

# Efecto antiproteinúrico del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en los pacientes obesos. ¿Cuál es la opción terapéutica más eficaz?

E. Morales, A. Huerta, E. Gutiérrez, E. Gutiérrez Solís, J. Segura, M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Nefrología 2009;29(5):421-429.

## RESUMEN

**Introducción:** La obesidad aumenta el riesgo de proteinuria e insuficiencia renal crónica, y acelera la progresión de enfermedades renales. En los pacientes obesos existe un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y de los niveles de aldosterona. Ningún estudio ha comparado la eficacia de las diferentes estrategias antiproteinúricas actualmente disponibles (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARA], antagonistas de la aldosterona) en pacientes obesos con nefropatías proteinúricas. **Métodos:** Es un estudio prospectivo y aleatorizado, realizado en un único centro. Fueron seleccionados doce pacientes obesos (índice de masa corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), con proteinuria  $>0,5 \text{ g/24 h}$ , de nuestras consultas de Nefrología. Los pacientes fueron tratados consecutivamente durante seis semanas y en orden aleatorio con un IECA (lisinopril 20 mg/día), una terapia combinada con IECA más ARA (lisinopril 10 mg/día más candesartán 16 mg/día) y eplerenona (25 mg/día). Se estableció un período de lavado de seis semanas entre los diferentes períodos de tratamiento. El objetivo principal del estudio fue el cambio en la proteinuria de 24 h al final de cada período de tratamiento y el número de pacientes que mostraban una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto al valor basal. **Resultados:** La reducción de la proteinuria obtenida por lisinopril ( $11,3 \pm 34,8\%$ ) no fue estadísticamente significativa con respecto al valor basal, mientras que la reducción con lisinopril y candesartán ( $26,9 \pm 30,6\%$ ) y eplerenona ( $28,4 \pm 31,6\%$ ) mostró una diferencia estadísticamente significativa frente a sus valores basales (comparación intragrupo) y frente al grupo de lisinopril (comparación entre grupos). El número de pacientes que mostraron una reducción mayor al 25% de la proteinuria fue significativamente mayor con eplerenona (67%) y lisinopril + candesartán (67%) que con lisinopril (25%). **Conclusiones:** La monoterapia con antagonistas de la aldosterona (eplerenona) y la terapia de combinación con IECA + ARA fueron más efec-

tivos que los IECA en monoterapia para reducir la proteinuria en pacientes obesos con diferentes tipos de nefropatías crónicas proteinúricas.

**Palabras clave:** Obesos. Bloqueo del SRAA. Proteinuria.

## ABSTRACT

**Background:** Obesity increases the risk of proteinuria and chronic renal insufficiency and hastens the progression of renal diseases. Increased activity of renin-angiotensin-aldosterone system and elevated levels of aldosterone are common in obese patients. No studies have compared the efficacy of the currently available antiproteinuric strategies (ACE inhibitors –ACEI-, angiotensin receptor blockers –ARB-, aldosterone antagonists) in obese patients with proteinuric renal diseases. **Methods:** Single centre, prospective, randomized study. Twelve obese patients (body mass index  $>30 \text{ Kg/m}^2$ ) with proteinuria  $>0.5 \text{ g/24 h}$  were selected from our outpatient renal clinic. Patients were consecutively treated during 6 weeks with an ACEI (lisinopril 20 mg/day), combined therapy ACEI + ARB (lisinopril 10 mg/day + candesartán 16 mg/day) and eplerenone (25 mg/day) in random order. A drug washout period of 6 weeks was established between the different treatment periods. The primary outcome point was the change in 24-h proteinuria at the end of each treatment period and the number of patients showing a proteinuria reduction greater than 25% of baseline. **Results:** The reduction in proteinuria induced by lisinopril ( $11.3 \pm 34.8\%$ ) was not statistically significant with respect to baseline, whereas that of lisinopril plus candesartán ( $26.9 \pm 30.6\%$ ) and eplerenone ( $28.4 \pm 31.6\%$ ) showed a statistically significant difference both with respect to baseline values and to lisinopril group. The number of patients who showed a greater than 25% proteinuria reduction was significantly higher with eplerenone (67%) and lisinopril+candesartán (67%) than with lisinopril (25%). **Conclusions:** Monotherapy with an aldosterone antagonist and combination therapy with ACEI + ARB were more effective than ACEI monotherapy to reduce proteinuria in obese patients with proteinuric renal diseases.

**Key words:** Obese patients. RAAS blockade. Proteinuria.

**Correspondencia:** Enrique Morales Ruiz  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.  
emorales@senefro.org

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una causa reconocida de proteinuria y de daño renal progresivo<sup>1-3</sup>. Estudios recientes muestran que la glomerulopatía asociada a la obesidad es una entidad cada vez más diagnosticada y con una mayor incidencia<sup>3,4</sup>. Asimismo, la obesidad ha demostrado su participación en la progresión de diferentes patologías renales<sup>5-7</sup>. La cuantía de la proteinuria es un importante factor de riesgo en la progresión de la enfermedad renal en sujetos con nefropatías diabéticas y no diabéticas, y cualquier medida terapéutica que permita reducir la cantidad de proteinuria desarrollará una influencia favorable, renoprotectora, sobre la evolución a largo plazo de la función renal<sup>8,9</sup>. Entre estas medidas terapéuticas, el bloqueo del SRAA en sus diferentes modalidades, los IECA, los ARA, la combinación de IECA y ARA, y más recientemente los antagonistas de la aldosterona y de la renina, representan las medidas anti-proteinúricas más eficaces<sup>10-13</sup>. Considerando lo anteriormente expuesto, el papel de la obesidad sobre la evolución de las enfermedades renales y las proporciones epidémicas que la obesidad ha alcanzado en las sociedades desarrolladas, la respuesta de los pacientes obesos con nefropatías proteinúricas a las diferentes estrategias que bloquean el SRAA es un tema de extraordinaria importancia clínica, teniendo en cuenta que la actividad del SRAA está incrementada en la obesidad<sup>14,15</sup>. Estudios recientes sugieren que los pacientes obesos presentan un incremento en la síntesis de aldosterona, lo que podría desempeñar un papel importante en las diferentes complicaciones asociadas a la obesidad, incluyendo el daño renal<sup>16,17</sup>. Estudios experimentales desarrollados en animales obesos han demostrado que el uso de los antagonistas de la aldosterona reduce drásticamente la progresión de las lesiones renales<sup>18</sup>. Estas investigaciones sugieren que los pacientes obesos con nefropatías proteinúricas podrían tener una respuesta anti-proteinúrica más favorable a los antagonistas de la aldosterona que al tradicional bloqueo del SRAA con IECA o ARA. Sin embargo, no existe ningún estudio clínico que haya investigado específicamente esta cuestión. Para intentar demostrar esta hipótesis, diseñamos un estudio prospectivo, aleatorizado, para comparar la eficacia anti-proteinúrica de un IECA (lisinopril), la combinación de un IECA y un ARA (candesartán más lisinopril), y un antagonista de la aldosterona (eplerenona) en pacientes obesos con proteinuria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

El estudio clínico fue aprobado por el comité de ensayos clínicos de nuestro hospital y se solicitó la firma del consentimiento informado a cada paciente antes de su inclusión en el estudio. Los pacientes fueron seleccionados en la consulta de Nefrología de nuestro hospital. Todos los pacientes cumplían los siguientes

criterios: proteinuria superior a 0,5 g/24 h en al menos tres determinaciones consecutivas en un período de seis meses previo al estudio; obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>; y una función renal estable con un filtrado glomerular (FG) >15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se excluyeron los pacientes con rápido deterioro de la función renal, con mal control de la presión arterial media (PAM >100 mmHg), pacientes que requerían más de tres fármacos antihipertensivos, con una situación clínica inestable, y pacientes que recibieran tratamiento con inmunosupresores o AINE. Los pacientes incluidos en el estudio fueron diabéticos y no diabéticos.

### Diseño

Los pacientes seleccionados en este estudio pertenecen al mismo centro hospitalario, y se trata de un estudio prospectivo y aleatorizado. A aquellos pacientes que tomaban fármacos bloqueantes del SRAA se les indicó la necesidad de suspenderlos durante al menos seis semanas antes del inicio del estudio. Todos los demás fármacos antihipertensivos, incluyendo diuréticos, se mantuvieron en la misma dosis a lo largo del estudio. También se mantuvieron sin cambios otra serie de fármacos (estatinas, fármacos hipoglucemiantes e insulina en pacientes diabéticos). La doxazosina fue administrada en algunos pacientes durante el período de seis semanas previo a la aleatorización y durante los períodos de lavado para el control de la PA. Los pacientes mantuvieron su dieta habitual. Después de la aleatorización, los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva durante seis semanas a un tratamiento con lisinopril (20 mg una vez al día), lisinopril (10 mg una vez al día) más candesartán (16 mg una vez al día) y eplerenona (25 mg una vez al día) en orden aleatorio. La aleatorización se realizó mediante unos sobres que contenían el orden del tratamiento que el paciente debía recibir. El orden resultante fue IECA, IECA más ARA, eplerenona en cuatro pacientes, IECA más ARA, eplerenona, IECA en otros cuatro, y eplerenona, IECA, IECA más ARA en los cuatro restantes. Se trata de un estudio de diseño abierto. Se establecieron seis semanas de período de lavado entre los tres diferentes períodos de tratamiento. La medicación del estudio fue administrada durante la mañana.

### Parámetros clínicos y de laboratorio

Al inicio y al final de cada período de tratamiento se procedió a la recopilación de los diferentes datos clínicos y bioquímicos. Se realizó un examen físico general, incluyendo las mediciones del índice de masa corporal (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) y del perímetro abdominal. La PA fue medida tras cinco minutos de reposo con el paciente sentado, con un dispositivo automático. Se registró la media de tres lecturas. La PAM se calculó como la suma de la tercera parte de PA sistólica (PAS) y las dos terceras partes de la PA diastólica (PAD). Las analíticas realizadas incluían recuento sanguíneo completo, creatinina

sérica, glucosa, sodio, potasio, ácido úrico, calcio, fósforo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, transaminasas hepáticas, proteína C-reactiva y hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos. Las muestras de sangre para la actividad de la renina plasmática y aldosterona también se tomaron en cada visita, tras 30 minutos de reposo en decúbito supino. El día antes de cada visita los pacientes recogían muestras de orina durante 24 horas para las determinaciones urinarias de proteinuria, sodio, potasio y la excreción de creatinina. Además, se recogió una muestra de la primera orina de la mañana para realizar el cociente proteína-creatinina. Se utilizó un autoanalizador estándar para la medición de los parámetros bioquímicos. La actividad de la renina plasmática se midió con RIA, que detecta la cantidad de angiotensina I producida por hora, en presencia del exceso de angiotensinógeno (nanogramos de la angiotensina I producido por mililitro de plasma por hora). La aldosterona se midió utilizando un dispositivo RIA.

### Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue el cambio en la proteinuria de 24 h al final de cada período de tratamiento. También fue analizado el número de pacientes que presentaron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto al valor basal de cada período de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron los cambios en la función renal (estimada por la creatinina sérica y el FG) y en el potasio sérico.

### Tamaño de la muestra

Estudios previos<sup>6,19</sup> mostraban que la adición de los fármacos antialdosterónicos (eplerenona o espironolactona) sobre otros agentes bloqueantes del SRAA incrementaban la reducción de la proteinuria basal entre un 25-50%. En un estudio piloto realizado por nuestro grupo (datos no publicados), se encontró que la reducción de la proteinuria en pacientes obesos era un 35% mayor con los antialdosterónicos que con los IECA o ARA. Estableciendo un nivel de confianza del 95%, se estimó que se necesitaban 11 pacientes para poder realizar el diseño del estudio. Finalmente, fueron seleccionados 12 pacientes para realizar el estudio.

### Análisis estadístico

Los resultados se representan como media  $\pm$  desviación estándar y con el rango entre los valores mínimo y máximo. Para establecer comparaciones entre los grupos con respecto a los valores basales, se utilizaron el test t de Student y el test de Mann-Whitney. Se utilizaron el test t de Student o el test de Wilcoxon para las comparaciones dentro de los grupos. Para

las comparaciones entre grupos, se utilizaron el test de Kruskal-Wallis y el test de Mann-Whitney. Se realizaron correlaciones mediante el test de Pearson. Se consideraron significativos valores con una  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

### RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes (siete varones, cinco mujeres), todos ellos caucásicos. En la tabla 1 se resumen las características clínicas de los pacientes estudiados. Siete pacientes (58%) tenían un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los diagnósticos fueron nefropatía diabética (5), glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a la obesidad (3), nefropatía IgA (2) y nefroangioesclerosis (2). Como se muestra en la tabla 2 y en la figura 1, tanto la eplerenona como la combinación de lisinopril y candesartán obtuvieron una reducción de la proteinuria significativamente mayor que lisinopril. La reducción de la proteinuria observada por lisinopril ( $11,3 \pm 34,8\%$ ) no fue estadísticamente significativa con respecto al valor basal ( $p = 0,158$ ), mientras que las de la combinación lisinopril y candesartán ( $26,9 \pm 30,6\%$ ), y eplerenona ( $28,4 \pm 31,6\%$ ) mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los valores basales (comparación dentro del grupo  $p = 0,045$  y  $p = 0,034$ , respectivamente) y al grupo de lisinopril (comparación entre grupos,  $p = 0,041$  y  $p = 0,034$ , respectivamente).

La influencia de los tres tratamientos en el cociente proteína-creatinina mostró una tendencia similar a la obtenida con los valores de la proteinuria de 24 h, lo que indica que los resultados no fueron influenciados por los posibles errores de recogida de orina. La reducción en el cociente obtenida por lisinopril más candesartán y eplerenona ( $26,3 \pm 21,6$  y  $27,2 \pm 22,5\%$ , respectivamente) fue superior a la obtenida por lisinopril ( $17,3 \pm 19,6\%$ ), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en la comparación entre grupos (tabla 2). El número de pacientes que mostraron una reducción de la proteinuria superior al 25% con respecto a los valores basales fue significativamente mayor con eplerenona ( $n = 8$ , 67%) y con lisinopril más candesartán ( $n = 8$ , 67%) que con lisinopril ( $n = 3$ , 25%,  $p = 0,026$  con respecto a los otros grupos), tal y como se muestra en la tabla 2.

Como se indica en la tabla 3 y la figura 1, la eficacia antiproteinúrica de la eplerenona fue más evidente en pacientes con función renal conservada (FG  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En este grupo de pacientes, la proteinuria disminuyó significativamente en un  $39 \pm 16\%$  con respecto a los valores basales tras seis semanas en tratamiento con eplerenona ( $p = 0,043$ ), mientras en los pacientes con un FG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue de  $20 \pm 38\%$  con respecto a los valores basales. Esta tendencia (respuesta antiproteinúrica superior en pacientes con función renal conservada) no se observó en los otros dos grupos de tratamiento (monoterapia con lisinopril y combinación lisinopril más candesartán).

La reducción de la proteinuria fue independiente de los cambios en la PA, el peso corporal o la función renal. No se encontraron correlaciones significativas entre la reducción de la proteinuria y la proteinuria basal, la actividad de la renina plasmática o la aldosterona.

### Modificaciones en la presión arterial, índice de masa corporal, función renal y potasio sérico

Como se muestra en la tabla 2, no hubo cambios significativos en la PA, IMC, creatinina sérica o FG durante los tres diferentes períodos de tratamiento. Esta estabilidad también se observó entre los pacientes con FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y los pacientes diabéticos cuando se analizaron por separado. El potasio sérico mostró un ligero incremento, aunque no significativo, en los tres grupos, sin encontrar diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento. El número de pacientes en los que las cifras de potasio sérico se situaron por encima de 5,5 mEq/l tras el tratamiento fue de 2/12 (16%) con lisinopril y 2/12 (16%) con lisinopril más candesartán, mientras que ninguno de los pacientes tratados con eplerenona alcanzó este nivel de potasio. Todos los pacientes en los que el potasio sérico superó los 5,5 mEq/l tenían basalmente un FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En el conjunto de pacientes con FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (n = 7), el aumento de potasio sérico fue de 4,8 ± 0,4 a 5 ± 0,6 mEq/l con lisinopril (p = 0,398), 4,6 ± 0,3 a 5 ± 0,6 mEq/l con lisinopril más candesartán (p = 0,043 con respecto al valor basal) y 4,8 ± 0,4 a 4,7 ± 0,2 con eplerenona (p = 0,735). Los cambios en el potasio sérico de los pacientes diabéticos fueron similares a los de los no diabéticos.

### Renina, aldosterona y otros valores de laboratorio

Se observó un incremento de la renina plasmática en los pacientes tratados con lisinopril y lisinopril más candesartán,

mientras que la renina se mantuvo estable con eplerenona. Del mismo modo, la aldosterona sérica mostró una disminución significativa con lisinopril y con la combinación lisinopril más candesartán en comparación con eplerenona (tabla 4).

No hubo cambios significativos en los valores de glucosa, sodio, ácido úrico, calcio, fósforo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, transaminasas hepáticas, proteína C-reactiva o hemoglobina glucosilada.

### DISCUSIÓN

El bloqueo del SRAA, ya sea con el uso de IECA o ARA en monoterapia o en combinación, y más recientemente, con los antagonistas de la renina y aldosterona, representa la medida terapéutica más eficaz en la reducción de la proteinuria en cualquier nefropatía crónica proteinúrica<sup>10-13</sup>. La renoprotección obtenida por estos fármacos está estrechamente relacionada con su efecto antiproteinúrico. Sin embargo, estudios experimentales y clínicos han demostrado que la actividad del SRAA está incrementada en la obesidad y que el tejido adiposo, especialmente el visceral, sintetiza todos los componentes del SRAA<sup>14,15</sup>. Por otro lado, los pacientes obesos presentan niveles plasmáticos elevados de aldosterona<sup>18</sup> y estudios recientes han demostrado que los adipocitos viscerales pueden secretar determinados factores que incrementan la producción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, por vías diferentes a las rutas clásicas de la renina-angiotensina<sup>19</sup>. Los ácidos grasos oxidados, comúnmente elevados en obesos, también pueden aumentar la síntesis de aldosterona<sup>20</sup>. Este conjunto de datos podría sugerir un efecto antiproteinúrico más favorable de los antagonistas de aldosterona en los pacientes obesos, debido al hiperaldosteronismo asociado a

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes

Edad (años)	57 ± 14,13 (25-78)
Sexo (V/M)	7/5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,8 ± 3,56 (30,5-40,8)
Perímetro abdominal (cm)	106,7 ± 8,25 (92-122)
PAS (mmHg)	139 ± 16,5 (120-179)
PAD (mmHg)	77,67 ± 8,5 (63-92)
PAM (mmHg)	98,1 ± 6,6 (88,3-109,3)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,42 ± 0,52 (0,5-2,59)
FG (MDRD-4) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	57,9 ± 29,2 (26,2-139,4)
Pacientes con FG <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (58,3)
Sodio (mEq/l)	142,7 ± 1,96 (140-146)
Potasio (mEq/l)	4,6 ± 0,4 (3,8-5,5)
Colesterol (mg/dl)	184,5 ± 33,8 (142-261)
HDL-colesterol (mg/dl)	50 ± 12 (34-72)
Triglicéridos (mg/dl)	149,4 ± 68,5 (71-265)
Proteinuria (g/24 h)	2,2 ± 2,2 (0,5-7,6)
Proteína/creatinina (mg/mg)	1,38 ± 1,1 (0,43-3,82)

**Tabla 2.** Cambios en la proteinuria, presión arterial, IMC, función renal y potasio sérico durante el tratamiento con lisinopril, lisinopril más candesartán, y eplerenona

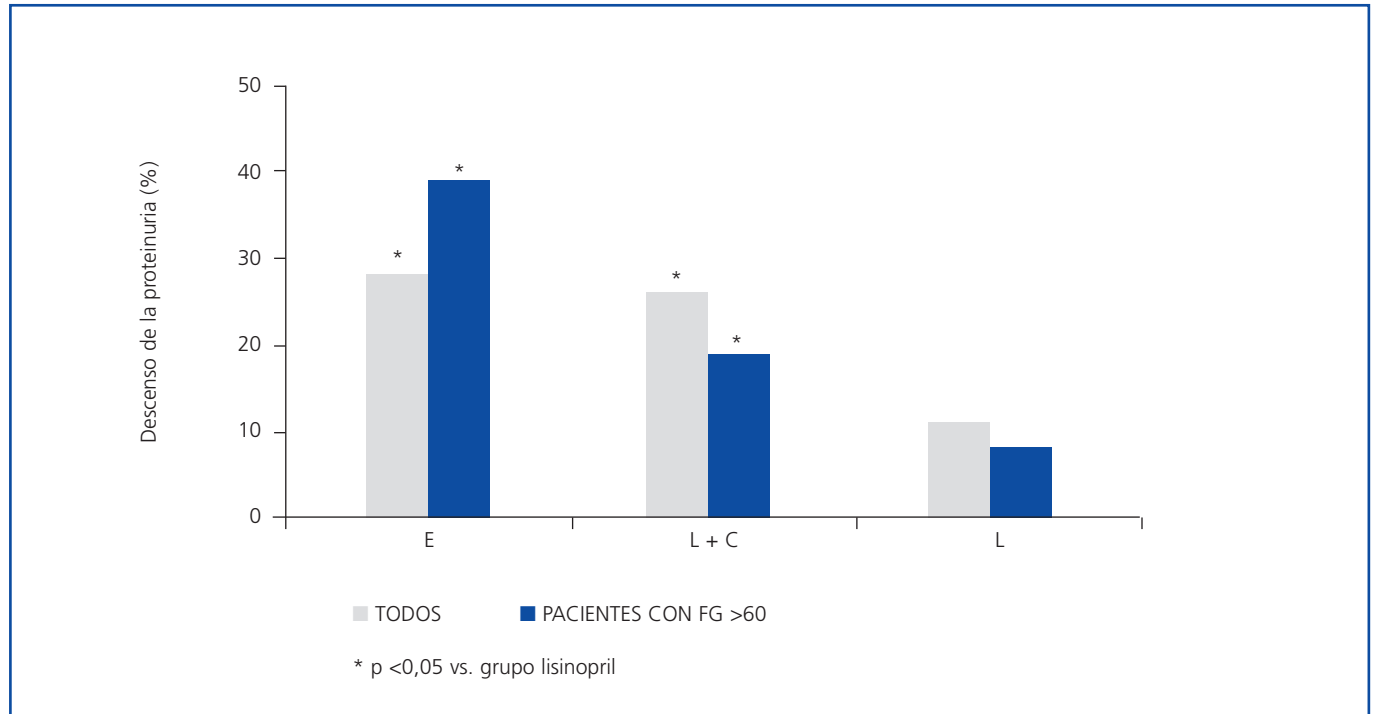
	Lisinopril		Lisinopril más candesartán		Eplerenona	
	Basal	Seis semanas	Basal	Seis semanas	Basal	Seis semanas
Proteinuria (g/24 h)	2,5 ± 2,7 (0,5-8,8)	2,16 ± 2,3 (0,3-6,7)	2,8 ± 2,8 (0,5-8,2)	2,2 ± 2,4*† (0,1-7,2)	2,7 ± 2,8 (0,5-9,2)	1,8 ± 1,7*† (0,3-5,6)
% Reducción de la proteinuria		11,3 ± 34,8		26,9 ± 30,6†		28,4 ± 31,6†
Proteína-creatinina (mg/mg)	1,6 ± 1,24 (0,4-1,6)	1,3 ± 1,1* (0,2-3,6)	1,7 ± 1,2 (0,3-4,5)	1,30 ± 1,06* (0,3-3,5)	1,7 ± 1,3 (0,4-4,5)	1,2 ± 0,8* (0,1-3,1)
Número de pacientes con descenso de proteinuria >25%		3 (25%)		8 (67%)†		8 (67%)†
PAM (mmHg)	98,3 ± 8,8 (83,7-114,7)	97,1 ± 8,7 (82-111)	96,5 ± 5,8 (89,7-109,7)	95,3 ± 6 (86,7-103,3)	101,7 ± 7,5 (87,3-113,3)	101,8 ± 9,2 (84-116)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,8 ± 3,1 (30,8-39,1)	33,7 ± 3,1 (30,9-39)	34 ± 3,4 (30,9-40,7)	33,9 ± 3,5 (30,6-40,1)	33,8 ± 3,3 (30,6-40,1)	33,9 ± 3,3 (31,1-40,2)
Crs (mg/dl)	1,48 ± 0,5 (0,5-2,6)	1,53 ± 0,6 (0,5-2,8)	1,46 ± 0,5 (0,5-2,7)	1,49 ± 0,6 (0,5-2,8)	1,44 ± 0,6 (0,5-2,7)	1,46 ± 0,5 (0,5-2,4)
FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	56,2 ± 30 (26,2-139,4)	56,3 ± 31 (24-139,4)	57,2 ± 30,2 (25,1-139,4)	56,4 ± 30,1 (24-139,4)	57,3 ± 29,1 (25,1-139,4)	56,8 ± 30,5 (28,8-139,4)
Potasio (mEq/l)	4,6 ± 0,4 (3,9-5,3)	4,8 ± 0,6 (4-6,1)	4,5 ± 0,3 (3,8-5,1)	4,8 ± 0,6 (4-5,9)	4,6 ± 0,4 (4-5,5)	4,5 ± 0,2 (4-4,9)

\* p <0,05 vs. basal (comparación dentro del grupo); † p <0,05 vs. grupo de lisinopril (comparación entre grupos).

la obesidad. Los resultados de nuestro estudio apoyan esta hipótesis. Por una parte, encontramos que la reducción de la proteinuria lograda tras seis semanas de tratamiento con lisinopril fue más bien modesta (11,3 ± 34,8%). Las reducciones obtenidas por los antagonistas de aldosterona, eplerenona (28,4 ± 31,6%) y por la combinación de IECA más ARA (lisinopril más candesartán) (26,9 ± 30,6%) fueron significativamente más eficaces, y esta mejor respuesta no puede ser explicada sólo por las diferencias en los valores de la presión sanguínea en los grupos de tratamiento. El número de pacientes que lograron reducciones de la proteinuria superior al 25% respecto al basal fue significativamente mayor con eplerenona y con la terapia de combinación que con la monoterapia con lisinopril.

El hallazgo de que la eplerenona es más eficaz que la monoterapia con IECA para reducir la proteinuria en pacientes obesos es interesante, sobre todo teniendo en cuenta que utilizamos una dosis relativamente baja (25 mg/día). Epstein et al. demostraron que la coadministración de eplerenona (dosis de 50-100 mg) con un IECA, en comparación con un IECA en monoterapia, era más eficaz en la reducción de la albuminuria en pacientes diabéticos, sin presentar incrementos significativos en los valores de potasio<sup>21</sup>. La reducción de la proteinuria lograda con dosis de 50 mg de eplerenona (41%) no fue significativamente mayor cuando se duplicó la dosis a 100 mg/día (48%). Curiosamente, aunque este estudio no fue diseñado específicamente para los pacientes obesos, la media de IMC

de los pacientes incluidos fue superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>21</sup> La dosis de 50 mg/día de eplerenona es la utilizada comúnmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, situación clínica en la que los antagonistas de la aldosterona también han demostrado un efecto beneficioso<sup>22</sup>. Por lo tanto, es posible que dosis más elevadas de eplerenona (50 mg/día) puedan incrementar el efecto antiproteinúrico observado en nuestro estudio. El motivo para usar dosis bajas de eplerenona (25 mg/día) en nuestro estudio fue que más de la mitad de los pacientes presentaban insuficiencia renal (FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y, por tanto, el riesgo de hiperpotasemia podría ser teóricamente superior en estos pacientes. Sin embargo, como se muestra en la tabla 2, el potasio sérico se mantuvo estable en los tres grupos de tratamiento. Sólo dos pacientes (16%) con lisinopril y lisinopril más candesartán presentaron un potasio sérico superior a 5,5 mEq/l, mientras que ninguno de los pacientes tratados con eplerenona presentó estas cifras de potasio. Estos resultados concuerdan con estudios previos que muestran una baja incidencia de hiperpotasemia en pacientes con enfermedad renal en tratamiento con inhibidores de la aldosterona<sup>12,21</sup>. Sin embargo, es importante resaltar que los resultados de nuestro estudio son a corto plazo (seis semanas de tratamiento), siendo necesario la realización de estudios a largo plazo que confirmen la seguridad de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con diferentes nefropatías, y en especial en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica. En este sentido, es interesante señalar que en nuestro estudio la eplerenona fue particularmente eficaz en pacientes con



**Figura 1.** Porcentaje de reducción de la proteinuria con respecto al valor basal en el grupo de tratamiento con lisinopril (L), lisinopril más candesartán (L + C), y eplerenona (E).

**Tabla 3.** Cambios en la proteinuria durante el tratamiento con lisinopril, lisinopril más candesartán, y eplerenona en pacientes con FG mayor o menor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

	Lisinopril		Lisinopril más candesartán		Eplerenona	
	Basal	Seis semanas	Basal	Seis semanas	Basal	Seis semanas
FG >60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (n = 5)	2,28 ± 2,33 (0,56-6,37)	2,28 ± 2,6 (0,32-6,7)	2,67 ± 3,14 (0,5-8,1)	2,35 ± 2,85 (0,15-7,2)	2,53 ± 2,78 (0,7-7,4)	1,51 ± 1,56*† (0,3-5,6)
% Reducción de proteinuria		8,4 ± 43,2		19,6 ± 44,6†		39,2 ± 16,8†
FG <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (n = 7)	2,62 ± 3,08 (0,52-8,84)	2,07 ± 2,33* (0,38-6,72)	2,92 ± 2,87 (0,65-8,2)	2,1 ± 2,32* (0,36-6,75)	2,81 ± 3,05 (0,54-9,2)	2,03 ± 2,04* (0,28-6,2)
% Reducción de proteinuria		13,3 ± 31,09		32,1 ± 17,8		20,74 ± 38,4

\* p < 0,05 vs. basal (comparación intragrupos). † p < 0,05 vs. grupo de lisinopril (comparación entre grupos).

**Tabla 4.** Cambios en los valores de renina y aldosterona durante el tratamiento con lisinopril, lisinopril más candesartán, y eplerenona

	Lisinopril		Lisinopril más candesartán		Eplerenona	
	Basal	Seis semanas	Basal	Seis semanas	Basal	Seis semanas
Renina (pg/ml)	23 ± 12,9 (11,6-47,3)	50,8 ± 54,2*† (12,3-197)	24 ± 13,4 (9,9-44,6)	39,6 ± 36,5*† (9,4-131)	18,4 ± 9,6 (6,8-39)	23,9 ± 15 (6,3-53)
Aldosterona (pg/ml)	263,6 ± 123 (30-429)	177,1 ± 105* (33-382)	270,6 ± 176,6 (48-644)	147,2 ± 98,3*† (30-299)	221 ± 124 (45-388)	243 ± 126,1 (50-384)

\* p < 0,05 vs. basal (comparación dentro de los grupos). † p < 0,05 vs. grupo de eplerenona (comparación entre grupos).

función renal conservada (FG >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): el efecto antiproteinúrico en estos pacientes casi se duplicó respecto a los pacientes que presentaban un FG <60 (39 ± 16% vs. 20 ± 38%), como se muestra en la tabla 3. Varios estudios clínicos publicados en los últimos años han puesto de relieve la eficacia renoprotectora y antiproteinúrica de los inhibidores de la aldosterona, tanto espironolactona como eplerenona. La mayoría de estos estudios fueron diseñados para analizar el efecto antiproteinúrico del bloqueo de la aldosterona cuando se añade al tratamiento con un IECA o un ARA<sup>23-29</sup>, y todos ellos demostraron una importante reducción de la proteinuria con esta medida terapéutica. Sin embargo, existen pocos estudios que comparen la eficacia antiproteinúrica de los antagonistas de la aldosterona frente a los IECA o los ARA. Epstein et al., en un estudio prospectivo y aleatorizado en un gran número de pacientes diabéticos tipo 2, demostraron que la eplerenona (200 mg/día) tenía un mayor efecto antiproteinúrico que el enalapril 40 mg/día<sup>30</sup>. Rachmani et al. demostraron que la espironolactona (100 mg/día) fue superior a cilazapril (5 mg/día) para reducir la albuminuria en mujeres diabéticas tipo 2<sup>31</sup>. En ambos estudios, la combinación de espironolactona o eplerenona con el IECA fue más eficaz que cualquiera de los dos fármacos por separado<sup>30,31</sup>. Nuestros resultados, obtenidos en pacientes obesos con nefropatía proteinúrica diabética y no diabética, coinciden con los resultados obtenidos en estos estudios previos. También encontramos que la combinación IECA-ARA tenía un efecto antiproteinúrico significativamente mayor que la monoterapia con IECA, y que su eficacia era similar a la del tratamiento con eplerenona. Varios estudios y metaanálisis han sugerido que la respuesta antiproteinúrica con la terapia de combinación IECA más ARA es superior a la encontrada con monoterapia IECA o ARA en dosis más altas, sin diferencias en el control de la presión arterial que podría interferir en los resultados<sup>11,32,33</sup>. Sin embargo, es necesario señalar que estudios recientes han mostrado una mayor incidencia de efectos adversos (duplicación de la creatinina sérica, diálisis) y de mortalidad con la combinación de un IECA más un ARA que con la monoterapia con estos fármacos, aunque se confirmó la mayor eficacia antiproteinúrica de la terapia combinada<sup>34</sup>.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, debemos señalar que los períodos de tratamiento sólo fueron de seis semanas. Este hecho sólo nos permite sugerir un posible efecto renoprotector de los antagonistas de la aldosterona, ligados a una eficacia antiproteinúrica superior. Con respecto a la duración del estudio, es importante señalar que, aunque este tiempo es insuficiente para acreditar el perfil de seguridad de los diferentes grupos farmacológicos (eplerenona, IECA o IECA más ARA), no se observaron hiperpotasemias o cambios en el filtrado glomerular durante las seis semanas de tratamiento. Obviamente, es necesaria la realización de estudios prospectivos con un mayor tiempo de seguimiento, que permita demostrar el efecto renoprotector de estos fármacos. Es

obligado recordar que tanto los IECA como los ARA en monoterapia han demostrado un claro efecto renoprotector en importantes estudios prospectivos en pacientes con nefropatía diabética y no diabética<sup>35-40</sup>.

En resumen, nuestro estudio indica que los antagonistas de la aldosterona pueden constituir una opción terapéutica muy interesante para los pacientes obesos con nefropatías proteinúricas, tanto diabéticas como no diabéticas. Estos resultados apoyarían el papel de la aldosterona en la patogenia del daño renal inducido por la obesidad, como diversos estudios experimentales recientes han mostrado. Sin embargo, son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y un mayor seguimiento para valorar de forma concluyente la eficacia y la seguridad de estos fármacos.

### ¿Qué se sabe sobre esta cuestión?

- La cuantía de la proteinuria es un factor de riesgo en la progresión de las nefropatías crónicas proteinúricas diabéticas y no diabéticas. La suma de los antagonistas de la aldosterona al tratamiento habitual con IECA o ARA incrementa significativamente la reducción de la proteinuria en estos pacientes.
- Los pacientes obesos tienen un incremento de la síntesis de aldosterona, lo cual puede desempeñar un papel fundamental en las complicaciones de la obesidad. Los antagonistas de la aldosterona pueden reducir las lesiones renales observadas en modelos animales de obesidad.

### ¿Qué aporta este estudio?

- La monoterapia con un antagonista de la aldosterona (eplerenona) es más eficaz que un IECA en monoterapia (lisinopril) y de una eficacia similar a la combinación de un IECA más ARB (lisinopril más candesartán) en la reducción de la proteinuria en pacientes obesos con diferentes tipos de nefropatías proteinúricas.
- La eplerenona, así como los IECA y los IECA más ARB en combinación, fueron bien toleradas, y no se observaron hiperpotasemias significativas o deterioros de la función renal.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8.
2. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2471-4.
3. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:481-6.

4. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-8.
5. Praga M. Obesity-a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1157-9.
6. González E, Gutiérrez E, Morales E, Hernández E, Andrés A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005;68:263-70.
7. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:720-7.
8. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-96.
9. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
10. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.
11. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008;52:475-85.
12. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006;119:912-9.
13. Parving HH, Person F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
14. Xu ZG, Lanting L, Vaziri ND, Li Z, Sepassi L, Rodríguez-Isturbe B, et al. Upregulation of angiotensin II type 1 receptor, inflammatory mediators, and enzymes of arachidonate metabolism in obese Zucker rat kidney: reversal by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Circulation* 2005;111:1962-9.
15. Engeli S, Bohnke J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45:356-62.
16. KrugAW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008;51:1252-8.
17. Nagase M, Yoshida S, Shibata S, Nagase T, Gotoda T, Ando K, et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3438-46.
18. De Paula RB, Da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004;43:41-7.
19. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willeberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;10:14211-6.
20. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:358-63.
21. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940-51.
22. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
23. Bombardier AS, Kshirsagar AV, Amamoo A, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:199-211.
24. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonist of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005;46:45-51.
25. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of minelacorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertension* 2005;18:44-9.
26. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross over study. *Diabetes Care* 2005;28:2106-12.
27. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:2829-36.
28. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256-62.
29. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczynski W, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:486-93.
30. Epstein M, Buckalew V, Martínez F, Altamirano J, Roniker B, Kleiman J, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2002;15(4):24A.
31. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M, Levi Z, Kedar Y, Berla M, et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomised controlled study. *Diabet Med* 2004;21:471-5.
32. 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* 2003;361:117-24.



33. Luño J, Praga M, Vinuesa SG. The reno-protective effect of the dual blockade of the renin angiotensin system (RAS). *Curr Pharm Des* 2005;11:1291-300.
34. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
35. Lewis EJ, Hunsicker L, Bain RP, Rhode RP, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
36. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. for the Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
37. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. for the RENAAL Study Investigators: Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
38. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbersartán on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
39. 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. *N Engl J Med* 1996;334:939-45.
40. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on declining in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.