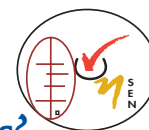


¿Las dosis óptimas para reducir la proteinuria de benazepril y losartán son más nefroprotectoras que la dosis convencional en nefropatías proteinúricas no diabéticas?



F. F. Hou, D. Xie, X. Zhang, P. Y. Chen, W. R. Zhang, M. Liang, Z. J. Guo, J. P. Jiang

Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1889-98

Análisis crítico: G. Fernández Juárez¹ y V. Barrio²

¹Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alorcón. ²Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico aleatorizado, controlado (grupo control con tratamiento convencional), abierto aunque con objetivos enmascarados. La mediana de seguimiento fue 3,7 años (rango 2-4,5 años).

Ética y registro: Protocolo aprobado por el Comité de Ética del hospital de Nanfang. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado al ser incluidos en el ensayo. No consta número de registro ni potencial conflicto de intereses.

Asignación: La aleatorización se realizó en 4 grupos con una lista de números aleatorios generada por un programa informático, en bloques de 8.

Enmascaramiento: Estudio abierto: se conocía el grupo y las dosis asignadas. Los investigadores desconocían los objetivos del estudio.

Ámbito: Estudio realizado en un único Hospital Nanfang en China.

Pacientes: Se incluyeron 360 pacientes con Cr 1,5-5 mg/dl (eGFR x MDRD4 20-70 ml/min/1,73 m²) de etiología no diabética, con variación < 30% en 3 meses y proteinuria persistente (> 1 g/día durante > 3 meses). No debían haber tomado IECAs o ARAs en las últimas 6 semanas. Recibieron consejo dietético: Ingesta de sodio de 5 a 7 g/día, de proteínas 0,5-0,7 g/kg/día, restricción de potasio.

Intervención: Grupo 1: benazepril (n = 83) dosis convencionales 10 mg/día. Grupo 2: benazepril (n = 84) dosis óptimas antiproteinúricas. Grupo 3: losartán (n = 88) dosis convencional 50 mg. Grupo 4: losartán (n = 84) dosis óptimas antiproteinúricas.

Fase pretiltación: Recibieron tratamiento con benazepril 10 mg/día (grupos 1 y 2) o losartán 50 mg/día (grupos 3 y 4) para conseguir control tensional ≤ 130/80 mmHg y descartar aumento de Cr > 30% o K > 5,6 mmol/l.

Fase titulación: Los pacientes del grupo 1 y 3 mantuvieron la dosis inicial. Los de grupo 2 (10-20-30-40 mg/día) y 4 (50-100-150-200 mg/día) titularon dosis mensualmente. Se consideró dosis óptima cuando la proteinuria descendió > 10% respecto a escalón previo (confirmado).

Variables de resultado: *Principal (combinada):* doblar la concentración de creatinina sérica, enfermedad renal terminal o muerte. *Secundarias:* cambios en la proteinuria y en la progresión de la enfermedad renal (eGFR x MDRD4).

Tamaño muestral: Se estimó necesario incluir a 70 pacientes en cada grupo, considerando una probabilidad de alcanzar el objetivo primario del 30% tanto para el grupo tratado con benazepril como losartán, con una reducción del 10% cuando se emplean dosis óptimas, con valor de alfa bilateral de 0,05% y potencia del 80%.

Promoción: Ensayo financiado con tres becas de instituciones públicas.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No hubo diferencias significativas entre los grupos en las características iniciales demográficas (edad media 51,9 años ± 13,4, 63% varones), ponderales (IMC 22,8 kg/m²), etiología de ERC (GNC 63%, HTA 24%, NCTI 8%, ADPKD 4%), función renal (cr 2,8 ± 1 mg/dl, eGFR 30,6 ml/min/1,73 m²), proteinuria (mediana 1,8, Q₁-Q₃ 1,7-2,3 g/24 h), hemoglobina (10,6 g/dl), TAS (150,2 ± 25,7 mmHg), TAD (86,2 ± 15,0 mmHg).

	Grupo 1 Benazepril convencional (n = 83)	Grupo 2 Benazepril óptimo (n = 84)	Grupo 3 Losartán convencional (n = 88)	Grupo 4 Losartán óptimo (n = 84)
Variable Principal (doblar creatinina, alcanzar ERC 5 o muerte) (%)	26/83 (31,3%)	15/84 (17,9%)	26/88 (29,5%)	13/84 (15,5%)
RAR (%) (IC 95%)	13,5 (0,6% a 26,4%)		14,1 (1,8% a 26,3%)	
RRR (%) (IC 95%)	43% (0% a 67%)		48% (5 a 71)	
NNT (IC 95%)	8 (4 a 179%)		8 (4 a 56)	
Descenso de proteinuria (%)	4 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Grupo 1 Benazepril convencional	37	35	36	38
Grupo 2 Benazepril óptimo	51	50	53	50
Grupo 3 Losartán convencional	36	36	39	41
Grupo 4 Losartán óptimo	52	51	52	53

El descenso medio de la proteinuria fue significativamente mayor en los grupos tratados con dosis óptima (grupo 2 y 4), p < 0,05 comparando con grupos 1 y 3, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias entre benazepril y losartán a dosis convencionales ni óptimas. El uso de dosis óptima en comparación con la dosis convencional redujo la pérdida de filtrado glomerular un 60% en la rama benazepril y 55% en la rama losartán.

Efectos Secundarios

La tos fue más frecuente en los grupos tratados con benazepril aunque no se relacionó con las dosis. No hubo diferencias en los eventos cardiovasculares. La hiperkalemia ocurrió en 8 (4,4%) pacientes tratados con benazepril (3 con dosis convencional y 5 con dosis óptimas) y 8 (4,4%) con losartán (3 con dosis convencional y 5 con dosis óptimas), 10 pacientes abandonaron el estudio por este motivo y en 6 se corrigió con medidas dietéticas, tratamiento diurético o ajuste de equilibrio ácido-base. No hubo diferencia en la hemoglobina media ni en la necesidad de utilizar eritropoyetina recombinante o las dosis requeridas.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas, el uso de dosis óptimas antiproteinúricas de benazepril y losartán se asocia a una mejor evolución renal cuando se compara con dosis convencionales de estos fármacos. Los efectos nefroprotectores de estos dos fármacos fueron similares en esta población.

CLASIFICACIÓN

Nefrología clínica. Nefropatía proteinúrica no diabética. Proteinuria. Bloqueo sistema renina angiotensina aldosterona. IECAs, ARAs. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Ensayo clínico bien diseñado para responder a las preguntas que se plantean. Cumple criterios de calidad: cálculo correcto del tamaño muestral, asignación aleatoria, escaso número de pérdidas de seguimiento (5%), análisis por intención de tratar, aunque el estudio no fue enmascarado durante el seguimiento, solo para el análisis estadístico. En el ensayo se incluyó una fase pretitulación para detectar posibles efectos adversos de los fármacos y así disminuir las pérdidas.

Los resultados obtenidos son clínicamente muy relevantes (utilizar una dosis óptima consigue reducir el riesgo de progresión renal casi un 50%). Aunque presenta unos intervalos de confianza amplios, el límite inferior tanto de IECAs y ARAs ya supone un beneficio importante. Además, como ya se había observado en otros estudios, el estudio no encuentra diferencia en el efecto renoprotector de IECAs y ARAs para este grupo de pacientes¹.

Desde hace tiempo, se ha considerado a la proteinuria como una variable intermedia de la evolución de enfermedad crónica de las nefropatías proteinúricas. Así, en los pacientes en los que las medidas implementadas consiguen disminuir la proteinuria se conseguirá enlentecer la progresión de la enfermedad renal, siendo el beneficio mayor cuanto mayor sea el descenso en la excreción urinaria de proteínas². Por otro lado, ya se había observado que el efecto antiproteinúrico y por tanto nefroprotector de los IECAs y ARAs es dosis dependiente³, aunque no se había establecido cuál era la dosis óptima en cada caso.

Este es el primer ensayo en el que se determina que más allá de la indicación de iniciar tratamiento con bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la dosis debe adecuar-

se individualmente, siendo la proteinuria una variable intermedia válida y muy precoz.

En este estudio se han comparado dosis convencionales (benazepril 10 mg/día, losartán 50 mg/día) frente a dosis más elevadas (benazepril dosis media $20,8 \pm 7,4$ mg/día y losartán $118 \pm 42,6$ mg/día), aunque tampoco muy superiores a las habituales. Cabría preguntarse si dosis aún más elevadas, aunque no tengan mayor efecto antiproteinúrico, sí pudieran tener un mayor efecto nefroprotector o si la adición de otros fármacos bloqueantes del SRAA aportaría un efecto antiproteinúrico adicional cuando previamente se ha optimizado la dosis a emplear. Finalmente, señalar que la resistencia al efecto antiproteinúrico fue < 8% para benazepril y losartán en este estudio.

REFERENCIAS

1. Barnett A, Bain S, Bouter P y cols. Angiotensin receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
2. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH y cols. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lesson from RENNAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20.
3. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J y cols. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Los pacientes con nefropatías proteinúricas no diabéticas deben recibir tratamiento con IECAs o ARAs a la dosis con la que se consiga mayor reducción de proteinuria.