



Efecto del tratamiento combinado con IECAs y ARAs sobre la proteinuria y función renal en pacientes con glomerulonefritis crónica

J. Luño

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Varios estudios clínicos han demostrado una correlación entre el grado de proteinuria y la progresiva pérdida de función renal y en base a estos estudios se puede considerar que la proteinuria es el factor de progresión más potente en la enfermedad renal crónica, y es un factor de progresión más importante incluso que la hipertensión arterial, como hemos podido observar en datos obtenidos en nuestra clínica en 613 pacientes con diversas nefropatías seguidos en nuestra consulta durante 2 años, en los cuales la supervivencia renal actuarial (diálisis o fallecimiento) desciende muy significativamente cuando la proteinuria es severa, superior a 2 g/día y aunque los enfermos hipertensos también tienen una supervivencia renal menor que los normotensos, la supervivencia renal, es mucho peor en los enfermos proteinúricos independientemente del efecto negativo de la HTA.

Assumiendo que la proteinuria es el factor de riesgo independiente más importante en la progresión de la insuficiencia renal (IR), es de suponer que cualquier intervención que consiga disminuir la proteinuria debería frenar esta evolución. En los últimos años se han llevado a cabo estudios clínicos de intervención terapéutica utilizando fármacos antihipertensivos bloqueantes del SRA, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) que reducen la presión capilar glomerular y bloquean los efectos tisulares proliferativos de la angiotensina II (AII), lo que condiciona un efecto antiproteinúrico y protector renal añadido a la propia acción antihipertensiva. Estos estudios han permitido observar una

menor progresión a la IR en el grupo tratado con IECA.

Y así, un reciente meta-análisis publicado en septiembre de este año 2001, recoge los 11 estudios controlados y randomizados que comparan el efecto de IECA frente a otros antihipertensivos no bloqueantes del SRA sobre la proteinuria y progresión a la IR en pacientes con nefropatías no diabéticas (incluye 1.860 pacientes). En este meta-análisis se concluye que los regímenes antihipertensivos que incluyen IECA son más eficaces en reducir la progresión a la IR en los pacientes con nefropatía no diabética. Además este beneficio que se observa tanto para la supervivencia renal sin IR terminal, como para la supervivencia sin doblar la creatinina, se asocia a un mayor efecto antiproteinúrico, pero no depende únicamente ni del efecto antihipertensivo ni del efecto antiproteinúrico en exclusiva, ya que se observa una vez corregido el efecto sobre la PA y también en enfermos sin proteinuria.

Este meta-análisis incluía el estudio prospectivo randomizado del grupo italiano de estudios epidemiológicos en nefrología (GISEN) que valora el efecto del IECA ramipril frente a placebo sobre la progresión de la insuficiencia renal en 352 pacientes con nefropatías proteinúricas primarias. En este estudio se concluye que en los pacientes con proteinuria superior a 3 g al día tratados con ramipril se reduce la proteinuria y se frena la disminución del filtrado glomerular, que se relaciona significativamente con el decremento de la proteinuria, pero no con la disminución de la presión arterial sistémica.

Este efecto antiproteinúrico y protector renal, también se ha objetivado con el empleo de antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), que en los estudios clínicos preliminares realizados han demostrado ser tan efectivos como los IECA tanto en el control de la PA como en su efecto antiproteinúrico.

Correspondencia: J. Luño Fernández

Servicio de Nefrología

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dr. Esquerdo, 46

28027 Madrid

E-mail: joseluno@terra.es

Un hecho importante a destacar es la falta de relación entre la dosis antihipertensiva y antiproteínica tanto de los IECA como de los ARA. En un estudio en que se trataron con el IECA lisinopril, titulado a dosis crecientes, durante 4 semanas, pacientes con nefropatía IgA y proteinuria se puede observar que para el mismo efecto sobre la PA dosis crecientes de lisinopril son capaces de obtener una mayor respuesta antiproteínica. Este mismo efecto antiproteínico, dosis dependiente ha sido observado con los ARA. Si consideramos que el efecto antiproteínico de los bloqueantes del SRA es un efecto terapéutico positivo para frenar la progresión a la IR, para lograr maximizar este efecto posiblemente no sea suficiente el empleo de dosis clásicamente consideradas como antihipertensivas y haya que incrementar la dosis hasta la obtención del mayor efecto sobre la proteinuria.

En la búsqueda de nuevas alternativas, podría ser útil la asociación de los IECA a los ARA que producirá un bloqueo completo del SRA actuando en dos puntos diferentes por su mecanismo de acción. Los IECA inhiben la ECA lo que previene la conversión de angiotensina I (AI) en angiotensina II (AII), pero además estos fármacos inhiben la degradación de la bradiquinina y aumentan los niveles de ésta, que también es un potente vasodilatador. El bloqueo del SRA no es completo, ya que los niveles de AII vuelven a los niveles basales en los tratamientos crónicos y ello es debido a que existen otras vías no dependientes de la ECA capaces de generar AII. Sin embargo, los ARA no tienen efecto de bloqueo enzimático son antagonistas competitivos del receptor AT-1 de la AII y bloquean completamente la acción de la AII mediada por el receptor AT-1, sin modificar los niveles de bradiquinina y además favorecen la unión de la AII a los receptores AT-2, que parecen tener un efecto contrario a los AT-1, vasodilatador y antiproliferativo. Un reciente estudio que muestra en un pequeño número de pacientes con nefropatía mesangial IgA, un efecto aditivo del ARA losartan asociado a diferentes IECA sobre la proteinuria, independientemente del control sobre la PA, apoya esta hipótesis.

Nosotros hemos analizado el efecto de la combinación de IECA y ARA sobre la proteinuria y función renal en un estudio con 50 enfermos con nefropatías primarias, no diabéticos ni con otra enfermedad sistémica. Todos tenían proteinuria superior a 2 g/día y función renal conservada, Aclaramiento de Creatinina superior a 50 ml/min.

Los pacientes fueron randomizados a:

- Candesartan titulado de 8 a 32 mg/día.

- Lisinopril: de 10 a 40 mg/día.

- Candesartan de 4 a 16 mg + Lisinopril de 5 a 20 mg/día.

El objetivo de PA era < 125/75 mm de Hg y de proteinuria < 500 mg/día.

Los datos preliminares obtenidos a las 24 semanas de tratamiento en 35 pacientes: 13 con candesartan, 11 con lisinopril y 11 con la combinación de ambos, demuestran un mayor efecto antiproteínico de la combinación; 69% de reducción de la proteinuria frente a 51% con candesartan y 47% con lisinopril. $P = 0,03$. Para un mismo efecto sobre la PA: $116 \pm 6,4/76 \pm 4$ mm de Hg con candesartan; $114 \pm 8,7/70 \pm 4,9$ con lisinopril y $117 \pm 11/71 \pm 8,3$ con la combinación de lisinopril y candesartan y sin variaciones en la función renal en ninguno de los grupos.

BIBLIOGRAFÍA

- Brenner BM, Meyer TW, Hostetler TH: Dietary protein and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive sclerosis in agins, renal ablation and intrinsic renal disease. *New Engl J Med* 307: 658-659, 1982.
- Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 77: 1993-2000, 1986.
- Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 49: 578-596, 1996.
- Giavras I, Lav J, Levey AS: For the Angiotensin Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Group. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of non diabetic renal disease: a Meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 127: 337-345, 1997.
- Maschio G, Alberti D, Janin A, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Porticelli C, Ritz E, Zuchelli P and the AIPRI Study Group: Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 1334: 399: 345, 1996.
- Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN): Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk to terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *The Lancet* 349: 1857-1863, 1997.
- Klahr S, Levey AS, Beck G, J Gaggiola AW, Hunsicker L, JW Kusek G, Striker A: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *New Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
- García de Vinuesa S, Luño J, Gómez FJ, Ridao N, Sánchez M, Dall Ánese C, Valderrábano F: Impact of strict blood pressure control on proteinuria in renal patients treated with different antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* (en prensa).
- Gansevoort RT, de Zeeuw D, De Jong PE: Is the proteinuric effect of ACE inhibitor mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int.* 45: 861-867, 1994.
- Ruggenti P, Perna A, Benini R, Remuzzi A: For the Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN): Effects of dihidropiridina calcium channer blockers, angiotens-conver-

EFFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON IECAs Y ARAs SOBRE LA PROTEINURIA...

ting enzyme inhibition and blood pressure control on chronic non-diabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol* 9: 2096-2101, 1998.

Russo D, Pisano A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R: Additive antiproteinuric effects of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 33: 851-856, 1999.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Ruggenenti P, Remuzzi G, Levey AS, AIPRD Study Group: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progression of Renal Disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 60 (3): 1131-1140, 2001.