

¿Proporciona algún beneficio la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y un antagonista de los receptores de la angiotensina II en la progresión de la enfermedad renal en estadios avanzados?

Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371(24):2267-76.

Análisis crítico: Roser Torra

Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert (Barcelona). Universidad Autónoma de Barcelona. REDinREN

NefroPlus 2015;7(1):35-8

■ Objetivo

Evaluar si la asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA; lisinopril) con un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II; telmisartán) enlentecía la progresión de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), comparado con el tratamiento con IECA (lisinopril) más placebo.

■ Tipo de diseño

- Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, 1:1.

■ Ámbito



Siete centros nefrológicos de Estados Unidos.

■ Pacientes



Período de inclusión: febrero de 2006-junio de 2009. Última visita: junio de 2014.

Criterios de inclusión: pacientes con PQRAD e hipertensión con edades comprendidas entre los 18 y los 64 años y con filtrado glomerular estimado (FGe; MDRD) entre 25 y 60 ml/min/1,73 m² que firmaran el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: enfermedad vascular renal, albuminuria > 0,5 g/24 h, diabetes, embarazo o intención de embarazo durante el estudio, K > 5 mEq/l, antecedente de edema angioneurótico o tos con toma de IECA o ARA II, indicación de recibir betabloqueante o bloqueante de los canales del calcio por otra patología, necesidad de

tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores o inmunomoduladores, hospitalización en los dos últimos meses, enfermedad sistémica con afectación renal, ausencia congénita de riñón o antecedente de nefrectomía total/parcial o punción de quistes, esperanza de vida < 2 años, haber recibido otro fármaco de estudio en los 30 días previos, antecedentes de ausencia de cumplimiento terapéutico, dependencia del alcohol u otras drogas o antecedente psiquiátrico en el último año, presencia de aneurisma cerebral de más de 1 cm no clipado.

■ Intervenciones

Los pacientes fueron aleatorizados en una ratio 1:1 a recibir lisinopril + telmisartán frente a lisinopril + placebo, para conseguir un objetivo de presión arterial (PA) de 110-130/70-80 mmHg, mediante automonitorización. Se permitía la asociación de otros fármacos antihipertensivos de forma controlada en segunda, tercera y cuarta línea. Se realizó un seguimiento a 5 años.

■ Variables de resultado

Variable principal

El objetivo principal de valoración compuesto comprendía: tiempo hasta la muerte, tiempo hasta alcanzar la enfermedad renal crónica terminal (definida como necesidad de diálisis o trasplante) o 50 % de reducción respecto al FGe basal.

Variables secundarias

- Cambios en la excreción urinaria de albúmina y en la excreción de aldosterona.

- Frecuencia de hospitalizaciones por cualquier motivo y por motivos cardiovasculares.
- Calidad de vida.
- Incidencia de dolor.
- Frecuencia de síntomas asociados a la PQRAD.
- Efectos adversos de las medicaciones de estudio.

Tanto la reducción del FGe como la relación de las hospitalizaciones con la enfermedad de base fueron evaluadas por una comisión de adjudicación de eventos.

■ Tamaño muestral y estadística



Se estimó que se requerían 435 pacientes para detectar una reducción del 25 % en la tasa de deterioro del FGe, con una potencia del 90 % al 5 % de significación estadística. Se utilizó un modelo de regresión de Cox para el análisis de datos. Todos los análisis se desarrollaron basados en el análisis por intención de tratar. Se realizaron análisis intermedios cuando se obtuvo el 5 %, 20 % y 55 % de los datos. En el año 2012 el estudio se

amplió hasta julio de 2014 debido a un número menor del esperado de objetivos alcanzados.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los fármacos antihipertensivos fueron cedidos por las farmacéuticas Merck (lisinopril) y Boehringer Ingelheim (telmisartán y placebo), pero ninguna de las dos compañías participó en el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis o la redacción del artículo.

El estudio se llevó a cabo con financiación derivada de becas del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Center for Research Resources General Clinical Research Centers, National Center for Advancing Translational Sciences Clinical and Translational Science Awards, y con financiación procedente de The Zell Family Foundation y de la PKD Foundation. Varios de los autores reconocen recibir retribución económica como miembros de *advisory boards* o consultores de Otsuka, Janssen, Sanofi, Vertex Pharmaceuticals, Wyeth-Pfizer, Novartis y Kadmon.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se aleatorizaron 486 pacientes. Doscientos cuarenta y cuatro fueron asignados al grupo lisinopril-telmisartán y 242 a lisinopril-placebo, de los cuales 208 y 218, respectivamente, finalizaron el estudio de acuerdo con el protocolo. Un 5,8 % de los pacientes discontinuó el tratamiento y/o redujo el número de visitas y un 6,4 % constituyeron pérdidas de seguimiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 5,2 años. La adherencia al tratamiento fue del 78 % en ambos grupos.

■ RESULTADOS DEL ESTUDIO

Control de la presión arterial y excreción urinaria de aldosterona

La PA sistólica y la PA media se mantuvieron dentro de los objetivos a lo largo del ensayo en el 73 % al 86 % y el 70 % al 83 % de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, el objetivo de PA diastólica solo se alcanzó en el 56 % al 65 %. Los pacientes con lisinopril-placebo tenían PA sistólica y media superior, y precisaron más fármacos para el control de la PA. La excreción urinaria de aldosterona disminuyó en ambos grupos sin diferencias significativas entre ambos.

Variable principal

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al tiempo transcurrido hasta la muerte, alcanzar el estado de insuficiencia renal crónica terminal o reducir un 50 % el FGe respecto al basal. La tasa de deterioro de función renal del grupo lisinopril-placebo fue de $-3,91$ ml por minuto por $1,73$ m² por año (intervalo de confianza [IC] al 95 %, $-3,65$ a $-4,17$), y de $-3,87$ ml por minuto por $1,73$ m² por año (IC 95 %, $-3,61$ a $-4,14$) para el grupo lisinopril-telmisartán.

Variabes secundarias

No hubo diferencias significativas en cuanto a las tasas de hospitalización (ya sea por cualquier razón o por motivos cardiovasculares), tampoco en los síntomas atribuibles a la PQRAD, albuminuria, calidad de vida o incidencia de dolor.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La monoterapia con IECA fue suficiente para controlar la PA en la mayoría de casos con PQRAD y enfermedad renal crónica estadio III. El añadir un ARA II no confirió ningún beneficio adicional.

■ EFECTOS ADVERSOS

Fallecieron 5 pacientes del grupo lisinopril-placebo y 4 del otro grupo, sin que ninguna muerte pueda atribuirse a la medicación. Los episodios de hiperpotasemia y deterioro de la función renal fueron superponibles en los dos grupos y etiquetados en todos los casos como leves.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

La PQRAD es la enfermedad genética con afectación renal más común y representa la causa de entrada en tratamiento renal sustitutivo de aproximadamente el 10 % de los pacientes en nuestro ámbito geográfico. Existen muchas estrategias terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad en proceso de estudio actualmente¹. Una aproximación consiste en el uso del antagonista de la vasopresina, el tolvaptan, con el fin de disminuir la producción intracelular de AMPc. Se ha realizado el estudio TEMPO3/4, que ha demostrado un efecto beneficioso sobre el volumen renal y algo menor sobre la tasa de deterioro del FGe². Está en curso su extensión y el estudio REPRISE, de un año de duración, y en el cual se analiza el efecto del fármaco sobre el deterioro del FGe en pacientes con FGe basal entre 25 y 65 ml/min/1,73 m². El fármaco ha sido aprobado para la PQRAD en Japón, Europa y Canadá, pero no, de momento, por la Food and Drug Administration, que requiere más estudios por dudas acerca de su efectividad y efectos secundarios. Por otra parte, los trabajos con análogos de la somatostatina, que también disminuyen la producción de AMPc, han obtenido resultados prometedores, pero se requieren estudios más amplios. Otra aproximación para el tratamiento de la PQRAD es intentar neutralizar la proliferación directamente. Dos ensayos con inhibidores de mTOR no mostraron ningún efecto sobre el deterioro de la función renal, pero el aumento del volumen renal fue menor en el grupo tratado con everolimus. A diferencia de estos estudios a corto plazo (12-36 meses), el HALT tiene entre 5 y 8 años de duración. El razonamiento para plantear la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona como diana terapéutica en la PQRAD tiene su fundamento en el hecho de que la hipertensión arterial (HTA) aparece temprano en el curso de la enfermedad y se asocia a su progresión. También está demostrado que el eje renina-angiotensina-aldosterona está implicado en la patogénesis de la HTA en la PQRAD. Con base en estas evidencias y a falta de un estudio aleatorizado amplio que muestre superioridad de los IECA/ARA II sobre otros grupos de antihipertensivos, estos se utilizan de forma generalizada como primera línea de tratamiento de la HTA en la PQRAD.

El objetivo del estudio HALT B consistía en determinar si un bloqueo intensivo (IECA y ARA II) enlentecía más la progresión de la PQRAD que los IECA por sí solos en pacientes con enfermedad renal estadios III-IV (FGe 25-60 ml/min/1,73 m²). El gran mérito de este trabajo es haber conseguido seguir una cohorte tan grande de pacientes durante tantos años y con financiación pública. Sin embargo, tiene una gran limitación, que es el hecho de que no exista grupo control tratado con otros antihipertensivos que no actúen sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona. Esto se justifica por ser muy difícil de aceptar actualmente, desde un punto de vista ético, que un paciente con PQRAD no reciba fármacos dirigidos a la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona como primera línea de tratamiento de la HTA.

El estudio ha demostrado que, al igual que ocurrió con trabajos en nefropatía diabética, el doble bloqueo no ejerce un efecto beneficioso de cara al enlentecimiento del deterioro de la función renal. Sin embargo, en los estudios con nefropatía diabética el perfil de seguridad fue negativo, mientras que en el HALT los episodios de insuficiencia renal aguda y/o hiperpotasemia han sido escasos y leves. Esto es debido probablemente a que la población de estudio se encontraba en un «mejor» estado de salud, al haber excluido a los pacientes diabéticos, a aquellos con un elevado riesgo cardiovascular y también al hecho de haber evitado las hipotensiones mediante la automedida ambulatoria de la PA.

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

La monoterapia con IECA es suficiente en la mayoría de casos de PQRAD para controlar de forma eficaz la PA. El hecho de añadir un ARA II mejora algo el control de la PA y es seguro, pero no ejerce ningún efecto protector sobre el deterioro de la

función renal en la enfermedad renal crónica avanzada (estadios III-IV). Estos resultados negativos en cuanto al tratamiento de la progresión de la enfermedad en fases avanzadas se acompañan de la ausencia de efecto sobre la función renal del control estricto de la PA en el estudio HALT A en la PQRAD en estadios precoces³.

A pesar del posible desconcierto que los resultados de los estudios HALT A y B puedan provocar en la comunidad nefrológica, sigue quedando claro que la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona es la primera opción terapéutica en la HTA asociada a la PQRAD y que un control estricto de la PA con estos fármacos tiene un impacto positivo sobre el riesgo cardiovascular y la progresión del volumen renal a largo plazo⁴. Sin embargo, los resultados no demuestran beneficio alguno al asociar otro fármaco inhibidor del eje renina-angiotensina-aldosterona como segunda línea de tratamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD)

Subtema: Evolución de PQRAD avanzada en relación con el doble bloqueo del SRAA

Tipo de artículo: Ensayo clínico, progresión de la enfermedad

Palabras clave: Ensayo clínico aleatorizado. PQRAD. FGe. IECA. ARA II

NIVEL DE EVIDENCIA: Alta

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torra R. Tratamiento de la poliquistosis renal autosómica dominante. *Med Clin (Barc)* 2014;142(2):73-9.
2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al.; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2407-18.
3. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al.; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014;371(24):2255-66.
4. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, et al.; Spanish Working Group on Inherited Kidney Disease. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv95-105.