

Irbesartan y enfermedad renal crónica avanzada de causa no diabética. Estudio comparativo con IECAS

F. Coronel, S. Cigarrán*, M. García-Mena, J. A. Herrero, N. Calvo y I. Pérez-Flores

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. *Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. CHUVI. Vigo.

Nefrología 2008; 28 (1) 56-60

RESUMEN

Los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (IECAs) han demostrado un efecto antihipertensivo, renoprotector y antiproteínurico en pacientes con nefropatía diabética y no diabética, aunque deben administrarse con precaución en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) muestran un perfil similar a los IECAs en la nefropatía diabética con buena tolerancia clínica, pero existen pocos estudios sobre su efecto en la ERCA de etiología no diabética. **Objetivo:** Estudiar la acción del Irbesartan (ARA II) sobre la TA, proteinuria y evolución de la función renal en pacientes con ERCA de etiología no diabética y comparar sus efectos con pacientes de las mismas características tratados con IECAs. **Pacientes y métodos:** Estudio longitudinal, prospectivo, no aleatorizado, con 43 pacientes no diabéticos en situación de ERCA estadio IV de NKF-DOQI (CLCR < 30 ml/min). Grupo I (G I): 21 pacientes (63 ± 17 años; CLCR 22,1 ± 8 ml/min) con Irbesartan en monodosis de 150-300 mg/día. Grupo II (G II): 22 pacientes (65 ± 13 años; CLCR 22,3 ± 7 ml/min) con IECAs. Se compara la evolución de la TA, función renal, proteinuria (en pacientes con proteinuria > 0,5 g/día), potasio y ácido úrico en 12 meses. **Resultados:** En el 57% de los pacientes en el G I y el 39% del G II se obtuvo un buen control de la TA a los 12 meses. La TA sistólica se redujo de 154/85 a 138/77 en el G I y de 146/85 a 133/77 en el G II, con un descenso de la tensión arterial media del 10,7% en G I y 8,5% en el G II (NS). La presión de pulso descendió un 7,2% con Irbesartan y un 8,3% con IECAs (NS). La disminución de la función renal fue igual en los dos grupos (Irbesartan 0,23 vs 0,21 ml/min/mes con IECAs). El efecto antiproteínurico fue mayor con Irbesartan (2,1 a 1,3 g/día) que con IECAs (1,35 a 1,33 g/día), siendo significativa la reducción porcentual entre los dos grupos (p = 0,041). Los niveles de K sérico no se modificaron con Irbesartan y aumentaron un 10% con IECAs (p < 0,001). Se observó un descenso del ácido úrico del 17% en los pacientes con Irbesartan, mientras que con IECAs se apreció un incremento del 4% (p < 0,001). **Conclusiones:** El empleo de Irbesartan en pacientes no diabéticos con ERCA muestra un control de la TA similar al obtenido con IECAs, así como una acción semejante sobre la progresión de la función renal. En estos pacientes Irbesartan

produce una mayor reducción de la proteinuria que los IECAs, sin incremento del potasio sérico y con un efecto favorable sobre los niveles de ácido úrico.

Palabras clave: Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina. Antagonistas de receptores de angiotensina. Irbesartan. Enfermedad renal crónica avanzada. Proteinuria. Hipertensión arterial.

SUMMARY

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) have proved an antihypertensive and renoprotective effect with reduction of proteinuria in diabetic and non diabetic nephropathy, but not exempt of side effects in advanced chronic kidney disease (ACKD) patients. Angiotensin receptor blockers (ARB) have emerged as antiproteinuric, renoprotective and cardioprotective therapy. Only a few reports have been published studying ARB effects on non-diabetic ACKD patients. Our aim is to study Irbesartan (ARB) on non-diabetic ACKD patients and compare its effects with ACEI. Patients and methods: Forty three non-diabetic patients at ACKD stage IV NKF-DOQI (CrCl < 30 ml/min) were enrolled in a prospective study. Group I: 21 received Irbesartan monodose 150-300 mg/day (63 ± 17 y/o, 12F, 9M, CrCl 22.1 ± 8 ml/m.), Group II: 22 received ACEI (65 ± 13 y/o, 8F, 14M, CrCl 22.3 ± 7 ml/m). Parameters studied: blood pressure (BP), pulse pressure (PP), renal function (CrCl), proteinuria (in patients with proteinuria ≥ 0.5 g/d), serum K+ and serum uric acid, at month 0, 3, 6, 9 & 12. Results: At 12 months, BP was controlled in 57% of Group I vs 39% of Group II. Mean systolic BP was decreased from 154/85 to 138/77 in G I, and from 146/85 to 133/77 in GII, with a decrease in 10.7% of mean BP in G I and 8.5% in GII (NS). Irbesartan reduced PP in 7.2% vs 8.3% with ACEI (NS). CrCl reduction with Irbesartan was 0.23 vs 0.21 ml/min/month with ACEI (NS). The anti-proteinuric effect was higher with Irbesartan (from 2.1 to 1.3 g/day) vs. ACEI (from 1.35 to 1.33 gr /day), being statistically significant the reduction percentage between the two groups (p = 0.041). Serum K+ level do not change in Irbesartan group and increased 10% in ACEI group (p < 0.001). Uric acid was decreased by Irbesartan in 17% and increased in 4% by ACEI (p < 0.001). Conclusions: Irbesartan in non-diabetics patients with advanced chronic renal disease, compared with ACEI showed similar blood pressure control and similar effect on chronic kidney disease progression, with higher anti-proteinuric effect. On the other side, Irbesartan showed a reduction of serum uric acid, and did not increase serum K+ levels.

Key words: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Angiotensin receptor blockers. Irbesartan. Chronic kidney disease. Proteinuria. Hypertension.

Correspondencia: Francisco Coronel
fcoronel.hcsc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica se acompaña en la mayoría de los casos de hipertensión arterial (HTA) y es un importante factor de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Diversos fármacos pueden emplearse en su control y algunos han demostrado la posibilidad de disminuir o enlentecer la progresión del fallo renal y/o de la proteinuria. Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) se han utilizado con éxito en la HTA de pacientes con nefropatía de etiología diabética y no diabética, reduciendo la proteinuria y con un efecto favorable sobre la progresión de la insuficiencia renal¹⁻⁵. Se ha descrito algunos efectos secundarios con estos fármacos, entre los cuales la tos persistente es uno de los más frecuentes, y un problema añadido en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada estadio 4 (ERCA 4)⁶, es que los IECAs pueden contribuir al empeoramiento de la función renal expresada por un incremento de la creatinina sérica hasta un 30-35% y producir hiperpotasemia^{7,8}. También los fármacos bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II) han demostrado su efecto sobre la proteinuria y progresión de la función renal en pacientes con nefropatía diabética⁹⁻¹² y con menores efectos adversos que los IECAs, pero existen muy pocos ensayos sobre su eficacia en la hipertensión, proteinuria, y progresión de la función renal de los pacientes con nefropatía no diabética^{13,14} o con ERCA establecida de causa no diabética^{15,16}.

El irbesartan es un fármaco de la familia de los ARA II que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la HTA, incluso en pacientes con ERCA o en diálisis^{15,17}. Es un fármaco que se absorbe rápidamente tras la administración oral, excretándose principalmente por vía hepática (78%) y en menor cantidad por vía renal (22%) con una vida media de 11 a 15 h¹⁸, no siendo necesario ajustar dosis en la ERCA¹⁹. Irbesartan ha mostrado efectos antiproteinúrico y de enlentecimiento de la progresión de la nefropatía diabética^{9,11}.

En este trabajo realizamos un estudio de los efectos del tratamiento con irbesartan en pacientes con ERCA no diabéticos, analizando la eficacia antihipertensiva, acción sobre la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal, y efectos sobre algunos parámetros bioquímicos, comparándolos con el tratamiento con IECAs en el mismo tipo de pacientes y con el mismo grado de afectación renal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

En el estudio longitudinal, no aleatorizado, se incluyeron 43 pacientes con ERCA de causa no diabética, en estadio IV de NKF-DOQI (aclaramiento de creatinina (CLCR) < de 30 ml/min), de forma prospectiva durante un año. Se trataron con irbesartan 21 pacientes (grupo I), a dosis iniciales de 150 mg una vez al día, aumentando a 300 mg también en monodosis cuando fue preciso para mejorar control de TA. En los pacientes que a dosis plenas de irbesartan (300 mg/día) no se conseguía el control de tensión arterial adecuado, se añadieron otros fármacos no ARA II y no IECAs. La edad media era de 63¹⁷ años, 12 mujeres y 9 hombres, con CLCR medio al comienzo del tratamiento de 22,1 (8,0) ml/min. El grupo II lo

constituyen 22 pacientes que fueron tratados con IECAs (enalapril en 9, captopril en 7, perindopril en 6), comenzando con dosis diarias de 5 mg, 50 mg, y 2 mg respectivamente, e incrementando a dosis máximas de 20 mg, 100 mg, y 4 mg de enalapril, captopril y perindopril. En los pacientes que a esas dosis no se obtenía un control adecuado de la TA, se añadieron otros fármacos no IECAs, no ARA II. La edad media de los pacientes del grupo II era de 65¹³ años, 8 mujeres y 14 hombres, con CLCR inicial de 22,3 (7,0) ml/min. Los datos epidemiológicos basales de ambos grupos se muestran en la tabla I, sin diferencias estadísticas entre los dos grupos. No se incluyeron en ninguno de los dos grupos pacientes en tratamiento con diálisis, ni con sospecha de estenosis de arteria renal. Las causas de enfermedad renal en ambos grupos se muestran en la tabla II.

En ninguno de los grupos los pacientes habían recibido previamente medicación antihipertensiva con IECA o ARA II, ni tampoco medicación con resinas de intercambio iónico, o anti-inflamatorios no esteroideos durante el estudio. Un paciente en cada grupo tomaba alopurinol previamente al comienzo del estudio y continuó con la medicación. Tres pacientes (14%) en el grupo I y cuatro (18%) en el grupo II recibieron diuréticos, y el 14% en el GI y 13,6% en el GII recibieron calcio-antagonistas dihidropiridínicos como medicación antihipertensiva añadida a lo largo del estudio.

Métodos

En el diseño del estudio no se incluyó la aleatorización ni se calculó el tamaño muestral debido a que en la consulta externa acude un número reducido de pacientes de las características requeridas, lo que consideramos unas limitaciones del estudio y por tanto con sesgo observador dependiente, realizándose la práctica clínica diaria de aplicación de las guías clínicas.

Se realizó un seguimiento a un año con un control basal que incluía exploración física, con toma de TA arterial por la mañana en posición sentada, medida de presión de pulso, y estudio analítico. Durante el primer mes se realizaron controles quincenales de tensión arterial y ajuste de la medicación an-

Tabla I. Estadísticos Descriptivos Basales en ambos grupos

	Grupo I (ARA II)		Grupo II (IECA)	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
Edad (años)	63,57	17,04	65,09	13,66
Peso (kg)	61,57	9,70	68,45	7,20
Hematocrito	36,84	5,40	37,00	3,28
Hb (g/dl)	12,57	1,87	12,52	1,14
Creatinina sérica mg%	2,99	1,33	3,35	1,46
CLCr (ml/min)	22,11	7,73	22,34	7,14
Potasio (meqv/L)	4,52	,72	4,50	,50
TAS (mmHg)	153,76	28,04	145,68	11,26
TAD (mmHg)	85,24	18,27	85,23	8,38
TAM (mmHg)	108,08	19,99	105,28	8,77
Presión pulso (mmHg)	68,52	19,55	60,45	7,39
Proteinuria (g/24 h)	1,51	1,50	,95	,98

Tabla II. Causas Enfermedad Renal en ambos Grupos

	Grupo I		Grupo II	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
PQR ^a	2	9,5	3	13,6
NAE	9	42,9	9	40,9
NTI	3	14,3	6	27,3
GNC	6	28,6	4	18,2
No Filiada	1	4,8	0	,0
	21	100,0	22	100,0

^aPQR: Poliquistosis Renal; NAE: nefroangioesclerosis; NTI: Nefropatía tubulointersticial; GNC: glomerulonefritis crónica.

tihipertensiva. En los meses 3, 6, 9 y 12 se repitió el mismo esquema que en la visita basal. El incremento de dosis de irbesartan o IECAs a las dosis máximas marcadas se basó en la obtención de tensión arterial sistólica ≤ 140 mmHg y diastólica < 90 mmHg. Las determinaciones analíticas incluyeron creatinina, ácido úrico y potasio séricos, y creatinina y proteinuria en orina de 24 horas (solo se hizo seguimiento de la proteinuria en los pacientes con $\geq 0,5$ g/día en el control basal). Se calculó el ritmo de progresión de la insuficiencia renal en ml/min/mes de CLCR en ambos grupos. La tolerabilidad del tratamiento se comprobó con la aparición de reacciones adversas o alteraciones analíticas en cada visita.

El estudio estadístico se realizó con SPSS 11.5 (Chicago, Ill). Se comparan los resultados de la evaluación basal con los obtenidos a los 12 meses de seguimiento, con *t*-Student, Chi-cuadrado y test de Mann-Whitney según fue adecuado. La hipótesis nula fue rechazada cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos los pacientes completan los 12 meses de tratamiento, sin que ninguno de los pacientes sea incluido en diálisis en el periodo de estudio. A los 12 meses de seguimiento, la TA se controló en el 57% de pacientes del grupo I solo con la administración de irbesartan frente al 39% de pacientes del grupo II solo tratado con IECAs, sin embargo el objetivo de control de tensión arterial establecido al comienzo del estudio se alcanzó en los dos grupos sin diferencias significativas tanto en la TAS, TAD y tensión arterial media (TAM), como se muestra en la figura 1. A los 12 meses con Irbesartan la tensión arterial sistólica media se reduce de 154 a 138 mm de Hg y la diastólica de 138 a 77 mm de Hg. Con IECAs se observa una disminución de la TAS de 146 a 133 mm de HG y de la TAD de diastólica de 85 a 77 mm de Hg. La TAM se reduce un 10,7% con irbesartan y un 8,5% con IECAs. La presión de pulso desciende igualmente en el grupo de irbesartan y en el tratado con IECAs sin diferencia entre ambos (7,2% vs 8,3%). En la figura 2 se muestra el comportamiento de los niveles séricos de K que no se modifican desde sus valores basales en el grupo I, con un incremento de un 10% en el grupo II ($p < 0,001$). El AC. Úrico aumenta un 4% respecto a sus valores basales en el grupo tratado con IECAs, mientras que se reduce en un 17% en los pacientes incluidos en tratamiento con irbesartan ($p < 0,001$) (fig. 2). No se observaron diferencias en

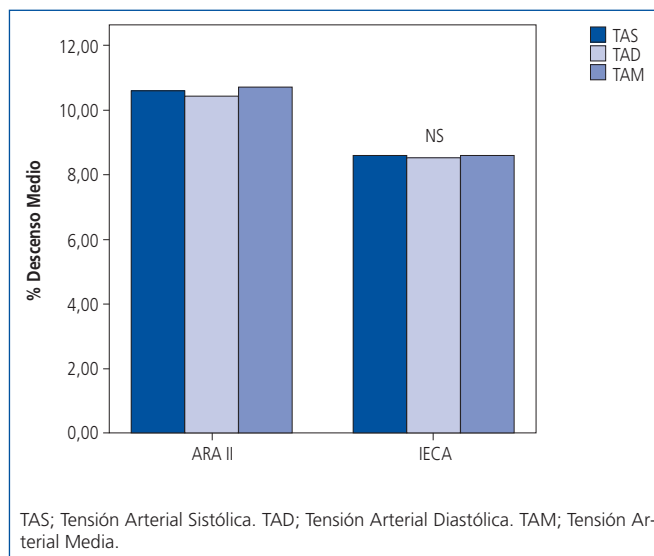


Figura 1. Descenso medio de la presión sanguínea con ambos grupos de medicación Irbesartan (ARA II) e IECAs. NS: No significativo. TAS: Tensión Arterial Sistólica. TAD: Tensión Arterial Diastólica. TAM: Tensión Arterial Media.

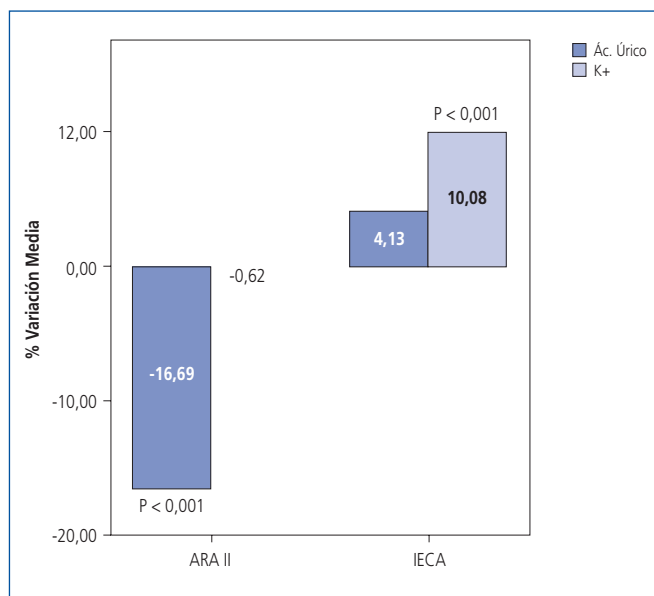


Figura 2. Variación porcentual de K⁺ y ácido úrico sérico a los 12 meses de tratamiento comparando Irbesartan (ARA II) con IECAs.

la reducción de la función renal, progresando la insuficiencia renal por igual en los dos grupos. El descenso del CLCR a lo largo del estudio fue de 0,23 ml/min/mes en el grupo I y 0,21 ml/min/mes en el grupo II (NS).

La excreción media de proteínas en 24 h desciende a los 12 meses en los pacientes tratados con irbesartan de 2,1 g/día a 1,3 gr/día, con diferencia significativa respecto al grupo de IECAs donde apenas se reduce la proteinuria 1,35 g/día a 1,33 g/día ($p = 0,041$).

El tratamiento con irbesartan y con IECAs ha sido bien tolerado por los pacientes, sin que ningún paciente tuviera que ser retirado del estudio por reacciones adversas, alteraciones

bioquímicas importantes o alcanzar valores de CLCR que hicieran preciso su inclusión en diálisis. Los incrementos moderados en los niveles de K sérico en alguna de las analíticas de los controles periódicos no obligo al abandono del estudio en ningún paciente. En un paciente del grupo II que meses antes había sido tratado con captopril y al que se le suspendió el fármaco por tos persistente, la tos continuo tras la retirada de la medicación y al comenzar el estudio fue incluido en el grupo de enalapril, con persistencia de la tos, sin que se pudiera valorar su relación con la toma del IECA. Dos pacientes más del grupo II presentaron tos no intensa y prefirieron continuar con el tratamiento. TAS inferiores a 100 mm de Hg se objetivaron en alguna toma en 2 pacientes del grupo I y en 1 del grupo II sin repercusión clínica que obligase a suspender los fármacos en estudio.

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios realizados con ARA II en pacientes hipertensos y con afectación renal se han hecho en nefropatía diabética⁹⁻¹². Los resultados sobre el control de la HTA, así como sobre la proteinuria y progresión de la nefropatía han sido tan favorables como los reportados con IECAs en pacientes diabéticos y no diabéticos¹⁻⁵. En nuestro trabajo se demuestra la eficacia antihipertensiva de un ARA II de vida media larga como el irbesartan en pacientes no diabéticos con hipertensión leve-moderada y enfermedad renal crónica avanzada seguidos en una consulta específica, con resultados similares a los obtenidos con IECAs en pacientes con iguales características y con mayor efecto sobre los niveles séricos de ácido úrico, potasio y proteinuria que estos. En un uno de los pocos estudios publicados donde de incluye un subgrupo de pacientes con ERCA de etiología no diabética tratados con irbesartan y seguidos durante 3 meses, se obtienen resultados similares a los nuestros respecto a control tensional y descenso de la proteinuria, incluso en monoterapia¹⁵.

El nuestro es un estudio realizado en un solo centro con pacientes procedentes de la consulta de enfermedad crónica avanzada, con la dificultad que supone el reclutamiento de pacientes con ERCA próximos a su inclusión en técnicas de diálisis y que puedan ser seguidos un periodo largo para ver la eficacia del tratamiento antihipertensivo, y de ahí las limitaciones del estudio. A pesar de estas limitaciones, el seguimiento de 12 meses nos ha permitido analizar la evolución de la progresión de la insuficiencia renal y comprobar que no es diferente con el empleo de IECAs o de irbesartan (-0,21 y -0,23 ml/min/mes respectivamente) y similares a las ya publicadas. Tasas de progresión de enfermedad renal de -0,46 ml/min/mes de CLCR se han descrito en pacientes con enfermedad renal crónica no diabética tratados con medicación antihipertensiva estándar²⁰. Esta tasa de progresión se reduce hasta -0,23/ml/min/mes cuando, de forma randomizada, se trata con fármacos como captopril o nifedipino²⁰. Nuestros resultados, parecen indicar que la reducción en la progresión de la insuficiencia renal que se obtiene con IECAs o con un ARA II como el irbesartan se produce también cuando la enfermedad renal se encuentra en grados muy avanzados como es el caso de los pacientes incluidos en este estudio, en los que en los 12 meses de seguimiento ningún paciente preciso

tratamiento con diálisis. Es posible que la falta de diferencia en la progresión de la enfermedad renal en uno y otro grupo este en relación con el pequeño número de pacientes de la muestra.

El irbesartan ha demostrado un efecto antiproteinúrico en nefropatía diabética en estudios amplios como el IRMA⁹ o el IDNT¹¹, de forma similar a otros ARA II como el losartan (estudio RENAAL)¹⁰ o el valsartan (estudio MARVAL)¹². En la nefropatía no diabética, estudios con menor número de pacientes, han demostrado este mismo efecto sobre la proteinuria con losartan^{14,21}. Todos estos estudios incluían pacientes con grados leves de insuficiencia renal y en la mayoría de ellos el beneficio sobre la función renal era independiente del control de tensión arterial^{10,12,14,21}. La mayor respuesta sobre la proteinuria del irbesartan frente a IECAs observada en nuestros pacientes, tiene la peculiaridad de darse en sujetos no diabéticos con ERCA. En un grupo de pacientes de las mismas características, evaluados a tres meses, De Rosa y cols.¹⁵, describen la disminución de la proteinuria con irbesartan respecto a valores basales.

El conocido efecto de elevación de los niveles de potasio sérico en algunos pacientes con fallo renal tratados con IECAs, se ha extendido a los ARA II por la inhibición del sistema renina-angiotensina que se produce con ambas familias de fármacos⁸. Nuestros resultados muestran el diferente comportamiento respecto al potasio sérico empleando IECAs o irbesartan en enfermos con ERCA, observándose un incremento del 10% con los primeros frente a un mantenimiento de los valores de potasio con el ARA II. Bakris y cols.²² han descrito resultados semejantes al comparar Lisinopril (IECA) con valsartan (ARA II) en pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min, relacionando la elevación significativa del potasio producida por el lisinopril con una relativamente menor reducción de la aldosterona plasmática con el ARA II. No sabemos si en nuestros pacientes con mayor afectación de la función renal sería aplicable esta hipótesis. Las dosis de IECAs y ARA II empleadas en nuestros pacientes son dosis habituales, no muy elevadas en razón del grado de su enfermedad renal, pero ya hay trabajos utilizando grandes dosis de candesartan (5 veces más altas que las máximas habituales) en enfermedad renal crónica sin que se modifiquen los valores basales de potasio sérico²³. Otro de los hallazgos de nuestro estudio es la reducción en el tiempo de los niveles séricos de ácido úrico con irbesartan que no se obtienen en el grupo de pacientes tratados con IECAs. Existen varios trabajos que han descrito el descenso del ácido úrico con el empleo de losartan²⁴⁻²⁶. Esta acción del losartan parece ser temporal y en relación con un efecto uricosúrico. En un estudio donde se compara losartan con enalapril en sujetos sanos, el IECA no demuestra efectos en el aclaramiento fraccional de ácido úrico y si lo hace el ARA II²⁴. La comparación del efecto uricosúrico del losartan frente a otros ARA II ofrece resultados controvertidos, y mientras en el trabajo de Wurznner y cols.²⁵ con pacientes hiperuricémicos (comparando losartan con irbesartan) se obtiene un descenso del ácido úrico solo con el primero. en otro estudio²⁶ con pacientes con HTA leve o moderada, el losartan comparado con eprosartan incrementa la excreción urinaria de ácido úrico pero ninguno de los dos ARA II producen cambios en los niveles séricos de ácido

úrico. Nuestro estudio no incluye datos sobre la excreción renal de ácido úrico, que pueda aclarar la causa de la reducción de los niveles séricos con la toma de irbesartan, aunque el seguimiento de los pacientes se ha realizado a más largo plazo que en los estudios mencionados y en pacientes con afectación importante de la función renal.

En conclusión, nuestros resultados, con las correspondientes limitaciones enumeradas, muestran que con una eficacia antihipertensiva similar y un comportamiento semejante en la evolución de la función renal, irbesartan reduce la proteinuria en mayor grado que IECAs, sin elevación del potasio sérico y con una disminución significativa de los valores de ácido úrico en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada de etiología no diabética.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde Rd. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Eng J Med* 329: 1456-62, 1993.
- Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shainfar S, Sica DA, Broadstone V y cols. Renal protective effect of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 45 (Supl.): S150-55, 1994.
- Ihle BU, Whitworth JA, Shainfar S, Cnaan A, Kinkaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 27: 489-95, 1996.
- The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857-63, 1997.
- Jafar TH, Schmid CH, Imda M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group: angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 135: 73-87, 2001.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 289: 2560-72, 2003.
- 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 Eng J Med* 345: 870-78, 2001.
- Bakris GL, Weir MR : Angiotensin-converting enzyme inhibitor –associated elevations in serum creatinine: Is the cause for concern? *Ann Intern Med* 160: 685-693, 2000.
- Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 357: 1601-1608, 2001.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 345: 861-69, 2001.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB y cols. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 345: 851-60, 2001.
- Vibert G, Wheelon NM, for the MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation* 106: 672-78, 2002.
- Plum J, Bunten B, Nemeth R, Grabensee B. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 9: 2223-34, 1998.
- Praga M, Fernández-Andrade C, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora J y cols. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in nondiabetic proteinuric renal disease: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-13, 2003.
- De Rosa ML, De Cristofaro A, Rossi M, Baiano A, Cardace P, Albanese L, Vigorito C. Irbesartan effect on renal function in patients with renal impairment and hypertension: a drug withdrawal study. *J Cardiovasc Pharmacol* 38: 482-89, 2001.
- Sharma AM, Hollander A, Köster J: Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 63: 250-57, 2005.
- Coronel F, Ruiz E, Herrero JA, Martín P, Mateos P, Touchard A y cols. Effect of an angiotensin receptor antagonist (irbesartan) on peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 20 (Supl. 1): S62, 2000.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonist in hypertension. *Kidney Int* 54 (Supl. 68): S107-S111, 1998.
- Gillis JC, Markam A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 54: 885-902, 1997.
- Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C y cols. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 42: 452-58, 1992.
- Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, Shiigai T, Tomino Y, Yamada K y cols. Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Renal Global Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study. *Clin Exp Nephrol* 7: 221-30, 2003.
- Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Jannsen I, Bolton WK, Hebert L y cols. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 58: 2084-92, 2000.
- Weinberg AJ, Zappe DH, Ashton M, Weinberg MS. Safety and tolerability of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease. A pilot study. *Am J Nephrol* 24: 340-45, 2004.
- Hamada T, Hisatome I, Kinugasa Y, Matsubara K, Shimizu H, Tanaka H y cols. Effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Intern Med* 41: 793-97, 2002.
- Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, Burnier M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 19: 1855-60, 2002.
- Puig JG, Torres R, Ruilope LM. AT1 blockers and uric acid metabolism: are there relevant differences? *J Hypertens Supl.* 20: S29-31, 2002.