación. Algunos de los marcadores aceptados como subrogantes son los que evidencian pasos intermedios en la progresión, como el aumento sostenido de la creatinemia, la disminución de la inversa de la creatinemia o la duplicación de los niveles iniciales; también se aceptan como indicadores finales en estudios de enfermedad renal la mortalidad general y los eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Los parámetros que están en el camino fisiopatológico resultan más complejos y no existe acuerdo para aceptar como subrogantes los niveles de proteinuria. La proteinuria representa un marcador de lesión renal y recientemente se la ha incorporado como parte de la definición

y estratificación de la ERC;¹ también participa en la patogénesis de la ERC y su progresión, y tiene valor predictivo sobre la tasa de pérdida de función renal. Cuando la proteinuria disminuye, la tasa de progresión también lo hace, asociándose a estabilización e, idealmente, a regresión. A pesar de estas consideraciones, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) no aceptó aún la proteinuria como un subrogante de ERC para los estudios clínicos, aunque esta posibilidad está siendo promovida por grupos de investigación.³

Este concepto fue revisado en 2009 en un consenso realizado entre la Fundación Nacional del Riñón (NKF por sus siglas en inglés) y la FDA³ en aspectos referidos a tres condiciones clínicas frecuentes que cursan con proteinuria: nefropatía diabética temprana, síndrome nefrótico y enfermedades con proteinuria leve a moderada. Las principales conclusiones se muestran en la tabla 1.

Recientemente este tema fue abordado en una controversia en la cual Cravedi y cols.⁸ refieren que la proteinuria es el mejor subrogante de progresión de la ERC, constituyendo un marcador y factor de riesgo, predictivo de la declinación del filtrado glomerular (FG) y del desarrollo de ERCT, y destacan que la reducción de la proteinuria se traduce invariablemente en nefroprotección; mientras que A. Thompson⁹ mantiene que la extensión de la proteinuria como factor causal o mediador de la progresión no está lo suficientemente clara y, por consiguiente, podría ser utilizada como marcador para la aprobación rápida de una indicación farmacológica, pero no como un subrogante generalizado.

PAPEL DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

Las vías fisiológicas del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden observar en la figura, en la cual se han indicado los sitios donde actualmente existen drogas aprobadas para la inhibición farmacológica.

La angiotensina-II (A-II) tiene diversas acciones fisiológicas y fisiopatológicas mediadas por el receptor AT1; las principales se resumen en la tabla 2. El SRAA registra profundos antecedentes filogenéticos vinculados a la vasculogénesis y reparación inflamatoria normal, que podrían conservarse en la actualidad. El receptor AT1 se expresa en casi todas las células del glomérulo, libera Ca intracelular, sustancias vasoactivas y proinflamatorias y estimula la generación de superóxido y peróxido de hidrógeno. El receptor AT2, que disminuye durante el período gestacional y desaparece en el período neonatal, se opone al efecto producido por el AT1, tales como vasoconstricción, crecimiento celular y proliferación. Este receptor

podría expresarse cuando se bloquea el receptor AT1 con antagonistas del receptor AT1 de la A-II (ARA-II).¹⁰

La aldosterona, además de los efectos sobre el manejo renal de cationes, interviene en el remodelado tisular, modula el tono vascular y estimula la inflamación y la fibrosis, las cuales pueden promover la progresión del daño de órgano blanco, independientemente del efecto depresor. La aldosterona solo es deletérea en presencia de sodio inapropiadamente alto. También se han descrito acciones similares para la renina.¹¹

Los efectos a través de los cuales el SRAA puede producir lesión renal y proteinuria son múltiples y se resumen en la tabla 3.

TABLA 1. Consenso evaluando la proteinuria como marcador subrogante. (Modificado de 3)

-
- La utilización de la proteinuria como marcador subrogante tiene evidencia suficiente solo en circunstancias seleccionadas. La proteinuria es un biomarcador sin relación directa con la sintomatología, sus funciones o sobrevida, y no puede considerarse que sea necesariamente un indicador con variaciones predictivas en todas las alternativas de la enfermedad renal.
 - No existe evidencia suficiente para considerar la proteinuria como un indicador subrogante de la progresión de la nefropatía diabética temprana y consiguientemente los estudios clínicos deberían demostrar beneficios en los marcadores finales como enfermedad renal estadio 5, eventos cardiovasculares o muerte.
 - La remisión del síndrome nefrótico es un marcador subrogante de los indicadores finales. La remisión completa del síndrome nefrótico está relativamente bien definida, pero no la remisión parcial, y no existe un estándar terapéutico para comparar la remisión total o parcial entre estrategias antiproteinúricas, incluida la administración de corticoesteroides.
 - Las enfermedades renales que cursan con proteinuria leve a moderada incluyen un grupo heterogéneo de entidades. La reducción de la proteinuria con tratamientos que incluyen inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina 2 (ARA-II) podrá aceptarse como indicador subrogante cuando se demuestre la persistencia del efecto al suspender la administración de la droga y cuando se compruebe que la disminución de la proteinuria utilizando otras estrategias farmacológicas se asocia a nefroprotección, demostraciones aún pendientes.
 - Se requieren estudios adicionales para definir las condiciones en las cuales la variación en la proteinuria predice el efecto de los tratamientos en la evolución de la enfermedad renal.
-

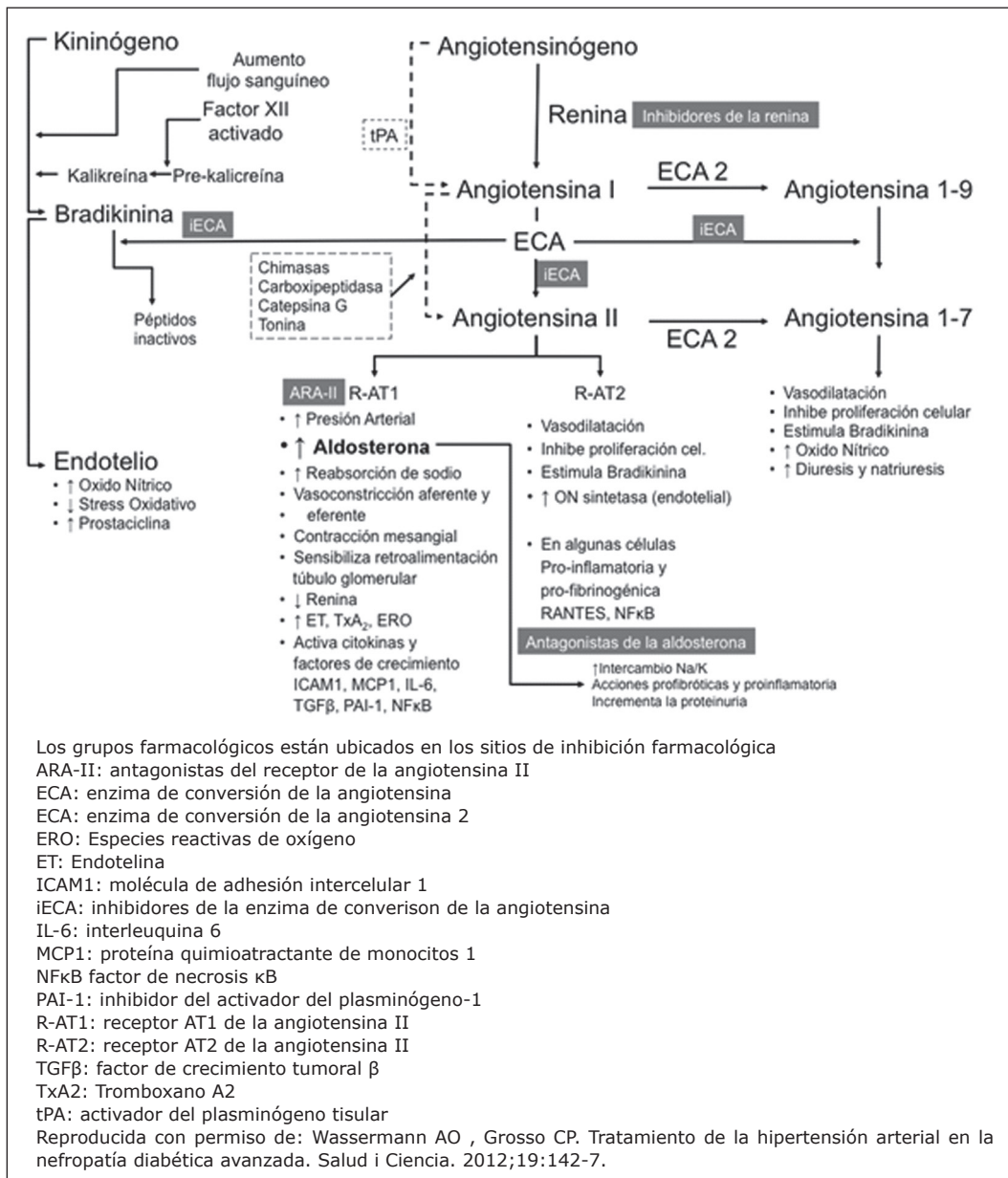


Figura 1. Sistema renina angiotensina aldosterona y sitios de inhibición

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Los trabajos en cohortes grandes con nefropatías proteinúricas avanzadas demostraron que la administración de inhibidores del sistema renina- angiotensina-aldosterona (iSRAA) retrasaba la disminución de la función renal en forma independiente de la modificación de los niveles de PA.¹² Uno de los primeros estudios comparando captopril y atenolol en pacientes con diabetes tipo 1 (DBT1) mostró menor tasa de progresión en el primer grupo. Efectos similares se obtuvieron en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) tratados con irbesartán.

Varios estudios posteriores con iSRAA demostraron que la disminución en la tasa de progresión no podía explicarse solamente por el descenso de la PA, y la indicación de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA) o ARA-II se ha constituido en el estándar antihipertensivo en pacientes con nefropatías proteinúricas a partir de los 500 a 1000 mg/día. Sin embargo, el beneficio no resulta aparente cuando las enfermedades son mayormente no proteinúricas, como la nefroangioesclerosis (cuando cursa sin proteinuria) o la poliquistosis renal.¹²

TABLA 2. Principales acciones de la angiotensina II

Mecanismos hipertensores de la angiotensina II
<ul style="list-style-type: none"> Efectos vasoconstrictores directos que incrementan la resistencia periférica Estimula la reabsorción de sodio a través del intercambiador de Na-H isoforma 3 (NHE3), en el nefrón proximal, y del cotransporte 1 sensible a la bumetanida (BSC1) en el asa gruesa medular y posiblemente vía cotransporte NaCl en el túbulo distal, que se inhibiría por los iECA o ARA-II Estimula la biosíntesis y secreción de aldosterona Además aumenta la contractilidad miocárdica por estimulación simpática y en el cerebro estimula la sed y el deseo de sal
Otras acciones vinculadas a la angiotensina II
<ul style="list-style-type: none"> Estimula el crecimiento de las células del músculo liso vascular y miocardio Estimula la agregación plaquetaria Provoca la generación de radicales superóxidos Activa moléculas de adhesión y macrófagos Induce la generación de protooncogenes Estimula la oxidación de la LDL Estimula la generación de TGF-β Contribuye a la proliferación, hipertrofia y apoptosis de las células renales provocando la pérdida de podocitos

ARGUMENTOS PARA LA INHIBICIÓN INTENSIVA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Como la proteinuria residual en los pacientes tratados con un iSRAA se asocia a peor evolución renal, se exploraron las hipótesis de inhibir el SRAA con dosis mayores de la misma droga o asociando drogas que actúen sobre el SRAA en distintos niveles, denominándose a estos esquemas inhibición intensiva del SRAA. Pocos estudios evaluaron estas modalidades en cantidad de pacientes por períodos suficientemente prolongados para obtener efectos en la sobrevida renal. Aunque la asociación de un iECA o ARA-II con un diurético o calcioantagonista disminuye más la PA que cuando se administran dosis mayores del iSRAA o asociación de drogas de estos grupos, las estrategias de inhibición intensiva obtienen mayor reducción de la proteinuria.¹³ Diferenciaremos en el análisis los estudios que incluyan indicadores finales, para lo cual el tiempo de observación fue suficientemente prolongado y la cantidad de pacientes suficientemente numerosa para observar diferencias significativas, de aquellos que solo evalúan la variación de la proteinuria y se realizaron por períodos que no permitieron observar indicadores finales o en los cuales la cantidad de pacientes fue pequeña.

TABLA 3. Efectos de la angiotensina II sobre la enfermedad renal

<i>Hemodinámicos:</i> la activación del SRA promueve hipertensión sistémica e intraglomerular
<i>Proteinúricos:</i> la A-II contribuye a su patogénesis por aumento de la permeabilidad a macromoléculas. El incremento de la carga proteica en el túbulo promueve la inflamación y transformación de las células tubulares a miofibroblastos con la resultante lesión tubulointersticial
<i>Efectos pleiotrópicos:</i> estimula la síntesis de matriz extracelular por medio del factor transformante de crecimiento β (TGF- β); además induce estrés oxidativo, estimula quimioquinas y osteopontina que causan inflamación local, estimula la hipertrofia y la proliferación de células vasculares y mesangiales promoviendo la glomerulosclerosis
<i>Lesión renal inducida por isquemia:</i> secundaria a vasoconstricción intrarrenal y disminución del flujo sanguíneo renal. Se ha propuesto que la isquemia intrarrenal produce pérdida de los capilares peritubulares, y la hipoxia crónica secundaria produce deterioro del epitelio tubular y fibrosis y atrofia tubular
<i>Sal-sensibilidad:</i> algunas causas que favorecen la sal-sensibilidad son el bajo peso al nacer, la enfermedad glomerular primaria, el envejecimiento, la hiperuricemia, la obesidad, la diabetes y la raza negra.
<i>Disminución del óxido nítrico:</i> se opone a los efectos vasoconstrictores de la A-II y endotelina, promueve la angiogénesis
<i>Podocitopatía:</i> es la manifestación cardinal de la enfermedad renal proteinúrica, tienen un papel crucial en la barrera de filtración glomerular interviniendo en la producción de nefrina, proteína del diafragma del poro de membrana. Los podocitos expresan el receptor de AT1 y responden a la adición de A-II con la disminución de la expresión de nefrina; desempeñan un papel específico en el mantenimiento del balance del SRAA intrarrenal

Un tercio de la generación de A-II renal en pacientes con dieta hiposódica se realiza por vías alternativas a la ECA; la proporción puede ser mayor aún en pacientes con nefropatía diabética (NfD).¹² La A-II intrarrenal disminuye con la administración de ARA-II, aunque aumenta la A-II plasmática. La combinación de dosis submáximas de iECA y ARA-II disminuye la A-II intrarrenal comparada con dosis máximas de las monodrogas, y estimula la producción de ECA2 que incrementa la producción de angiotensina 1-7, con acciones vasodilatadoras, antifibróticas y natriuréticas.¹¹ En esta revisión consideraremos como inhibición intensiva del SRAA la utilización de a) dosis mayores que las máximas aprobadas de una droga, b) 2 drogas cuando al menos una de ellas esté en dosis máximas aprobadas, o bien cuando c) las proporciones sumadas de 2 drogas en dosis menores que las máximas superen el 100%.

El uso de todos los grupos farmacológicos ha demostrado disminuir la proteinuria; sin embargo, la utilización de algunos de los esquemas referidos previamente no ha sido explorada suficientemente. Una revisión reciente elaborada por el Programa de efectividad asistencial para la enfermedad renal crónica estadios 1-3: Detección, Monitoreo y Tratamiento de la Agencia para la Investigación y Calidad en el Cuidado de la Salud del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos renueva las dudas y expectativas para alcanzar el objetivo de prevención.¹⁴

Podemos entonces interpretar el bloqueo intensivo del SRAA a través de al menos 2 vertientes:

- Dosis supramáximas (superiores a las aprobadas para el tratamiento antihipertensivo) de un iSRAA.
- Combinación de al menos 2 iSRAA, utilizando al menos uno de ellos en dosis máximas aprobadas para el tratamiento antihipertensivo.

DOSIS SUPRAMÁXIMAS DE IECA Y ARA-II

Varios estudios destacaron que la inhibición completa del SRAA requeriría dosis mucho más elevadas que las que obtienen el máximo descenso de la PA. Un estudio evaluó la utilidad de administrar 20, 40 y 60 mg diarios de lisinopril agregado a furosemida de liberación prolongada en pacientes con DBT1.¹⁵ La dosis de 40 mg obtuvo mayor disminución de la albuminuria pero no las superiores, aunque el estudio resultó muy breve para evaluar nefroprotección. En otro estudio, la administración de 80 mg/día de lisinopril permitió que el 71% de los pacientes alcanzaran PAS < 130 mm Hg asociada a disminución de la albuminuria, aunque un 14% presentó hiperpotasemia tratable médicamente y 2% presentó hipotensión.¹⁶

Las dosis supramáximas de ARA-II permitirían mayor inactivación del SRAA intrarrenal. Si bien las monodosis máximas de ARA-II no producen bloqueo de los efectos de la A-II durante 24 horas, este efecto se extendería al administrar dosis supramáximas de algunos de ellos (con telmisartán pero no con losartán) o al combinarlos con iECA. En otro estudio, 80 mg de telmisartán redujo la transición a NfD manifiesta e indujo la remisión de la albuminuria con respecto a la dosis de 40 mg en pacientes con DBT2. La administración de 150 y 300 mg de irbesartán obtuvo descensos de la PA similares, aunque en el grupo con la dosis superior menos pacientes progresaron a la NfD. En estos estudios, las dosis mayores, aunque dentro del rango aprobado para tratamiento de la HA, obtuvieron descensos adicionales de la PA y la proteinuria.¹²

Posteriormente se evaluaron dosis de hasta 900 mg de irbesartán y se obtuvo reducción adicional de la albuminuria, la cual era mayor cuanto mayor el nivel inicial, sin riesgo de hiperpotasemia.¹⁷ Notablemente, en este

estudio, la natruria era muy elevada (> 200 mmol/día), y la ingesta elevada de sodio *per se* promueve proteinuria. El estudio DROP mostró reducciones mayores de la albuminuria y de la presión sistólica en pacientes con DBT2 con dosis elevadas de valsartán hasta 640 mg.¹⁸ Las dosis supramáximas de candesartán redujeron significativamente la conversión de microalbuminuria a macroalbuminuria, con escasos eventos adversos en un estudio de 269 pacientes en 3 grupos con dosis crecientes (16 mg/d, 64 mg/d y 128 mg/d). El grupo asignado a 128 mg/d presentó una disminución promedio de la proteinuria del 33.05% (IC 95%: -45.70 a -17.44; P < 0.0001). La PA no varió entre grupos por cuanto no tendría relación con el descenso de la proteinuria, y la hiperpotasemia condujo al abandono de 11 pacientes sin relación con el nivel de dosis.¹⁹

Los efectos de telmisartán 80 mg y valsartán 160 mg fueron comparados en un estudio que incluyó 885 pacientes con NfD y se hallaron resultados similares con ambas drogas en los indicadores CV y renales; el efecto antiproteínúrico se asoció al nivel de descenso de la PA, aunque también en este estudio la excreción de sodio fue muy elevada (> 180 mmol/día).²⁰

El estudio ROAD incluyó 360 pacientes con ERC proteinúrica no DBT, asignándolos a 4 grupos que recibían 10 mg/d de benazepril, 50 mg/d de losartán, o la máxima dosis tolerada de estas 2 drogas con el objetivo de alcanzar la mayor reducción de la proteinuria: así se llegó a 40 mg de benazepril y 200 mg de losartán. Durante el seguimiento de 3.7 años se obtuvo una reducción del 51% con benazepril y del 53% con losartán en el indicador renal compuesto (tiempo hasta duplicación de creatinina, ERCT o muerte). La incidencia de eventos adversos resultó comparable entre grupos.²¹

ASOCIACIÓN DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA-II

Varios estudios clínicos demostraron que la combinación de iECA y ARA-II tenía mayor actividad anti-proteinúrica que cada droga en forma independiente, aunque la mayor parte de estos estudios han incluido pocos pacientes o se realizaron por períodos demasiado cortos como para demostrar un efecto sobre los eventos finales, y en algunos el descenso de la PA podría ser responsable parcial de la disminución de la proteinuria.¹³ Un metaanálisis de Kunz y cols. realizado con 14 estudios en ERC no diabética, abarcando períodos de 5 a 12 meses de seguimiento, halló que la combinación reducía la proteinuria entre 18 y 25% adicional a la monoterapia. Estos estudios no buscaron la dosis más antiproteínúrica, no compararon las dosis supramáximas de una monodroga ni los eventos finales, y consideraron

que la proteinuria era suficiente marcador para estos eventos. En algunos de los estudios, las diferencias alcanzadas en el nivel de PA dificultan la posibilidad de discriminar el efecto antiproteinúrico por inhibición del SRAA del que se obtendría por el descenso de la PA con otro esquema antihipertensivo.¹³ El estudio CALM II comparó la adición de candesartán con la duplicación de la dosis habitual de lisinopril, con resultados similares para la PA y la albuminuria al año, aunque la duración fue breve para evaluar resultados sobre la prevención del riesgo renal y cardiovascular.¹³

El estudio COOPERATE mostró disminución significativa de la proteinuria y menor velocidad de disminución del FGe en pacientes con proteinuria principalmente por glomerulopatías, cuando recibían la combinación iECA y ARA-II, pero posteriormente surgieron dudas acerca de la fiabilidad de los datos y la publicación fue retirada por la editorial; los resultados no deberían considerarse válidos.¹²

El estudio ONTARGET de 4.5 años de duración, comparó en 3 grupos ramipril 10 mg/d, telmisartán 80 mg/d y la asociación de ambas drogas en las mismas dosis, en 25 620 pacientes con nefropatías proteinúricas asociadas a enfermedad vascular o diabetes preexistente.²² Los grupos asignados a monoterapia con iECA o ARA-II mostraron resultados similares, en tanto no se demostró superioridad del tratamiento combinado comparado con la administración individual de las drogas en el riesgo para mortalidad general, indicador vascular compuesto, duplicación de la creatinemia o indicador renal compuesto (duplicación de creatinina o ERCT). La incidencia de mortalidad general fue del 17.4%, sin diferencia entre los grupos (RR: 1.02; IC 95%: 0.93-1.13). En el grupo asociación el riesgo para mortalidad fue mayor en pacientes normoalbuminúricos (RR: 1.15; IC 95%: 1.02-1.24), similar en microalbuminúricos (RR: 1.09; IC 95%: 0.93-1.29) y menor en macroalbuminúricos (RR: 0.80; IC 95%: 0.64-1.01), en forma independiente del FGe basal. No hubo diferencias en el riesgo para mortalidad cardiovascular (RR: 1.01; IC 95%: 0.86-1.19) o para el indicador compuesto por mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, *stroke* u hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR: 0.97; IC 95%: 0.89-1.05), en la duplicación de la creatinina (RR: 1.25; IC 95%: 0.96-1.63) o el indicador renal compuesto por duplicación de la creatinina y ERCT (RR: 1.22; IC 95%: 0.96-1.55). En el grupo combinación fueron mayores el riesgo de abandono terapéutico (RR: 1.17; IC 95%: 1.10-1.25) y el riesgo para eventos adversos específicos, incluyendo la necesidad de diálisis aguda (RR: 1.95; IC 95%: 1.09-3.49), hiperpotasemia (potasio > 5.5 mmol/L) (RR: 1.65; IC 95%: 1.4-1.95), hipotensión (RR: 1.66; IC 95%: 1.29-2.12), tos (RR: 1.72; IC 95%: 1.34-2.20) y síncope (RR: 2.44; IC 95%: 0.75-8). Posteriormente a la publi-

cación, varios expertos han discutido la metodología de investigación de este estudio en función de los resultados. Aunque la disminución del FG y la albuminuria son incuestionablemente marcadores adversos, los tratamientos que mejoran estos parámetros podrían no necesariamente reducir el riesgo para mortalidad, ERCT o eventos vasculares. Recientemente se publicó el estudio *Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP)* que comparó el agregado de olmesartán vs. placebo durante 3.2 años en pacientes con NfD que recibían iECA. El grupo con olmesartán disminuyó la PA, la proteinuria, retrasó la aparición de microalbuminuria y disminuyó la tasa de caída del FG; sin embargo, presentó más eventos CV y no redujo los indicadores de sobrevida renal (duplicación de creatinina o ERCT).²³

Un estudio con triple cruzamiento asignando 20 pacientes con HA y proteinuria en 3 grupos, comparando losartán 100 mg/d vs. losartán 200 mg/d vs. la asociación losartán 100 mg/d con lisinopril 20 mg/d administrados durante 8 semanas, mostró que la duplicación de la dosis de losartán obtenía descensos adicionales de la PA y la proteinuria que, aunque eran de menor intensidad que la asociación, parecía mejor tolerada.²⁴

ASOCIACIÓN DE IECA O ARA-II CON ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Los niveles de aldosteronemia deberían descender tanto con la administración de iECA como de ARA-II, pero en hasta el 40% de los pacientes regresa al valor pretratamiento (escape de aldosterona), relacionándose con daño renal, HA e incremento de la albuminuria.²⁵ La asociación con antagonistas de la aldosterona (AA), espironolactona y eplerenona, ha sido explorada en algunos trabajos experimentales y pocos trabajos clínicos que sugieren mayor reducción de la proteinuria y protección renal, aunque la utilización de estas drogas en pacientes con nefropatía debe ser cuidadosamente vigilada para detectar tempranamente el incremento de la potasemia y eventualmente de la creatinemia.²⁶

El agregado de eplerenona a pacientes que no alcanzan los objetivos de PA con iECA o ARA-II permite descensos significativos de la PA y da lugar a la hipótesis de que existiría una secreción residual de aldosterona.²³ La adición de espironolactona mostró disminución de la proteinuria independiente de la PA, variando esta última inconstantemente con la asociación.^{24,27} El agregado de 25 mg de espironolactona comparado con 100 mg de losartán en pacientes con DBT tratados con 80 mg de lisinopril produjo mayor descenso de la proteinuria e incremento de la potasemia sin cambios significativos de la PA; no se registraron diferencias significativas en los indicadores renales o cardiovasculares, en tanto los abandonos por eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo con espironolactona.²⁷

La hiperpotasemia es frecuente cuando se asocian iECA o ARA-II con AA en pacientes con ERC, dependiendo de la potasemia y el FGe previos.¹ En pacientes con NfD tratados con dosis máximas de iECA, el agregado de espironolactona obtuvo mayor reducción de la albuminuria comparado con placebo, y esta acción no pudo atribuirse al descenso de la PA.²⁷ Una revisión sistemática de 8 estudios evaluando la asociación de AA con iECA o ARA-II se asoció con disminución de PA, proteinuria y tasa de declinación del FGe, con hiperpotasemia significativa en uno de los estudios, pero los autores concluyen que la evidencia no es fuerte como para recomendar esta asociación ya que aún carecemos de estudios de prevención de la progresión de la ERC y de los eventos cardiovasculares.²⁸

Otro metaanálisis tampoco halló diferencias en los indicadores finales y concluyó que podría adicionarse AA cuando la proteinuria persiste a pesar del tratamiento con iECA o ARA-II en pacientes con FGe > 30 mL/min/1.73 m², iniciando con las dosis más bajas no mayores de 25 mg/d y manteniendo una observación cautelosa de la potasemia durante todo el tratamiento.²⁹

ASOCIACIÓN DE IECA O ARA-II CON ANTAGONISTAS DE LA RENINA

Recientemente se han descrito los efectos amplificadores de la renina circulante sobre la formación de A-II y el daño tisular.²⁶ Los estudios iniciales con inhibidores de la renina resultan promisorios, con disminución de la PA y de la proteinuria, este último en forma independiente del descenso de la PA.^{26,30} La combinación de losartán y el inhibidor directo de la renina aliskiren redujo la proteinuria en el estudio AVOID de 6 meses de duración.²⁶ La asociación de un iECA o ARA-II con aliskiren en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con DBT y riesgo CV o renal elevado fue evaluada posteriormente en otro estudio de plazo más prolongado que fue discontinuado prematuramente por la posibilidad de incrementar los eventos cerebrovasculares no fatales, las complicaciones renales, la hiperpotasemia y la hipotensión.³¹

PRECAUCIONES EN LA INHIBICIÓN DEL SRAA

La creatinemia y la potasemia deben ser controladas en los pacientes que reciben iSRAA en uno o más niveles, cuando estén asociados o no a diuréticos.^{1,29} Al administrar un iSRAA se puede observar reducción inicial del FG de hasta el 30% dentro de los 7 a 15 días, la cual se relaciona con disminución del hiperfiltrado y no con deterioro de la función; posteriormente el FG puede regresar a los valores pretratamiento o niveles intermedios, y la evolución esperada es la menor velocidad de deterioro de la función renal. La monitorización de la creatinemia y la potasemia a los 7-15 días de realizar la indicación de una droga adicional o de un ajuste de dosis, o cada

3-6 meses en los pacientes con tratamiento estable, es aconsejable en estos pacientes.^{11,15}

La inhibición intensiva del SRAA debería considerarse en pacientes que cumplan adecuadamente con una dieta restringida en sodio. Tanto el estudio HONEST como los análisis post-hoc del estudio REIN y de los estudios IDNT y RENAAL mostraron que los eventos cardiovasculares y renales se asociaban directamente con la ingesta de sodio.³²⁻³⁴ Por lo tanto, consideramos que los pacientes con proteinuria deberían ser consistentemente educados y controlados para mantener una ingesta de sodio menor de 100 mmol/día simultáneamente con las indicaciones más específicas.

CONCLUSIONES

La inhibición del SRAA constituye actualmente la estrategia de elección en las nefropatías proteinúricas que cursan con HA, especialmente la DBT, la nefroangioesclerosis y las glomerulopatías. La inhibición intensiva del SRAA con dosis supramáximas de iECA o ARA-II, con combinaciones de drogas pertenecientes a estos dos grupos entre sí y con antagonistas de la renina y de la aldosterona obtienen mayor reducción de la proteinuria que una sola droga en dosis habituales en pacientes hipertensos con ERC. Sin embargo, el controvertido valor de la proteinuria como subrogante de nefroprotección y los resultados adversos en los estudios ONTARGET, ROADMAP y ALTITUDE deberían inducir a que esperemos los resultados de los estudios en curso para decidir la indicación de esta estrategia, exceptuando pacientes muy seleccionados tratados por un especialista entrenado. Algunos autores recomiendan no utilizar la asociación excepto en algunos pacientes con nefropatía por IgA, aunque esta indicación tampoco tiene aval suficiente.¹² La doble inhibición resultaría más eficaz en los estadios iniciales que en los avanzados, promoviendo las intervenciones tempranas en el tratamiento de la NfD. Como los eventos adversos en los estudios mencionados se observaron principalmente en pacientes con riesgo cardiovascular muy elevado, la indicación de inhibición intensiva podría realizarse en pacientes de menor riesgo, manteniendo los controles estrictos de la PA y la potasemia.^{1,12,26}

Una revisión exhaustiva de la bibliografía no halló evidencias claras para la utilización de la inhibición intensiva del SRAA con el objetivo de disminuir la proteinuria en pacientes con ERC, ya que no resulta evidente cuál sería el grupo de pacientes que podría beneficiarse manteniendo una adecuada relación con los riesgos potenciales.¹⁴

Tres estudios con la asociación iECA+ARA-II están en curso: VA-NEPHRON, LIRICO y VALID, y se aguardan los resultados para 2012-2014, los cuales permitirán conocer mejor los efectos de estas asociaciones.²⁶

REFERENCIAS

1. Wassermann A, Grosso C. Tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética avanzada. *Salud (i) Ciencia*. 2012;19:142-7.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. Errata en: *JAMA*. 2003;290(2):197.
3. Levey AS, Cattran D, Friedman A, et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(2):205-26.
4. Parving HH, Oxenbøll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100(4):550-5.
5. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-40.
6. Salmon AH, Ferguson JK, Burford JL, et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1339-50.
7. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):754-62.
8. Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. Proteinuria should be used as a surrogate in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):301-6.
9. Thompson A. Proteinuria as a surrogate end point—more data are needed. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):306-9.
10. Weir MR, Hanes DS, Klassen DK. Antihypertensive drugs. En: Taal MW, editor, et al. *Brenner and Rector's the kidney*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. Cap 49.
11. Gilbert RE, Game DS, Advani A. Vasoactive molecules and the kidney. En: Taal MW, editor, et al. *Brenner and Rector's the kidney*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. Cap 12.
12. Mann JFE, Bakris GL. Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. *UpToDate*. 2012 jun 28. Version 15.0 Topic 7169.
13. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. 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(1):30-48.
14. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Chronic kidney disease stages 1-3 [recurso electrónico]: screening, monitoring, and treatment [consulta: 19/10/2012]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, [2012]. (Comparative effectiveness reviews ; no. 37. AHRQ publication; no. 11(12)-EHC075-EF). Disponible en: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/163/809/CER37_ChronicKidney_20120321.pdf.
15. Schjoedt KJ, Astrup AS, Persson F, et al. Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. *Diabetologia*. 2009;52(1):46-9.
16. Van Buren PN, Adams-Huet B, Toto RD. Effective antihypertensive strategies for high-risk patients with diabetic nephropathy. *J Investig Med*. 2010;58(8):950-6.
17. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int*. 2005;68(3):1190-8.
18. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25(9):1921-6.
19. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):893-900.
20. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, et al. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3174-83.
21. Hou FF, Xie D, Zhang X, Chen PY, 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(6):1889-98.
22. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
23. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364(10):907-17.
24. Meier P, Maillard MP, Meier JR, et al. Combining blockers of the renin-angiotensin system or increasing the dose of an angiotensin II receptor antagonist in proteinuric patients: a randomized triple-crossover study. *J Hypertens*. 2011;29(6):1228-35.
25. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, et al. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia*. 2004;47(11):1936-9.
26. Alfie J, Aparicio LS, Waisman GD. Current strategies to achieve further cardiac and renal protection through enhanced renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Rev Recent Clin Trials*. 2011;6(2):134-46.
27. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64.
28. Bombardier AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):199-211.
29. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):542-51.
30. Trimarchi H. Role of aliskiren in blood pressure control and renoprotection. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2011;4:41-8.
31. McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K, et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(4):341-3.
32. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d4366.
33. Vegter S, Perna A, Postma MJ, et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):165-73.
34. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012;82(3):330-7.