



## Original

# Efecto negativo del bloqueo del sistema renina-angiotensina sobre la progresión de la enfermedad renal crónica avanzada: ¿una cuestión de ajuste de dosis?

Fernando Caravaca-Fontán\*, Julián Valladares, Rosa Díaz-Campillejo, Sergio Barroso, Enrique Luna y Francisco Caravaca

Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de septiembre de 2018

Aceptado el 24 de febrero de 2019

On-line el 10 de junio de 2019

#### Palabras clave:

Enfermedad renal crónica  
Progresión  
Inhibidores sistema  
renina-angiotensina  
Doble bloqueo

### R E S U M E N

**Introducción:** El efecto renoprotector de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) ha sido cuestionado en la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada. La combinación de tratamiento ISRA (doble bloqueo) puede, además, acelerar el deterioro de la función renal en algunas poblaciones de riesgo. Sin embargo, se desconoce si este efecto adverso está relacionado con la dosis total prescrita de ISRA o más específicamente con una interacción farmacológica.

**Objetivo:** Investigar si la tasa de reducción de función renal en la ERC avanzada se asocia a la dosis total de ISRA, y si el doble bloqueo SRA deteriora la función renal independientemente de los principales factores de confusión.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de observación en una cohorte de pacientes adultos con ERC estadios 4-5 prediálisis, tratados con ISRA desde al menos 3 meses antes de la inclusión en el estudio. Otros criterios de inclusión fueron: tener al menos 3 medidas consecutivas de filtrado glomerular durante un periodo superior a 3 meses. Las dosis equipotentes de ISRA fueron normalizadas (DEN-ISRA) a un peso corporal de 70 kg o a una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. La asociación de DEN-ISRA o doble bloqueo con la progresión de ERC fue analizada mediante modelos de regresión lineal uni- y multivariante, tomando en cuenta las principales variables de confusión.

**Resultados:** Se incluyeron 813 pacientes (edad media: 64 ± 14 años; 430 hombres) con un filtrado glomerular medio de 14,9 ± 4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 729 pacientes eran tratados con ISRA monoterapia y 84 pacientes con doble bloqueo. La mediana de la DEN-ISRA en el grupo total de estudio fue de 0,91 (rangos IQ: 0,69-1,20). Los pacientes con doble bloqueo tenían una DEN-ISRA significativamente mayor que el resto (1,52 ± 0,49 vs. 0,93 ± 0,44; p < 0,0001). Mediante regresión lineal univariable, DEN-ISRA se correlacionó significativamente con la tasa de progresión de la ERC (R = -0,149; p < 0,0001). Los pacientes con doble bloqueo mostraron un deterioro más acelerado de la función renal que el resto (-6,19 ± 5,57 vs. -3,04 ± 5,37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, p < 0,0001). Mediante regresión lineal multivariante, el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcaravacaf@gmail.com (F. Caravaca-Fontán).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.013>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tratamiento con doble bloqueo SRA mantuvo la asociación significativa e independiente con el deterioro de la función renal ( $\beta = -0,094$ ;  $p = 0,005$ ), mientras que la DEN-ISRA no alcanzó significación estadística.

**Conclusión:** La DEN-ISRA se asocia de forma significativa con la tasa de progresión en pacientes con ERC avanzada. Sin embargo, el efecto negativo del doble bloqueo SRA sobre la progresión de la ERC parece independiente de la DEN-ISRA y de otros factores relevantes de confusión.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Detrimental effect of renin-angiotensin blockade on progression of chronic kidney disease at later stages: A matter of dosage adjustment?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chronic kidney disease  
Progression  
Renin-angiotensin system blockade  
Dual blockade

**Introduction:** The renoprotective effect of renin-angiotensin (RAS) blockers (angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers) has been questioned in patients with advanced chronic kidney disease (CKD). Moreover, combination therapy (dual RAS blockade) can further accelerate renal function decline in some populations at risk. However, it is unknown whether this adverse outcome is due to a dose-dependent effect or if it can be attributed more specifically to a drug interaction.

**Aim** This study aims to investigate if the rate of renal function decline in advanced CKD patients is associated to the doses of RAS blockers, and if dual RAS blockade worsens renal function independently of major confounding factors.

**Material and methods:** Retrospective, observational study in an incident cohort of adult patients with CKD stage 4 or 5 not on dialysis, treated with RAS blockers for at least 3 months prior to the study inclusion. Inclusion criteria were: having at least three consecutive measurements of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in a follow-up period >3 months. Decline in renal function was estimated as the slope of the individual linear regression line of eGFR over follow-up time. Equipotent doses of RAS blockers were normalised for a body weight of 70 kg or a body surface area of 1.73 m<sup>2</sup> (END-RASI). Associations of END-RASI or dual RAS blockade with the rate of renal function decline were analysed by uni- or multivariate linear regression models, accounting for major confounding variables.

**Results:** The study group consisted of 813 patients (mean age 64 ± 14 years, 430 males) with a mean eGFR 14.9 ± 4.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 729 patients were on RAS blockade monotherapy and 84 on dual RAS blockade. Median END-RASI in the whole group was 0.91 (I.Q. ranges: 0.69-1.20). Patients on dual RAS blockade had significantly higher END-RASI than the rest of study patients (1.52 ± 0.49 vs. 0.93 ± 0.44;  $p < 0.0001$ ). In univariate linear regression, END-RASI were significantly correlated with eGFR decline ( $R = -0.149$ ;  $p < 0.0001$ ). Patients on dual RAS blockade showed a significantly faster decline of renal function than the rest of the study patients ( $-6.19 \pm 5.57$  vs.  $-3.04 \pm 5.37$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year,  $p < 0.0001$ ). By multivariate linear regression, while dual RAS blockade remained independent and significantly associated with faster renal function decline ( $\beta = -0.094$ ;  $p = 0.005$ ), END-RASI (normalised either for body weight or surface area) did not reach statistical significance.

**Conclusion:** END-RASI are significantly associated with the rate of renal function decline in advanced CKD patients. However, the detrimental effect of dual RAS blockade on CKD progression seems to be independent of END-RASI and other major confounding factors.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) han sido durante las últimas décadas el principal recurso terapéutico para intentar frenar o enlentecer la

progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) de diversas etiologías<sup>1-4</sup>. Tanto a los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA), además del efecto sobre el control de la presión arterial, también se les han atribuido otros beneficios: hemodinámicos, antiproteínúricos,

pleiotrópicos (antifibrogénicos, etc.) que podrían justificar el calificativo de «renoprotectores»<sup>1-5</sup>.

Estos efectos favorables sobre la progresión de la ERC han sido demostrados basándose en rigurosos estudios en animales de experimentación y en numerosos ensayos clínicos, bien resumidos en la revisión de Čertíková Chábová y Červenka<sup>6</sup>. Tales resultados apoyaban de forma tan firme el control sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) que durante la primera década del presente siglo se propuso elevar al máximo las dosis de estos fármacos e incluso combinarlos (doble bloqueo SRA con IECA más ARA), persiguiendo objetivos terapéuticos más allá del estricto control de la presión arterial, como por ejemplo la reducción de la proteinuria<sup>5</sup>.

Aunque unas dosis elevadas de ISRA e incluso el doble bloqueo han demostrado ser beneficiosos en la evolución y supervivencia de algunas enfermedades cardiovasculares<sup>3,7-9</sup>, la frecuente asociación con deterioros acelerados de la función renal y desarrollo de otros efectos adversos han ido cuestionando la idoneidad de esta estrategia de tratamiento en la ERC, y especialmente en algunas nefropatías como la diabética, o en pacientes con ERC avanzada<sup>6,10-14</sup>. Así, han surgido numerosas opiniones contrarias al uso generalizado de estos fármacos en la ERC<sup>15-22</sup>, creándose una controversia clínico-terapéutica que merece ser investigada.

Nosotros hemos observado en pacientes con ERC avanzada que el doble bloqueo SRA se asocia con una progresión más acelerada de la insuficiencia renal<sup>23</sup>. Otro dato importante de estas observaciones previas es la gran heterogeneidad en las dosis que se prescriben de los ISRA ajustadas a peso o superficie corporal. Así, las cuestiones que estos datos nos estimularon a plantear son: ¿existe una asociación entre la dosis total ajustada de ISRA y la progresión de la ERC avanzada?, y ¿el efecto negativo del doble bloqueo SRA sobre la progresión de la ERC podría estar justificado por una dosis total elevada de ISRA o es independiente de esta y de otros factores importantes de confusión?

Con el objetivo de analizar estas cuestiones se realizó el presente estudio de observación en una cohorte de pacientes con ERC avanzada tratados con ISRA.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo de observación longitudinal en una cohorte de pacientes adultos diagnosticados de ERC estadios 4-5 no en diálisis, seguidos en la consulta de ERC avanzada (ERCA) durante el periodo comprendido entre enero de 2000

y diciembre de 2016. Los criterios de selección fueron: haber sido seguidos en la consulta ERCA durante un periodo superior a 3 meses; haber realizado durante este tiempo al menos 3 mediciones de la función renal; y estar siendo tratado con ISRA durante un mínimo de 3 meses antes de su inclusión en el estudio.

Todos los pacientes fueron remitidos a la consulta ERCA por deterioro progresivo de la función renal. Los datos demográficos, clínicos, y medicación prescrita se obtuvieron de las historias clínicas, exploración física y anamnesis. La comorbilidad fue evaluada en el momento de la inclusión, utilizando el índice de Davies<sup>24</sup>, y los pacientes fueron categorizados en 3 grupos: sin comorbilidad, leve-moderada, o grave.

Todos las muestras y análisis bioquímicos se extrajeron y realizaron en un mismo laboratorio central (Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Infanta Cristina) por métodos convencionales (Autoanalizador Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics, Nueva York, EE. UU.), en muestras frescas (no almacenadas), y tanto las calibraciones como la trazabilidad de la creatinina se realizaron conforme a las recomendaciones de estándares internacionales NKDEP<sup>25</sup>. El filtrado glomerular fue estimado mediante la fórmula abreviada MDRD<sup>26</sup>.

Los pacientes fueron seguidos de forma ininterrumpida con revisiones cada 30 a 90 días. Para determinar la velocidad de progresión de la ERC se realizó en cada paciente una regresión lineal entre el filtrado glomerular estimado en cada control y el tiempo transcurrido desde la primera cita, con una precisión de días. La pendiente resultante de esta ecuación lineal se expresó en  $\pm$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, teniendo los valores negativos o positivos de este parámetro los significados de progresión de la insuficiencia renal o recuperación de la función renal basal, respectivamente.

La valoración de la potencia comparada de ISRA (dosis equipotente) de cada uno de los fármacos utilizados en estos pacientes se estimó siguiendo las recomendaciones de prescripción de los laboratorios fabricantes sobre dosis diaria para el control de la presión arterial en adultos y recogida en los boletines de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) según se detalla en la [tabla 1](#).

Cada una de estas dosis diarias se consideró como unidad terapéutica de potencia similar (equipotente), que se sumó en tratamientos combinados, y se normalizó a un peso corporal de 70 kg o una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>, estableciendo el parámetro dosis equipotente normalizada (DEN). Por ejemplo, un paciente con un peso corporal de 70 kg que tomaba 20 mg

**Tabla 1 – Dosis diaria equipotente de los inhibidores del sistema renina-angiotensina utilizados en este estudio. Cada una de estas dosis se tomó como unidad terapéutica antes de ajustarse al peso o a la superficie corporal**

| Inhibidores enzima conversión angiotensina | Dosis/24 h (mg) | Antagonistas receptores angiotensina II | Dosis/24 h (mg) |
|--|-----------------|---|-----------------|
| Captopril                                  | 150             | Losartán                                | 100             |
| Enalapril                                  | 20              | Valsartán                               | 160             |
| Fosinopril                                 | 20              | Candesartán                             | 16              |
| Quinapril                                  | 40              | Olmesartán                              | 40              |
| Trandolapril                               | 4               | Telmisartán                             | 80              |
| Ramipril                                   | 10              | Irbesartán                              | 300             |
| Lisinopril                                 | 20              | Eprosartán                              | 600             |
| Perindopril                                | 8               |   |                 |

**Tabla 2 – Características demográficas, clínicas y bioquímicas en el grupo total de pacientes y según estuvieran siendo tratados con ISRA en monoterapia o con doble bloqueo**

| Variable   | Total               | Monoterapia ISRA    | Doble bloqueo ISRA  | p     |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|-------|
| N pacientes, (%)   | 813                 | 729 (90)            | 84 (10)             |       |
| Edad, años   | 64 (14)             | 64 (14)             | 60 (14)             | 0,008 |
| Sexo, hombre / mujer   | 428 / 385           | 381 / 348           | 47 / 37             | 0,521 |
| Índice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>                        | 30,1 (5,9)          | 29,9 (5,9)          | 30,9 (5,9)          | 0,166 |
| Índice comorbilidad Davies, (ausente / leve-moderado / grave)  | 314 / 407 / 92      | 284 / 362 / 83      | 30 / 45 / 9         | 0,792 |
| Fumadores, (%)   | 138 (17)            | 121 (17)            | 17 (20)             | 0,400 |
| Diabetes mellitus, (%)   | 327 (40)            | 286 (39)            | 41 (49)             | 0,090 |
| Tiempo de seguimiento, meses                                   | 15,7 [8,2-26,7]     | 15,8 [8,3-27,3]     | 13,3 [7,2-24,7]     | 0,092 |
| Número determinaciones   | 7 [5-12]            | 8 [5-12]            | 6 [4-9]             | 0,002 |
| Filtrado glomerular basal (MDRD), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>   | 14,9 (4,2)          | 14,9 (4,1)          | 15,5 (4,7)          | 0,207 |
| Presión arterial sistólica, mmHg                               | 160 (27)            | 159 (26)            | 168 (30)            | 0,003 |
| Presión arterial diastólica, mmHg                              | 88 (14)             | 88 (14)             | 91 (16)             | 0,063 |
| Proteinuria, g/g creatinina                                    | 1,489 [0,563-3,024] | 1,323 [0,513-2,774] | 2,930 [1,666-4,319] | 0,000 |
| Pendiente filtrado glomerular, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año | -3,36 (5,48)        | -3,03 (5,37)        | -6,19 (5,57)        | 0,000 |
| Dosis equipotente ISRA   | 1,08 (0,53)         | 1,01 (0,48)         | 1,73 (0,46)         | 0,000 |
| DEN-ISRA, normalizada peso corporal 70 kg                      | 0,99 (0,48)         | 0,93 (0,44)         | 1,52 (0,49)         | 0,000 |
| DEN-ISRA normalizada superficie corporal 1,73 m <sup>2</sup>   | 1,03 (0,49)         | 0,96 (0,44)         | 1,61 (0,45)         | 0,000 |
| Tratamiento diuréticos, (%)                                    | 544 (67)            | 485 (67)            | 59 (70)             | 0,494 |
| Tratamiento con betabloqueantes, (%)                           | 209 (26)            | 189 (26)            | 20 (24)             | 0,674 |
| Tratamiento con antagonistas canales de calcio, (%)            | 392 (48)            | 343 (47)            | 49 (58)             | 0,050 |

Se muestran las desviaciones estándar de las variables continuas entre paréntesis, excepto tiempo de seguimiento, número de determinaciones y proteinuria (mediana y rangos intercuartiles).  
DEN-ISRA: dosis equipotente normalizada de inhibidor sistema renina-angiotensina; ISRA: inhibidor sistema renina-angiotensina.

de enalapril o 160 mg de valsartán o 16 mg de candesartán diario tenía una DEN de 1. Si estas mismas dosis se prescribieron a un paciente con un peso de 100 kg, la DEN resultante fue de 0,7; y si se prescribieron a un paciente con 50 kg, la DEN resultante fue de 1,4. Si se combinaron tratamientos (doble bloqueo), por ejemplo 20 mg de enalapril y 16 mg de candesartán en un paciente de 70 kg, la DEN resultante fue de 2, y así sucesivamente.

### Diseño del estudio y métodos estadísticos

Estudio retrospectivo de observación longitudinal.

Se compararon las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes tratados con monoterapia ISRA y doble bloqueo.

Se analizó el grado de correlación entre las dosis normalizadas de ISRA (DEN-ISRA) y la progresión de la ERC mediante correlación lineal uni- y multivariante, incluyendo como variables independientes, además de la DEN-ISRA: doble bloqueo ISRA, edad, sexo, índice de comorbilidad, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes mellitus, función renal inicial (basal), presión arterial (toma basal en consulta), proteinuria en orina de 24 h, bicarbonato sérico, y tratamiento concomitante con diuréticos, betabloqueantes, y antagonistas de los canales de calcio. Para la selección de las variables con los mejores modelos de predicción se utilizó el proceso automático de eliminación progresiva condicional.

Para la comparación descriptiva de las variables continuas y dependiendo de sus características se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas, y para las variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado.

Los datos estadísticos descriptivos se presentan como media y desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartiles para las variables continuas, y como porcentajes para

las variables categóricas. Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativa, y todos los valores de  $p$  que se muestran son bilaterales. Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp. Armonk, EE. UU.).

## Resultados

Durante el periodo de inclusión del estudio se atendieron un total de 1.580 pacientes incidentes en la consulta ERCA. Se incluyeron en el estudio 1.079 pacientes que cumplieron los criterios de tiempo de seguimiento. De estos, 813 cumplieron los criterios de estar en tratamiento con ISRA más de 3 meses antes de la inclusión, y fueron los que finalmente conformaron el grupo de estudio.

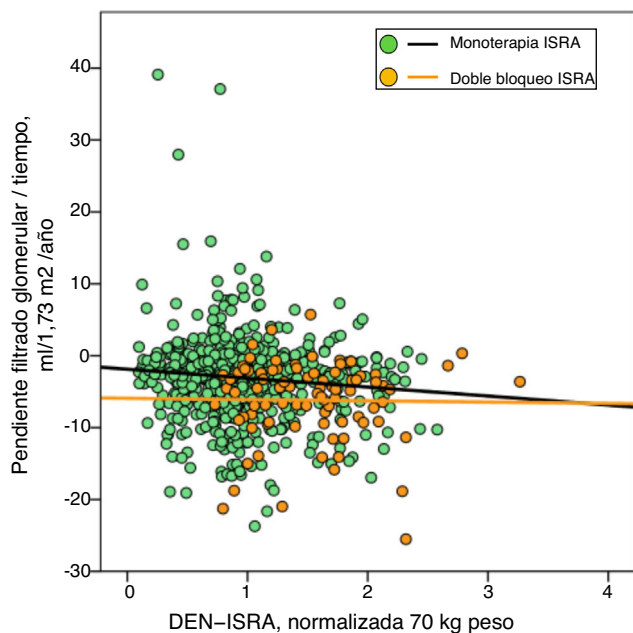
Las características demográficas, clínicas y bioquímicas del grupo total de estudio se muestran en la [tabla 2](#).

La edad media del grupo era de 64 años, con ligero predominio de hombres (53%) y una alta prevalencia de diabetes mellitus (40%). Otra de las características clínicas destacadas de este grupo era la presencia de nefropatías con proteinuria y presión arterial elevadas.

Un 90% de los pacientes tenían prescrito el ISRA en monoterapia, y la DEN a un peso de 70 kg o a una superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup> fueron de 0,99 y 1,03, respectivamente.

Se observó una diferencia muy significativa en la tasa de progresión de la ERC entre los pacientes que recibían ISRA en monoterapia y los que tenían prescrito doble bloqueo ISRA ( $-3,03 \pm 5,37$  vs.  $-6,19 \pm 5,57$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año,  $p < 0,0001$ ).

Entre estos 2 subgrupos también existían algunas diferencias en las características clínicas, como la menor edad media, cifras más altas de presión arterial sistólica, y mayor proteinuria en el subgrupo tratado con doble bloqueo ISRA con respecto a los tratados con monoterapia ([tabla 2](#)).

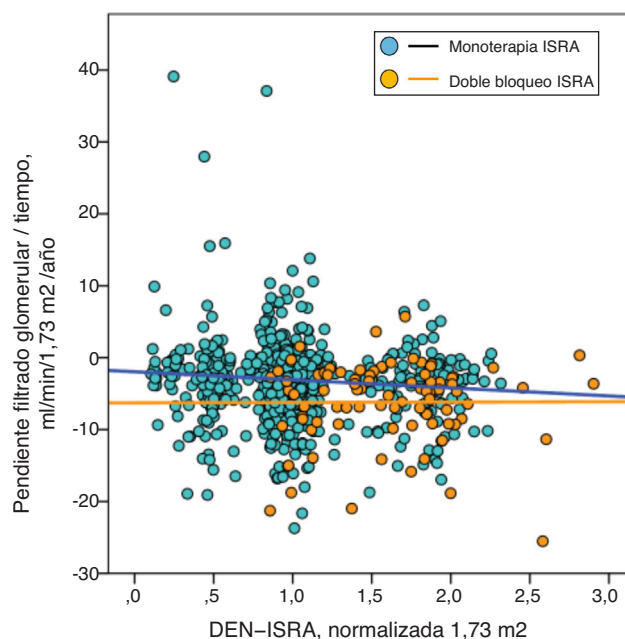


**Figura 1** – Regresión lineal entre la pendiente de la relación filtrado glomerular (FG)/tiempo y la dosis equipotente normalizada (DEN) de inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) ajustada a peso de 70 kg. Las rectas de regresión que aparecen en la figura son las correspondientes a los subgrupos con doble bloqueo y monoterapia, respectivamente.

La ecuación de regresión lineal conjunta fue: Pendiente FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año) =  $-1,672 - (1,71 \times \text{DEN-ISRAs})$ ;  $R = -0,149$ ;  $p < 0,0001$ .

Para los pacientes en monoterapia: Pendiente FG/tiempo =  $-1,88 - (1,24 \times \text{DEN-ISRAs})$ ;  $R = 0,101$ ;  $p = 0,006$ .

Para los pacientes con doble bloqueo: Pendiente FG/tiempo =  $-5,93 - (0,17 \times \text{DEN-ISRAs})$ ;  $R = 0,015$ ;  $p = 0,89$ .



**Figura 2** – Regresión lineal entre la pendiente de la relación filtrado glomerular (FG)/tiempo y la dosis equipotente normalizada (DEN) de inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) ajustada a superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. Las rectas de regresión que aparecen en la figura son las correspondientes a cada subgrupo con doble bloqueo y monoterapia, respectivamente.

La ecuación de regresión lineal conjunta fue: Pendiente FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año) =  $-1,685 - (1,659 \times \text{DEN-ISRAs})$ ;  $R = -0,145$ ;  $p < 0,0001$ .

Para los pacientes en monoterapia: Pendiente FG/tiempo =  $-1,959 - (1,120 \times \text{DEN-ISRAs})$ ;  $R = 0,093$ ;  $p = 0,012$ .

Para los pacientes con doble bloqueo: Pendiente FG/tiempo =  $-6,279 - (0,053 \times \text{DEN-ISRAs})$ ;  $R = 0,004$ ;  $p = 0,969$ .

Como era esperable, la DEN-ISRAs del subgrupo tratado con doble bloqueo fue significativamente mayor que la de los tratados con monoterapia ( $1,52 \pm 0,49$  vs.  $0,93 \pm 0,44$ ;  $p < 0,0001$ ).

Se observó una correlación lineal significativa entre las DEN-ISRAs y la pendiente de la relación filtrado glomerular/tiempo (progresión de la ERC), tanto si la normalización se realizó al peso corporal (fig. 1) como si fue a la superficie corporal (fig. 2).

También se observó que a igual DEN-ISRAs, los pacientes tratados con doble bloqueo tenían una progresión más acelerada (figs. 1 y 2).

En el análisis multivariante de regresión lineal sobre las variables asociadas a la progresión de la ERC, el doble bloqueo ISRA seguía estando asociado independiente y significativamente con la variable de resultado (pendiente relación filtrado glomerular/tiempo), pero no así la DEN-ISRAs, que perdió la significación estadística cuando esta relación se ajustó al resto de las variables independientes (tabla 3).

En la figura 3 se muestra la asociación entre proteinuria y progresión de la ERC, con las rectas de regresión correspondientes al subgrupo tratado con monoterapia o con doble bloqueo. Las diferencias más significativas entre los

subgrupos se observaron en pacientes con proteinurias inferiores a 5 g/día.

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran que existe una asociación significativa entre la DEN de los ISRA y la rapidez con que progresa la insuficiencia renal en sus estadios más avanzados. Esta progresión de la ERC es mucho más acelerada cuando se combinan IECA y ARA (doble bloqueo), y además es independiente de la DEN y de otros factores relevantes que podrían compartir el riesgo de progresión con el motivo de su prescripción (p. ej., gravedad de la hipertensión arterial, proteinuria, diabetes).

Aunque los ISRA han sido considerados como tratamiento de elección para detener o enlentecer la progresión de la ERC de diversas etiologías<sup>1-4</sup>, en los últimos años han surgido corrientes de opinión que ponen en duda su utilidad si se prescriben de forma conjunta (doble bloqueo) o incluso en monoterapia en la ERC avanzada<sup>15-22</sup>. Además de los estudios de observación y ensayos clínicos que alertaban sobre

**Tabla 3 – Análisis de regresión lineal multivariante sobre los factores asociados a la progresión de la enfermedad renal crónica (pendiente de la relación filtrado glomerular/tiempo)**

| Variable  | Univariable             |                   |        | Multivariable           |                   |        |
|---|-------------------------|-------------------|--------|-------------------------|-------------------|--------|
|   | Coefficiente B (IC 95%) | Coefficiente beta | p      | Coefficiente B (IC 95%) | Coefficiente beta | p      |
| Edad, años  | 0,025 (-0,005; 0,055)   | 0,063             | 0,106  | 0,039 (0,012; 0,065)    | 0,098             | 0,004  |
| Índice comorbilidad (0,1,2)                           | 0,252 (-0,467; 0,972)   | 0,030             | 0,491  |                         |                   |        |
| Fumador, (0,1)  | 0,308 (-0,668; 1,283)   | 0,021             | 0,536  |                         |                   |        |
| Diabetes, (0,1)                                       | -0,343 (-1,292; 0,605)  | -0,031            | 0,477  |                         |                   |        |
| Índice masa corporal, kg/m <sup>2</sup>               | 0,038 (-0,028; 0,104)   | 0,042             | 0,254  |                         |                   |        |
| Presión arterial sistólica, cmHg                      | -0,113 (-0,288; 0,063)  | -0,055            | 0,208  | -0,218 (-0,356; -0,084) | -0,107            | 0,002  |
| Presión arterial diastólica, cmHg                     | -0,192 (-0,518; 0,134)  | -0,055            | 0,207  |                         |                   |        |
| Filtrado glomerular basal, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | -0,095 (-0,182; -0,007) | -0,073            | 0,034  | -0,104 (-0,190; -0,018) | -0,080            | 0,018  |
| Proteinuria, g/g creatinina                           | -0,700 (-0,852; -0,548) | -0,315            | 0,0001 | -0,688 (-0,835; -0,541) | -0,310            | 0,0001 |
| Bicarbonato sérico basal, mEq/l                       | 0,167 (0,064; 0,270)    | 0,109             | 0,001  | 0,164 (0,062; 0,265)    | 0,107             | 0,002  |
| DEN-ISRA, normalizado 70 kg peso corporal             | -0,592 (-1,418; 0,234)  | -0,052            | 0,160  |                         |                   |        |
| Doble bloqueo ISRA, (0,1)                             | -1,411 (-2,681; -0,141) | -0,078            | 0,029  | -1,699 (-2,878; -0,519) | -0,094            | 0,005  |
| Diuréticos, (0,1)                                     | 0,374 (-0,409; 1,157)   | 0,032             | 0,348  |                         |                   |        |
| Betabloqueantes, (0,1)                                | -0,838 (-1,679; 0,003)  | -0,067            | 0,051  |                         |                   |        |
| Antagonistas canales de calcio (0,1)                  | -0,500 (-1,231; 0,230)  | -0,046            | 0,179  |                         |                   |        |
| Constante   | -2,206 (-6,251; 1,839)  |                   |        | -2,620 (-5,752; 0,512)  |                   |        |

DEN-ISRA: dosis equipotente normalizada de inhibidor sistema renina-angiotensina; IC: intervalo de confianza; ISRA: inhibidor sistema renina-angiotensina.

el efecto negativo del doble bloqueo sobre la progresión de la ERC, hay algún ensayo clínico en curso que intenta analizar de qué manera influye la suspensión de los ISRA en la progresión de la ERC avanzada<sup>27</sup>.

La DEN media de ISRA en nuestros pacientes se aproximaba a la unidad, pero es reseñable el amplio rango de dosis prescritas. Aunque sí se observó una regresión lineal significativa entre las DEN y la progresión de la ERC, el ajuste del modelo multivariante añadiendo otras variables importantes de confusión descartó una asociación significativa entre estos 2 parámetros, revelando este hallazgo la posibilidad de la influencia de un sesgo por indicación. Sin embargo, el doble bloqueo ISRA sí mantuvo la asociación independiente con la progresión en modelos ajustados, incluyendo las DEN, como se ilustra de una manera más gráfica en las [figuras 1 y 2](#).

El doble bloqueo ISRA ha demostrado un efecto neuroprotector en algunos modelos experimentales de insuficiencia renal en ratas<sup>6</sup>, pero sin embargo son numerosos los ensayos clínicos que no han podido demostrar este beneficio en humanos<sup>10-14</sup>.

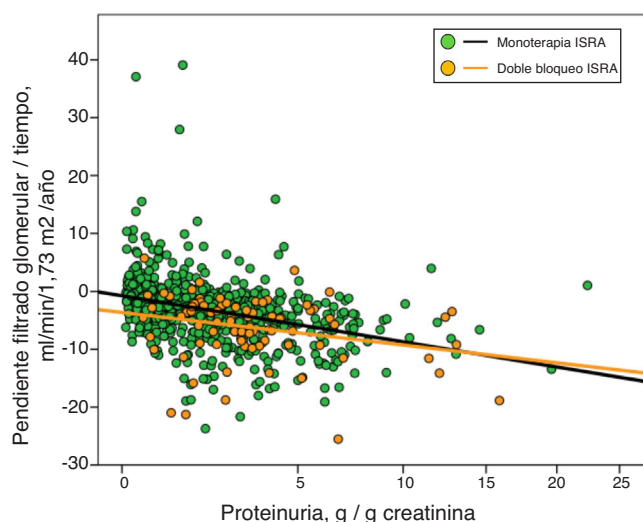
Este efecto negativo del doble bloqueo sobre la progresión de la ERC avanzada podría deberse a la eficacia anti-SRA que se logra con la combinación de estos fármacos, y que podría ser inapropiada para las condiciones fisiopatológicas de la ERC

avanzada por excesivo control de la presión arterial sistémica y/o de la presión de filtrado, exponiendo estos cambios hemodinámicos a un mayor riesgo de isquemia tubulointersticial.

Aunque la administración experimental de doble bloqueo a ratas hipertensas tiene un efecto muy positivo sobre objetivos subrogados, tales como presión arterial, proteinuria e hipertrofia ventricular izquierda, paradójicamente esta asociación de fármacos disminuye la función renal e incrementa las lesiones de glomerulosclerosis y fibrosis intersticial<sup>28,29</sup>. Se sospecha que este efecto adverso es debido a la incapacidad de regular el flujo sanguíneo renal como consecuencia de una hipotensión «relativa» y bloqueo de la acción de la angiotensina II en el mecanismo de retroalimentación glomérulo-tubular, y como consecuencia de esta desregulación se produciría daño isquémico y fibrosis<sup>29</sup>.

Cambios bruscos del filtrado glomerular, de hasta un 30% de descenso, son frecuentes cuando se inicia un tratamiento con ISRA, pero suelen revertir en menos de 2 meses<sup>4</sup>. En el presente estudio, todos los pacientes estaban siendo tratados con ISRA más de 3 meses antes de su inclusión, descartándose por tanto que los cambios de función renal observados pudieran deberse a esta peculiaridad del tratamiento.

Este estudio tiene limitaciones. Debido al diseño retrospectivo, no se pueden establecer relaciones causales firmes,



**Figura 3 – Regresión lineal entre la pendiente de la relación filtrado glomerular (FG)/tiempo y proteinuria. Las rectas de regresión que aparecen en la figura son las correspondientes a cada subgrupo con doble bloqueo y monoterapia, respectivamente. El eje Y está representado con una escala exponencial 0,5.**

**La ecuación de regresión lineal conjunta fue: Pendiente FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año) = -1,720 - (0,739 × proteinuria en g/g creatinina); R = 0,332; p < 0,0001.**

**Para los pacientes en monoterapia: Pendiente FG/tiempo = -1,532 - (0,727 × proteinuria en g/g creatinina); R = 0,315; p < 0,0001.**

**Para los pacientes con doble bloqueo: Pendiente FG/tiempo = -4,409 - (0,495 × proteinuria en g/g creatinina); R = 0,275; p < 0,011.**

y dado que se realizó en un solo centro con unos determinados criterios de tratamiento, los resultados podrían no ser generalizables.

Otra limitación importante fue la falta de control sobre el cumplimiento de tratamiento, y de la cantidad efectiva de principio activo de cada prescripción debido a la dispensación masiva de genéricos, que como es bien sabido y admitido legalmente pueden variar este contenido hasta en un 20%. Tampoco se tuvo en cuenta las peculiaridades farmacocinéticas de cada uno de los fármacos utilizados para calcular la potencia terapéutica comparada. La mayoría de los ISRA se eliminan en una alta proporción por vía renal, y en estadios avanzados de ERC se recomienda un ajuste proporcional de la dosis, que es muy similar en la mayoría de ellos<sup>30,31</sup>.

En conclusión, DEN elevadas de ISRA se asocian a un deterioro más acelerado de la función renal en pacientes con ERC avanzada, pero esta relación pierde significación cuando se ajusta a otras variables de confusión. Sin embargo, el doble bloqueo ISRA sí se asocia de forma independiente con un deterioro más acelerado de la función renal que no puede justificarse por unas DEN más elevadas.

Según estos resultados, las recomendaciones más prudentes en pacientes con ERC avanzada serían las de evitar el doble bloqueo ISRA y ajustar las dosis en monoterapia, pero hasta que no conozcamos los resultados de los ensayos en

curso que aporten evidencias más sólidas, se debe evitar la suspensión total de los ISRA, ya que en estos pacientes no solo es importante la progresión de la ERC sino también mantener el potencial efecto cardioprotector que tienen estos fármacos<sup>9</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la publicación de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *Ramipril Efficacy in Nephropathy. J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2832-7.
- Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116:288-96.
- Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, Adigopula S, Jalandhara N, Hathiwala S, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:791-805.
- Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1285-93.
- Bakris GL, Weir MR. Comparison of dual RAAS blockade and higher-dose RAAS inhibition on nephropathy progression. *Postgrad Med.* 2008;120:33-42.
- Čertíková Chábová V, Červenka L. The dilemma of dual renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: why beneficial in animal experiments but not in the clinic? *Physiol Res.* 2017;66:181-92.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al., CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-71.
- Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther.* 2007;29:1803-24.
- Ravandi A, Teo KK. Blocking the renin-angiotensin system: dual- versus mono-therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7:667-74.
- Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
- Epstein BJ, Smith SM, Choksi R. Recent changes in the landscape of combination RAS blockade. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7:1373-84.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al., Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349:1893-906.
- ONTARGET Investigators Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al., ONTARGET investigators. 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.
15. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int*. 2006;69:913–9.
  16. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1054–65.
  17. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late onset azotemia from RAAS blockade in CKD patients with normal renal arteries and no precipitating risk factors. *Ren Fail*. 2008;30:73–80.
  18. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol*. 2008;40:233–9.
  19. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3977–82.
  20. Onuigbo MA. Analytical review of the evidence for renoprotection by renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease - a call for caution. *Nephron Clin Pract*. 2009;113:c63–9.
  21. Tseng WC, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chen YH, Tarng DC, et al. Effect of spironolactone on the risks of mortality and hospitalization for heart failure in pre-dialysis advanced chronic kidney disease: A nationwide population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;238:72–8.
  22. Oh YJ, Kim SM, Shin BC, Kim H, Chung JH, Kim AJ, et al. The impact of renin-angiotensin system blockade on renal outcomes and mortality in pre-dialysis patients with advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2017;12:e0170874.
  23. Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E, Caravaca F. Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages. *Clin Kidney J*. 2018;11:246–53.
  24. Davies SJ, Russell L, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:353–61.
  25. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al., National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52:5–18.
  26. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
  27. Bhandari S, Ives N, Brettell EA, Valente M, Cockwell P, Topham PS, et al. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:255–61.
  28. Whaley-Connell A, Habibi J, Nistala R, Hayden MR, Pulakat L, Sinak C, et al. Combination of direct renin inhibition with angiotensin type 1 receptor blockade improves aldosterone but does not improve kidney injury in the transgenic Ren2 rat. *Regul Pept*. 2012;176:36–44.
  29. Moniwa N, Varagic J, Ahmad S, VonCannon JL, Simington SW, Wang H, et al. Hemodynamic and hormonal changes to dual renin-angiotensin system inhibition in experimental hypertension. *Hypertension*. 2013;61:417–24.
  30. Hoyer J, Schulte KL, Lenz T. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24:230–54.
  31. Sica DA, Gehr TW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-receptor blockers in end-stage renal disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002;3:247–54.