



## CAPÍTULO 9

# Bloqueo del sistema renina-angiotensina

J. Segura

El bloqueo del sistema renina-angiotensina se acompaña de una reducción de los niveles de presión arterial que contribuye en la reducción del riesgo cardiovascular global de los pacientes con insuficiencia renal y en el enlentecimiento de la progresión de dicha insuficiencia renal. Además, los fármacos que bloquean dicho sistema, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II) aportan efectos nefroprotectores independientes de la reducción de los niveles de presión arterial. En la Tabla 57 se recogen las evidencias de dicho efecto nefroprotector en nefropatías de distintas etiologías.

**Tabla 57. Evidencias sobre el efecto nefroprotector de IECA y ARA II**

	NEFROPATÍA	TRATAMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA	REF
<b>IECA</b>	Nefropatía diabética: - Diabetes tipo 1 - Diabetes tipo 2	IECA vs placebo IECA vs otros fármacos	A B	1
	Nefropatías primarias	IECA vs placebo IECA vs BB IECA vs CA	A B B	2
	Nefroangiosclerosis	IECA vs CA	B	3
<b>ARA-II</b>	Nefropatía diabética - Diabetes tipo 2	ARA-II vs placebo ARA-II vs CA	A A	4 5
	Nefropatía no diabética	ARA-II vs CA	B	6
	<b>IECA + ARA-II</b>	Nefropatía diabética - Diabetes tipo 1 - Diabetes tipo 2	IECA + ARA-II IECA + ARA-II	B B
Nefropatía no diabética		IECA + ARA-II	B	7

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina-II; BB: Betabloqueantes; CA: Calcioantagonistas; IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

En pacientes con insuficiencia renal puede observarse un incremento de los niveles plasmáticos de creatinina en las dos primeras semanas de tratamiento. Este incremento se inicia habitualmente en los primeros días de administración, y suele estabilizarse en 4-8 semanas. Es aconsejable evaluar la función renal del paciente tras una semana de tratamiento con IECA o ARA-II. Si la creatinina plasmática permanece estable en el primer mes de tratamiento y se consigue el objetivo de control tensional, es improbable que se produzca un deterioro mayor de la función renal. Por el contrario, si la creatinina plasmática continúa aumentando, superando el 30-35% de los valores basales tras 6-8 sema-

nas de tratamiento, es necesario descartar estados de hipoperfusión del paciente, estenosis de arteria renal bilateral o uso de antiinflamatorios no esteroideos.

La incidencia global de hiperpotasemia en pacientes con función renal conservada oscila entre 0.1% y 6%, pero en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada dicha incidencia se sitúa entre el 5% y el 50%, por lo que es necesario evaluar la cifra de potasio sérico tras una semana del inicio del tratamiento. En casos de elevación ligera de los niveles plasmáticos de potasio, la modificación de los hábitos dietéticos o la administración de resinas de intercambio iónico suelen normalizar dichos niveles. De otro modo, habría que suspender el tratamiento. Es conveniente evitar el uso asociado de antiinflamatorios no esteroideos o de diuréticos ahorradores de potasio, especialmente en población de edad avanzada o diabéticos.

### **Bibliografía básica**

1. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456, 1993.
2. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
3. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al African American Study of Kidney Disease and Hypertension. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 285: 2719-2728, 2001.
4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 345:851-860, 2001.
6. Praga M, Andrade CF, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-1813, 2003.
7. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.

La introducción en la práctica clínica de fármacos que bloquean la angiotensina II (Ang II), como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), ha constituido un gran avance en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Aunque existen algunas terapias para las nefropatías de etiología inflamatoria basadas en la administración de fármacos inmunosupresores, el tratamiento de las nefropatías crónicas no inmunológicas, como la nefroangioesclerosis hipertensiva y, más importante, la nefropatía diabética, se ha limitado durante años al control de la enfermedad de base y a la restricción de la ingesta de proteínas, una medida que sigue siendo motivo de controversia y de eficacia limitada. La disponibilidad de fármacos como los IECA y los ARA-II ha cambiado este panorama<sup>670</sup>.

#### EVIDENCIAS DE LA CAPACIDAD NEFROPROTECTORA DE LOS IECA

Los IECA han mostrado su capacidad para retardar la progresión de la enfermedad en una amplia gama de situaciones patológicas: en pacientes diabéticos tipo 1 insulino-dependientes con nefropatía diabética<sup>620</sup>, en diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética<sup>671</sup>, en diabéticos tipo 1 normotensos con microalbuminuria<sup>672</sup>, en diabéticos tipo 2 normotensos con microalbuminuria<sup>673</sup>. En nefropatías diferentes de la secundaria a la diabetes, se han realizado pocos estudios aleatorizados y prospectivos. No obstante, los IECA también han mostrado su utilidad en este tipo de nefropatías<sup>653-655,674,675</sup>. Asimismo, los IECA han mostrado su superioridad respecto a otros antihipertensivos en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal<sup>650,652,656,676</sup>. También se han publicado varios meta-análisis que recogen evidencias sobre la utilidad de los IECA en nefropatías no diabéticas<sup>647,657,677,678</sup>. Sin embargo, todos estos estudios engloban nefropatías de diversas etiologías. Los estudios dirigidos específicamente a analizar el efecto

nefroprotector de los IECA en la nefroangioesclerosis hipertensiva son prácticamente inexistentes, con la excepción de una única publicación que compara los efectos de ramipril y amlodipino en pacientes hipertensos con nefroangioesclerosis<sup>603</sup>.

#### Ensayos con IECA en diabetes

En 1993 Lewis publica su estudio sobre el efecto del captopril sobre la protección renal independiente del control de la presión arterial<sup>620</sup>. Incluía pacientes diabéticos tipo 1 insulino-dependientes con proteinuria superior a 500 mg/24 h y creatinina plasmática menor o igual a 2,5 mg/dl. La variable primaria del estudio era la duplicación del valor de la creatinina plasmática basal. 270 pacientes recibieron captopril y 202 placebo. Se observó una duplicación de la creatinina plasmática en 25 pacientes tratados con captopril (9,2% del total) y en 43 pacientes del grupo placebo (21,3%)( $p = 0,007$ ). La tasa de progresión de la insuficiencia renal fue de una disminución del aclaramiento de creatinina del  $11 \pm 21\%$  por año en el grupo tratado con captopril frente a un  $17 \pm 20\%$  por año en el grupo placebo ( $p = 0,03$ ). La administración de captopril se asociaba con una reducción del 50% del riesgo de mortalidad, necesidad de tratamiento sustitutivo renal o trasplante renal, y dicha reducción fue independiente de los valores de presión arterial registrada en ambos grupos<sup>620</sup> (Tabla 58).

Similares resultados se han descrito en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética. En 1994, Lebovitz y cols. publicaron un trabajo sobre la utilidad de administrar enalapril como parte del esquema terapéutico antihipertensivo en este tipo de pacientes<sup>671</sup>. El estudio mostró que la tasa de reducción del filtrado glomerular era significativamente mayor en los pacientes con proteinuria franca ( $> 300$  mg/día) al inicio del seguimiento en comparación con los pacientes que presentaban proteinuria subclínica (30-300 mg/día). En estos últimos, la administración de un tratamiento antihipertensivo que incluía enalapril

Tabla 58. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con diabetes mellitus

AUTOR	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Lewis <sup>620</sup>	Captopril	Diabéticos tipo 1 con nefropatía	Reducción tasa de progresión de la IRC Reducción mortalidad y morbilidad	No
Lebovitz <sup>671</sup> Ravid <sup>673</sup>	Enalapril Enalapril	Diabéticos tipo 2 con nefropatía Diabéticos tipo 2 normotensos con microalbuminuria	Preservó mejor el descenso de la TFG Reducción del 42% del riesgo de desarrollar nefropatía	No No

IRC: Insuficiencia renal crónica; TFG: Tasa de filtrado glomerular; PA: presión arterial.

preservaba la tasa de filtración glomerular mejor que en aquellos pacientes que recibían un tratamiento antihipertensivo sin IECA. Sólo el 7% de los pacientes tratados con enalapril desarrollaron proteinuria franca, en comparación con un 21% de los pacientes tratados sin IECA. Aunque el grupo de pacientes tratados con enalapril mostró unos valores más bajos de presión arterial durante el seguimiento, no existía correlación entre la presión arterial sistólica, diastólica y media y los cambios en la tasa de filtración glomerular<sup>671</sup> (Tabla 58).

En pacientes diabéticos tipo 2 normotensos microalbuminúricos seguidos durante 7 años, Ravid y cols. demostraron que el tratamiento con enalapril se asociaba con una reducción del 42% del riesgo absoluto de desarrollar nefropatía diabética establecida<sup>673</sup>. En los pacientes no tratados previamente y con progresivo deterioro de la función renal, la administración de IECA estabilizaba dicha función renal. La discontinuación del tratamiento se acompañaba de un nuevo empeoramiento de la función renal<sup>673</sup> (Tabla 58).

### Estudios con IECA en nefropatía no diabética

El estudio AIPRI (*Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) constituye el grupo más numeroso de pacientes con diversas nefropatías para analizar el efecto de los IECA sobre la evolución de la función renal<sup>654</sup>. Dicho estudio incluyó 583 pacientes con nefropatías de varias etiologías (192 glomerulonefritis, 105 nefritis intersticial, 97 nefroangioesclerosis, 64 poliquistosis renal, 21 nefropatía diabética, 104 miscelánea o de causa desconocida). De estos pacientes, 300 recibieron benazepril y 283 placebo durante un periodo de seguimiento de 3 años. Al final del seguimiento, 31 pacientes tratados con benazepril y 57 pacientes que recibieron placebo presentaron un evento renal (definido como la duplicación del valor de su creatinina plasmática basal o la necesidad de iniciar un tratamiento sustitutivo renal) ( $p < 0,001$ ). La reducción global del riesgo de presentar un evento

renal fue del 53%. Dicha reducción fue del 71% en los pacientes con insuficiencia renal ligera (con un aclaramiento de creatinina entre 46-60 ml/min) y del 46% en aquellos con insuficiencia renal moderada (con aclaramiento de creatinina entre 30-45 ml/min). La reducción del riesgo fue mayor en los pacientes varones, en aquellos con enfermedades glomerulares, nefropatía diabética y miscelánea o etiología desconocida, y en aquellos con proteinuria basal mayor de 1 g/día. La presión arterial diastólica se redujo entre 3,5-5,0 mm Hg en el grupo de benazepril, y aumentó 0,2-1,5 mm Hg en el grupo placebo<sup>654</sup> (Tabla 59).

El estudio REIN (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*), dirigido por el GISEN (*Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia*) se diseñó para analizar si la presencia de proteinuria ejercía alguna influencia en la progresión de la insuficiencia renal, y si la administración de un IECA se acompañaba de un efecto beneficioso adicional en la reducción de la proteinuria, el descenso progresivo del filtrado glomerular y la prevención de la enfermedad renal terminal, respecto al uso de otros fármacos convencionales, para un control equivalente de la presión arterial<sup>655</sup>. Este estudio prospectivo, con diseño doble ciego, incluyó 352 pacientes, que fueron clasificados en función de los niveles basales de proteinuria: nivel 1, entre 1-3 g/día, y nivel 2,  $\geq 3$  g/día. Todos ellos recibieron de forma aleatoria ramipril o placebo junto a su tratamiento antihipertensivo convencional, con un objetivo de control de presión arterial diastólica inferior a 90 mm Hg. La variable principal fue el ritmo de descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG). Entre los pacientes del nivel 2 se observó una diferencia claramente significativa entre la administración de ramipril y placebo ( $p = 0,001$ ), por lo que se decidió parar el estudio en este nivel y analizar los resultados conociendo el tratamiento asignado a cada paciente, 56 tratados con ramipril y 61 que recibieron placebo. El ritmo de descenso mensual de la TFG fue significativamente menor entre los pacientes tratados con ramipril ( $0,53 \pm 0,08$  ml/min) que en los incluidos en el grupo placebo ( $0,88 \pm 0,13$  ml/min) ( $p = 0,03$ ). Entre los pacientes tratados con ramipril, el

Tabla 59. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA en pacientes con nefropatía no diabética

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Maschio <sup>654</sup>	Benazepril	Nefropatías de diversas etiologías	Reducción del 53% del riesgo de progresión de la IRC	Sí
GISEN <sup>655</sup> Ihle <sup>653</sup>	Ramipril Enalapril	Nefropatías con proteinuria $> 1$ g/24h Hipertensos con nefropatías de diversas etiologías	Menor progresión de la IRC Menor progresión de la IRC	No No

IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

porcentaje de reducción de la proteinuria se correlacionaba de forma inversa con el descenso de la TFG, y era un factor predictor del riesgo de duplicación del valor de la creatinina basal o del desarrollo de insuficiencia renal terminal. En ambos grupos se observaron similares reducciones de los valores de presión arterial. Por tanto, en nefropatías crónicas no diabéticas con proteinuria  $\geq 3$  g/día, la administración de ramipril reduce el ritmo de descenso de la TFG, y este efecto excede al atribuible al descenso de los niveles de presión arterial<sup>655</sup> (Tabla 59).

Posteriormente, el mismo GISEN ha analizado los datos globales obtenidos en el estudio REIN y presentó recientemente conclusiones relevantes sobre la utilidad de los IECA en el enlentecimiento de la enfermedad renal<sup>675</sup>. Concretamente, se observó que los pacientes con proteinuria igual o superior a 2 g/día presentaban una más rápida progresión de su insuficiencia renal en comparación con aquellos con proteinuria menor de 2 g/día, y eran los pacientes que más podían beneficiarse de la administración de IECA. Los pacientes con mayor riesgo de progresión de su enfermedad renal eran los pacientes con hipertensión arterial y/o diabetes tipo 2. El ramipril se mostró igualmente útil en pacientes normotensos e hipertensos. Los pacientes con mayores beneficios nefroprotectores fueron aquellos que presentaban enfermedades glomerulares primarias y los pacientes con nefroangioesclerosis<sup>675</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, el grupo de Ihle observó que la administración de enalapril se acompaña de un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal, cuantificada tanto por los cambios en la TFG, como del aclaramiento de creatinina y la inversa de la creatinina, además de una reducción de la proteinuria<sup>653</sup>. Este estudio incluyó 70 pacientes hipertensos con nefropatías de diversas etiologías, con unos niveles basales de creatinina plasmática entre 2,8-6,8 mg/dl, que fueron seguidos durante una media de 2 años. Estos efectos beneficiosos de la administración de enalapril se produjeron independientemente de la evolución de los niveles de presión arterial<sup>653</sup> (Tabla 59).

### Estudios comparativos de IECA con otros fármacos antihipertensivos en nefropatía no diabética

En 1994, el grupo de Hannedouche publicó sus resultados sobre los efectos de la administración de enalapril o betabloqueantes en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica<sup>652</sup>. En dicho estudio abierto, con un seguimiento medio de 3 años, se incluyeron 100 pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica (creatinina basal entre 2,3-4,5

mg/dl), 52 tratados con enalapril y 48 con betabloqueantes. Diez pacientes del grupo de enalapril y 17 del grupo de betabloqueantes desarrollaron una insuficiencia renal crónica terminal. La supervivencia renal acumulada fue significativamente mejor en los pacientes tratados con enalapril, sin observarse diferencias en el control de la presión arterial en ambos grupos<sup>652</sup> (Tabla 60).

Similares resultados se observaron en el estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, publicado por Himmelmann y cols.<sup>676</sup>, que incluía 257 pacientes con hipertensión arterial, no diabéticos, con función renal normal al inicio del seguimiento. Se analizaron los efectos de dos tratamientos diferentes, cilazapril o atenolol, sobre la función renal mediante el aclaramiento de EDTA-Cr51, tras 6, 12 y 24 meses de tratamiento. El ritmo de descenso de la TFG fue significativamente menor con cilazapril en comparación con el atenolol: tras 6 meses de tratamiento, la reducción de la TFG era de 1,0 frente a 4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p=0,008$ ), y a los 12 meses dicha reducción era de 2,0 frente a 4,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>676</sup> (Tabla 60).

Los efectos nefroprotectores de los IECA también se han comparado con otros grupos farmacológicos, como los antagonistas del calcio. El grupo de Zucchelli publicó un estudio sobre los efectos de un IECA y un antagonista del calcio sobre los niveles de presión arterial y la progresión de la insuficiencia renal crónica no diabética<sup>650</sup>. Se incluyeron 121 pacientes hipertensos no diabéticos, que fueron tratados de forma aleatoria con captopril o nifedipino de liberación retardada. La tasa de progresión de la enfermedad renal fue significativamente mayor antes del tratamiento (cambio del aclaramiento de creatinina  $-0,46 \pm -0,45$  ml/min/mes), en comparación con la observada tras la introducción de cualquiera de los dos fármacos ( $-0,23 \pm 0,43$  ml/min/mes). Al final de los tres años de seguimiento, no hubo diferencias entre ambos agentes en la intensidad de la reducción del ritmo de deterioro del filtrado glomerular, aunque en el último año del estudio si pudo verificarse un efecto más favorable con captopril. En otro estudio Marín y cols. compararon la evolución tras tres años de seguimiento de un grupo de 241 pacientes con nefropatía no diabética tratados de forma aleatoria con fosinopril o nifedipino oros. El objetivo primario (duplicación de la creatinina o necesidad de inclusión en diálisis periódica) se alcanzó en el 21% de los pacientes adscritos a fosinopril vs el 36% de los que recibieron Nifedipino (OR 0,47; IC 95% 0,26-0,84,  $p=0,01$ )<sup>656</sup>. La proteinuria se redujo como media en un 57% con fosinopril y aumento un 7% con nifedipino. LA PA diastólica final fue similar en ambos grupos, pero la PA sistólica fue 4,0-6,0 mm Hg inferior con fosinopril (Tabla 60).

**Tabla 60. Estudios comparativos de IECA frente a otros fármacos**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Hannedouche <sup>652</sup>	Enalapril Betabloqueantes	Hipertensos con IRC	Mejor supervivencia renal	No
Himmelmann <sup>676</sup>	Cilazapril Atenolol	Hipertensos con función renal normal	Menor descenso de la TFG	No
Zucchelli <sup>650</sup>	Captopril Nifedipino	Hipertensos no diabéticos con IRC	Similar descenso de la TFG	No
Marín <sup>656</sup>	Fosinopril Nifedipino oros	Hipertensos no diabéticos con IRC	Mejor supervivencia renal	Probable
AASK <sup>603</sup>	Amlodipino Ramipril Metoprolol	Hipertensos de raza negra con nefroangiosclerosis	Reducción del 36 % del ritmo de progresión de la IRC con ramipril (vs amlodipino) en pacientes con proteinuria > 0,3 g/24 horas	No

AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension; TFG: Tasa de filtrado glomerular; IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

### Meta-análisis de ensayos clínicos con IECA

Gansevoort y cols. publicaron en 1995 un meta-análisis que incluía 1.124 pacientes diabéticos (n=566) y no diabéticos (n=558), procedentes de 41 estudios. Su objetivo principal fue analizar la eficacia antiproteinúrica de la administración de un IECA en comparación con otros fármacos<sup>677</sup>. El efecto antiproteinúrico medio obtenido con el IECA fue significativamente superior que el obtenido con el fármaco que se comparaba: -39,9% (intervalo de confianza al 95% [IC] entre -42,8 y -36,8%) frente a -17,0% (IC -19,0 y -15,1%) respectivamente, con una diferencia del 24% (IC 19,5-28,6%). El efecto antihipertensivo obtenido fue similar en ambos grupos; en concreto la reducción de las cifras de presión arterial fue de un -12% (IC -12,8 y -11,2%) frente a un -11,4% (IC -11,7 y -11,1%) respectivamente, con una diferencia del -0,8% (IC -1,8 y 0,2%). Por tanto, los IECA aportan un efecto antiproteinúrico que supera el atribuible a su efecto antihipertensivo. En este estudio también se observó que la mayoría de los fármacos antihipertensivos son capaces de reducir la excreción de albúmina, aunque este efecto está ligado a la reducción de presión arterial que producen<sup>677</sup> (Tabla 61).

Posteriormente, Giatras y cols. publicaron un meta-análisis dirigido a analizar el efecto de los IECA en el entretencimiento de la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con nefropatías distintas de la diabética<sup>657</sup>. Se incluyeron 1.594 pacientes procedentes de 10 estudios. Entre los 806 pacientes tratados con IECA, 52 (6,4%) desarrollaron una insuficiencia renal

terminal y 17 (2,1%) fallecieron; por su parte, entre los sujetos controles estos valores fueron de 72 (9,1%) y 12 (1,5%) respectivamente. Los descensos medios registrados en la presión arterial sistólica y diastólica fueron 4,9 y 1,2 mm Hg mayores en los pacientes tratados con IECA. Por tanto, este meta-análisis confirma la mayor capacidad de los IECA para reducir el desarrollo de insuficiencia renal terminal en comparación con otros fármacos, pero no pudo determinarse si dicho efecto era dependiente o no de la reducción de presión arterial registrada<sup>657</sup> (Tabla 61).

Posteriormente, otro meta-análisis analizó el efecto de los IECA sobre la progresión de la enfermedad renal en comparación con placebo, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>678</sup>. Este meta-análisis muestra que, en pacientes con nefropatía diabética y microalbuminuria, el riesgo relativo para desarrollar macroalbuminuria fue de 0,35 (IC 0,24-0,53) en aquellos individuos tratados con IECA en comparación con placebo, es decir, una reducción del riesgo del 65%. Asimismo, en los sujetos con proteinuria franca e insuficiencia renal de diversas causas (30% diabetes), el riesgo relativo de duplicación de los niveles de creatinina plasmática basal o de desarrollar una insuficiencia renal terminal fue de 0,60 (IC 0,49-0,73) entre los tratados con IECA, lo que supone una reducción del riesgo del 40% (Tabla 61).

Por último, Jafar y cols. han publicado recientemente su meta-análisis, que analiza el efecto del tratamiento con IECA en 1.860 pacientes con enfermedad renal no diabética<sup>647</sup>. La duración media de seguimiento fue de 2,2 años. Tras ajustar para los cambios

Tabla 61. Meta-análisis comparativos de IECA frente a otros fármacos

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Cansevoort <sup>677</sup>	IECA frente a otros fármacos	Diabéticos y no diabéticos	Mayor reducción de proteinuria	No
Giatras <sup>657</sup>	IECA frente a otros fármacos	Nefropatía no diabética	Mayor retraso en la progresión de la IRC Reducción del 65% de desarrollar IRC terminal	Sí
Kashirsagar <sup>678</sup>	IECA frente a otros fármacos	Diabéticos y no diabéticos	Reducción del 40% de duplicar los niveles de creatinina o requerir diálisis	No
Jafar <sup>647</sup>	IECA frente a otros fármacos	Nefropatía no diabética	Reducción del 31% en la posibilidad de desarrollar IRC terminal	Probable

PA: presión arterial. IRC: Insuficiencia renal crónica.

de presión arterial y características basales de los pacientes, el riesgo relativo de desarrollar una insuficiencia renal terminal fue de 0,69 (0,51-0,94) en pacientes cuyo esquema terapéutico incluía un IECA, y el riesgo relativo de duplicación de los niveles basales de creatinina o desarrollo de insuficiencia renal terminal fue de 0,70 (0,55-0,88). Pese a los citados ajustes para los cambios en la PA, debe señalarse que los pacientes adscritos al tratamiento con IECA tuvieron, como media, una PA sistólica y una PA diastólica 4,5 mm Hg y 2,3 mm Hg más baja, respectivamente ( $p < 0,001$  para ambas) (Tabla 61).

### Ensayos comparativos de IECA frente a otros fármacos en pacientes con nefroangioesclerosis

Hasta fechas recientes no se había realizado ningún ensayo prospectivo específicamente dirigido a analizar el efecto de los IECA sobre la evolución de la insuficiencia renal secundaria a nefroangioesclerosis hipertensiva. El AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) incluyó 1094 pacientes de raza negra con lesión renal hipertensiva, que recibieron tratamiento de forma aleatoria con amlodipino 5-10 mg/día, ramipril 2,5-10 mg/día o metoprolol 50-200 mg/día. Tras 3 años de seguimiento no se observaron diferencias en la progresión de la insuficiencia renal; sin embargo, sí se verificó, en el subgrupo de pacientes con proteinuria  $> 0,3$  g/24 horas, un entecimiento de la progresión de la insuficiencia renal del 36% en los enfermos tratados con ramipril *versus* los que recibieron amlodipino<sup>603</sup> (Tabla 60).

En sujetos hipertensos de raza blanca con insuficiencia renal leve-moderada secundaria a nefroan-

gioesclerosis hipertensiva, la inclusión de un IECA dentro del tratamiento antihipertensivo se asocia a una reducción del 50% en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal<sup>605</sup>.

### EVIDENCIAS DE LA CAPACIDAD NEFROPROTECTORA DE LOS ARA-II

En los últimos años han aparecido varios fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), aprobados para su administración en la hipertensión arterial. Estos fármacos bloquean específicamente el receptor AT1 de la angiotensina II, impidiendo la unión de ésta a dicho receptor. En este corto periodo de tiempo se han publicado varias evidencias sobre la utilidad de dichos fármacos como tratamiento nefroprotector en pacientes con nefropatía diabética, así como algunos datos, menos abundantes, en pacientes con otras nefropatías.

#### Ensayos con ARA-II en nefropatía diabética

El estudio IRMA 2 (*Irbesartan in Hypertensive, Microalbuminuric, type 2 Diabetic Patients*)<sup>622</sup> ha mostrado los efectos favorables de la administración de un ARA, el irbesartán, sobre la progresión de microalbuminuria a nefropatía establecida en diabéticos tipo 2. Concretamente, este estudio analizó 590 diabéticos tipo 2 con microalbuminuria persistente, a los que se administró irbesartán o placebo de forma aleatorizada, además del tratamiento antihipertensivo necesario para obtener en ambos grupos un objetivo de control de presión arterial inferior a 135/85 mm Hg. Un total de 30 pacientes del grupo placebo evo-

Tabla 62. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA-II en pacientes con diabetes mellitus

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Parving <sup>622</sup>	Irbesartán	Diabéticos tipo 2 con microalbuminuria	Retraso en la progresión de la nefropatía	No
Lewis <sup>635</sup>	Irbesartán Amlodipino	Diabéticos tipo 2 con nefropatía	Reducción del 23% del riesgo de duplicar los niveles de creatinina, requerir diálisis o fallecer	No
Brenner <sup>634</sup>	Losartán	Diabéticos tipo 2 con nefropatía	Retraso en la progresión de la IRC	No
Viberti <sup>659</sup>	Valsartán Amlodipino	Diabéticos tipo 2 con microalbuminuria	Reducción de la excreción urinaria de albúmina	No

IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.

lucionaron a nefropatía establecida, frente a 10 casos en los tratados con irbesartán, 300 mg/día ( $p < 0,001$ ). Un 34% de los pacientes que recibieron irbesartán (300 mg/día) normalizaron sus cifras de albuminuria, así como un 24% de los tratados con irbesartán (150 mg/día) y un 21% del grupo placebo. Por tanto, el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante la administración de un ARAII retrasa la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía incipiente. Su efectividad es dosis dependiente (Tabla 62).

El estudio IDNT (*Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial*)<sup>635</sup> analizó la morbilidad renal y cardiovascular y la mortalidad en 1.715 pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía establecida, tratados con irbesartán o amlodipino. El riesgo de una complicación renal (definida como duplicación de los niveles basales de creatinina, necesidad de diálisis o fallecimiento) fue un 19% menor entre los pacientes tratados con irbesartán que en los del grupo placebo, y un 23% menor que en los tratados con amlodipino. Este efecto beneficioso sobre el riñón fue independiente de los niveles de presión arterial<sup>635</sup> (Tabla 62).

El estudio RENAAL (*Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)<sup>634</sup> que analizó 1.513 diabéticos tipo 2 con nefropatía, tratados con losartán o placebo además de su tratamiento antihipertensivo convencional, mostró resultados similares (Tabla 62). Asimismo, el estudio MARVAL (*Micro-Albuminuria Reduction with VALsartan*)<sup>659</sup> analizó el efecto de la administración de valsartán sobre la excreción urinaria de albúmina, independientemente de los niveles de presión arterial en pacientes diabéticos con microalbuminuria. Dicho estudio mostró que el valsartán reducía la excreción urinaria de albúmina de forma más marcada que el amlodipino, a

pesar de obtener en ambos grupos unos niveles de presión arterial similares. Este efecto nefroprotector del valsartán se observó incluso en el subgrupo de pacientes normotensos (Tabla 62).

En definitiva, todas estas evidencias muestran que, con un similar control de presión arterial, el uso de fármacos que bloquean específicamente el receptor de angiotensina II retrasa la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mostrando un beneficio renal superior al derivado solamente del control tensional<sup>679</sup>, beneficio que además puede traducirse en una reducción del riesgo cardiovascular global<sup>680</sup>.

### Ensayos con ARAII en nefropatía no diabética

Las evidencias publicadas sobre la utilidad de ARAII en nefropatía no diabética son muy escasas. Recientemente, Praga y cols. estudiaron el efecto nefroprotector de losartán (50 mg/día) en comparación con amlodipino (5 mg/día) en un grupo de 97 pacientes con nefropatía no diabética y proteinuria superior a 1,5 g/día. Dicho estudio mostró un descenso de la proteinuria del 32,4% (intervalo de confianza -38,4 a -21,8%) tras 4 semanas de tratamiento con losartán, y del 50,4% (-58,9 a -40,2%) tras 20 semanas, mientras que los pacientes tratados con amlodipino no presentaron cambios significativos en la excreción urinaria de proteínas ( $p < 0,001$ ). Cabe destacar que en ambos grupos de tratamiento se alcanzaron similares niveles de presión arterial. Además, se observó un descenso significativo de los niveles urinarios de TGF-beta en los pacientes que recibieron losartán (-22,4% de los valores basales tras 20 semanas de tratamiento), mientras que dichos niveles tendían a aumentar con el amlodipino ( $p < 0,05$ )<sup>681</sup>. Similares resultados han sido



**Tabla 63. Bloqueo del sistema renina-angiotensina con ARA II en pacientes con nefropatía no diabética**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Praga <sup>681</sup>	Losartán Amlodipino	Nefropatía no diabética y proteinuria > 1,5 g/24h	Reducción del 50% de la proteinuria	No
Iino <sup>682</sup>	Losartán Amlodipino	Hipertensos con IRC	Reducción de proteinuria	No
Ellis <sup>683</sup>	Losartán	Niños con nefropatías de diversa etiología	Reducción del 64% de la proteinuria	No

*IRC: Insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial.*

descrito en pacientes japoneses hipertensos con insuficiencia renal crónica y proteinuria<sup>682</sup> (Tabla 63). De igual forma, se ha observado en pacientes pediátricos con nefropatías de distintas etiologías que la administración de losartán se asocia con una marcada y mantenida reducción de la proteinuria, con preservación de la tasa de filtración glomerular, tanto en niños hipertensos como en normotensos, subgrupo este último en el que el efecto nefroprotector de losartán fue más llamativo<sup>683</sup> (Tabla 63).

#### EVIDENCIAS DE LA CAPACIDAD NEFROPROTECTORA DE LA COMBINACIÓN IECA-ARAI

En los últimos años se han publicado la mayor parte de estudios dirigidos a analizar la utilidad del bloqueo doble del sistema renina-angiotensina en pacientes con insuficiencia renal de diferentes etiologías. Dicho efecto beneficioso ocurre independientemente de la acción antihipertensiva y podría estar relacionado con cambios de la hemodinámica intrarrenal<sup>684</sup>, con la reducción de los niveles de angiotensina II en el tejido renal<sup>685</sup> o con la disminución de la producción renal de TGF-beta1<sup>686</sup>.

#### Combinación IECA-ARA-II en nefropatía diabética

Recientemente se ha descrito que el sistema renina-angiotensina intrarrenal está activado en más del 80% de los pacientes con diabetes mellitus, y que esta activación predispone al desarrollo de nefropatía<sup>687</sup>. Estos hallazgos refuerzan la posibilidad de un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina mediante el uso combinado de IECA y ARA-II. De hecho, dicha combinación ha mostrado recientemente su eficacia como terapia nefroprotectora independientemente de su capacidad antihipertensiva, tanto en diabéticos tipo 1<sup>688</sup> como tipo 2<sup>689</sup> (Tabla 64).

#### Combinación IECA-ARA-II en nefropatía no diabética

Las evidencias publicadas sobre el papel nefroprotector de la combinación IECA-ARA-II en pacientes con nefropatía no diabética han sido numerosas e incluyen diversos tipos de nefropatía glomerular. En general incluyeron un escaso número de casos<sup>690-694</sup> (Tabla 65).

En otros estudios el tamaño muestral fue mucho más relevante. En el primero de ellos<sup>695</sup>, 108 pacientes con insuficiencia renal crónica recibieron tratamiento con valsartán (160 mg/día), valsartán (80 mg/día) más benazepril (5-10 mg/día), o valsartán (160 mg/día) y benazepril (5-10 mg/día), durante 4

**Tabla 64. Bloqueo combinado del sistema renina-angiotensina con IECA + ARAII en pacientes con diabetes mellitus**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	PACIENTES	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Jacobsen <sup>688</sup>	Benazepril + Valsartán	Diabéticos tipo 1 con nefropatía	Reducción adicional del 43% de la proteinuria	No
Rossing <sup>689</sup>	Candesartán + IECA	Diabéticos tipo 2 con nefropatía e hipertensión	Reducción del 28% de la proteinuria	No

*PA: presión arterial.*

**Tabla 65. Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina en pacientes con nefropatía no diabética**

AUTOR, Ref	FÁRMACOS	N	RESULTADOS	RELACIÓN CON CONTROL PA
Russo <sup>690</sup>	Losartán + IECA	8	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Woo <sup>691</sup>	ARA-II + IECA	41	Descenso de proteinuria	No
Ferrari <sup>692</sup>	Fosinopril + Irbesartán	10	Descenso de proteinuria	No
Berger <sup>693</sup>	Candesartán + IECA	12	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Laverman <sup>694</sup>	Losartán + Lisinopril	9	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Ruilope <sup>695</sup>	Valsartán + Benazepril	108	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Segura <sup>696</sup>	Valsartán + Benazepril	36	Descenso de proteinuria	No
Luño <sup>697</sup>	Lisinopril + Candesartán	45	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Kincaid-Smith <sup>698</sup>	Candesartán + IECA	60	Descenso de PA y proteinuria	Sí
Nakao <sup>661</sup>	Losartán + Trandolapril	263	Enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal	No

PA: presión arterial.

semanas. Los niveles de presión arterial sistólica se redujeron significativamente en todos los pacientes que recibieron tratamiento combinado. La presión arterial diastólica se redujo significativamente en los tres grupos. La proteinuria se redujo de forma significativa únicamente en el grupo de pacientes que recibieron terapia combinada con dosis alta de valsartán. Otro trabajo verificó que la administración combinada de valsartán más benazepril en pacientes con nefropatías primarias tenía un efecto antiproteinúrico más marcado que la administración de cada fármaco por separado<sup>696</sup>.

Un tercer estudio demostró que el efecto antiproteinúrico del tratamiento combinado no es explicable únicamente por la reducción de los niveles de presión arterial<sup>697</sup>.

Otro trabajo realizado en pacientes normotensos con insuficiencia renal y proteinuria comprobó que la adición de 8 mg de candesartán al tratamiento previo con IECA reduce tanto los niveles de presión arterial como de excreción urinaria de proteínas, tras doce semanas de tratamiento. En este trabajo se observó una elevación de la urea plasmática en los pacientes sometidos al tratamiento combinado, si bien este parámetro se normalizó tras la suspensión de dicho tratamiento<sup>698</sup>.

Por último, otro ensayo muy reciente ha analizado la eficacia y seguridad de un tratamiento combinado IECA-ARAII en 263 pacientes con diferentes tipos de nefropatía no diabética. Los pacientes fueron tratados con losartán (100 mg/día), trandolapril (3 mg/día) o la combinación de ambos. La variable principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la duplicación de los niveles de creatinina o la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal. A lo largo

del seguimiento, dicha variable principal se produjo en el 11% de los pacientes tratados con la combinación de fármacos, el 23% de los tratados con trandolapril y el 23% de los que recibieron losartán. Otros factores que influyeron en la evolución de la función renal fueron la edad, la función renal al inicio del seguimiento, los cambios en la excreción urinaria de proteínas a lo largo del día, el uso de diuréticos y la respuesta antiproteinúrica frente al trandolapril. Este estudio destaca que el tratamiento combinado IECA-ARAII retarda la progresión de la enfermedad renal no diabética en comparación con la monoterapia<sup>661</sup>.

En definitiva, las evidencias sobre el efecto favorable del bloqueo doble del sistema renina-angiotensina en pacientes con nefropatía parecen más potentes que en ninguna otra entidad (Tabla 65). En todos los casos, se observan reducciones de la proteinuria, independientemente de los fármacos utilizados, tiempo de seguimiento y etiología de la insuficiencia renal.

## PRECAUCIONES CON EL USO DE IECA Y ARA-II

El bloqueo del sistema renina-angiotensina en pacientes con función renal conservada no suele acompañarse de cambios en los niveles plasmáticos de creatinina, si bien la TFG puede verse ligeramente disminuida en un primer momento. En pacientes con insuficiencia renal puede observarse un incremento de dichos niveles plasmáticos de creatinina en las dos primeras semanas de tratamiento. Este incremento comienza, habitualmente, en los primeros días de administración, bien porque los niveles de angiotensina II disminuyen de forma marcada por efecto de un IECA, o bien por el bloqueo del receptor específico

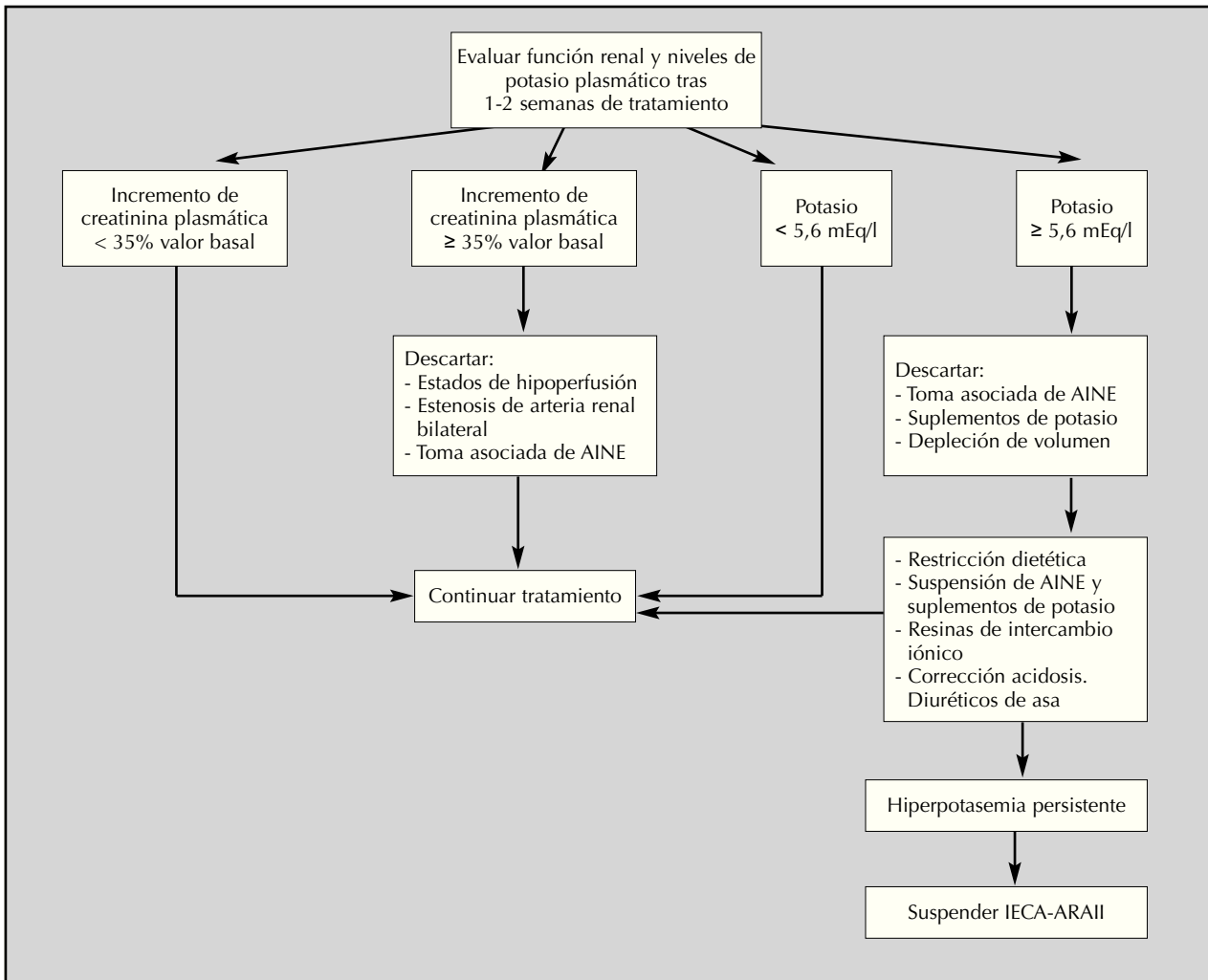


Fig. 26.—Precauciones con el uso de IECA y ARAII.

ejercido por un ARAII. Posteriormente, dicha elevación de la creatinina plasmática suele estabilizarse en 4-8 semanas. Por este motivo es aconsejable evaluar la función renal del paciente tras una semana de tratamiento con IECA o ARAII<sup>699</sup>. Si la creatinina plasmática permanece estable en el primer mes de tratamiento y se consigue el objetivo de control tensional, es improbable que se produzca un deterioro mayor de la función renal. Por el contrario, si la creatinina plasmática continúa aumentando y llega a superar el 30-35% de los valores basales tras 6-8 semanas de tratamiento, es necesario descartar estados de hipoperfusión del paciente, estenosis de arteria renal bilateral o uso de antiinflamatorios no esteroideos<sup>699</sup> (Figura 26). De todos los pacientes incluidos en los estudios IDNT y RENAAL, sólo cuatro presentaron elevaciones de los niveles plasmáticos de creatinina

superiores al 50%<sup>634,635</sup>.

La incidencia global de hiperpotasemia en pacientes con función renal conservada oscila entre 0,1% y 6%, pero en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada dicha incidencia se sitúa entre el 5% y el 50%<sup>700</sup>. La excreción urinaria de potasio suele mantenerse en niveles próximos a la normalidad en pacientes con insuficiencia renal siempre que la secreción de aldosterona y el flujo distal estén preservados. Dicha excreción de potasio depende de la concentración plasmática de potasio y de la propia aldosterona, que constituye el principal estímulo para la excreción de potasio en el túbulo distal. Junto a esto, una ingesta rica en potasio puede favorecer la hiperpotasemia en pacientes con una excreción urinaria de potasio limitada por la insuficiencia renal.

Tanto los IECA como los ARAII reducen la síntesis

de aldosterona, ejerciendo un efecto negativo sobre la excreción urinaria de potasio. En general, el tratamiento con IECA se acompaña de un incremento en los niveles plasmáticos de potasio inferior a 0,5 mEq/l en pacientes con una función renal relativamente normal<sup>669</sup>. Sin embargo, el uso asociado de antiinflamatorios no esteroideos o de diuréticos ahorradores de potasio puede contribuir a incrementar los niveles plasmáticos de potasio, especialmente en población de edad avanzada<sup>699,701</sup>.

La incidencia de hiperpotasemia ha sido evaluada en varios ensayos clínicos en los que se admi-

nistraron IECA<sup>603,654,655</sup> o ARAII<sup>622,634,635</sup>, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

En conjunto se observa un riesgo bajo de hiperpotasemia (< 3%) al utilizar fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa. Asimismo, el uso combinado de IECA y ARAII ha demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado<sup>695</sup>. En los casos de elevación ligera de los niveles plasmáticos de potasio, la modificación de los hábitos dietéticos o la administración de resinas de intercambio iónico puede normalizar dichos niveles<sup>661</sup> (Figura 26).