



Estudio prospectivo controlado con placebo sobre la eficacia de losartán en la reducción de la ganancia de peso entre sesiones de hemodiálisis

L. Bolaños, T. G. Falcón, I. Calvo y M. Rey

Unidad de Hemodiálisis. Hospital General Juan Cardona. Ferrol (A Coruña).

RESUMEN

Las ganancias de peso entre sesiones resultan excesivas en aproximadamente un tercio de pacientes en hemodiálisis (HD) periódica lo que repercute de forma directa sobre la morbi-mortalidad. Se han implicado tanto factores psicológicos como la sed excesiva, siendo relevante la correlación entre los niveles circulantes elevados de angiotensina II (AII) y la sed excesiva en estudios realizados en pacientes en HD periódica. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del bloqueo de los receptores de la AII mediante losartán oral sobre las ganancias de peso inter-hemodiálisis.

Se diseñó un estudio prospectivo controlado con placebo en el que se seleccionaron 28 pacientes en HD crónica, comparando los índices de ganancia de peso/peso seco (GP/PS) entre sesiones durante un período basal de 1 mes con respecto a un período de tratamiento de otro mes con losartán oral (25 mg/día) (n = 20). Se seleccionaron adicionalmente otros 8 pacientes a los que se administró placebo.

El grupo tratado con losartán no mostró diferencias significativas en las GP/PS con respecto a sus valores basales ni entre semana ni durante los fines de semana (entre semana: basal $2,6 \pm 0,9$; losartán $2,5 \pm 1,2$, p = no significativo (NS); fines semana: basal $3,7 \pm 1,4$; losartán $3,7 \pm 1,7$, p = NS), mostrando un comportamiento similar al grupo placebo. Tampoco se hallaron diferencias en las GP/PS para subgrupos de pacientes tratados con losartán: mayor/menor GP/PS basal, con/sin diabetes, con/sin hiperparatiroidismo secundario. Adicionalmente se observó una menor incidencia de calambres en el grupo tratado con losartán próxima a la significación estadística (p = 0,07) además de incrementos significativos del Na⁺ (p = 0,003) y K⁺ (p < 0,001) séricos con respecto a los valores basales.

La administración de losartán oral durante un período corto de tiempo no resultó eficaz para disminuir las ganancias de peso entre sesiones en pacientes en hemodiálisis crónica considerados en su conjunto.

Palabras clave: **Angiotensina II. Hemodiálisis. Ganancia de peso interhemodiálisis. Losartán. Sed.**

Recibido: 20-IV-98.

En versión definitiva: 22-IX-98.

Aceptado: 9-IX-98.

Correspondencia: Dr. Luis Bolaños Cea.
Unidad de Hemodiálisis.
Hospital General Juan Cardona.
Polígono de Caranza.
Ferrol (A Coruña).

PROSPECTIVE PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFICACY OF LOSARTAN IN REDUCING INTERDIALYTIC WEIGHT GAIN

SUMMARY

Interdialytic-weight-gain is excessive in about one third of patients on long-term haemodialysis; this has a direct impact on morbidity and mortality. Both psychological factors and excessive thirst have been implicated. A positive correlation has been found between high circulating levels of angiotensin II and excessive thirst in studies undertaken in haemodialysis patients. The aim of this study was to assess the impact on interdialytic-weight-gain of blocking the angiotensin II receptors with losartan.

We carried out a prospective placebo controlled trial with 28 patients on long-term haemodialysis. We compared interdialytic-weight-gain/dry weight index (IDWG/DW) between sessions during a baseline period of one month and a treatment period of another month where patients received losartan (25 mg/day) (n = 20). Additionally we selected 8 patients who received placebo.

IDWG/DW in the group treated with losartan was not significantly different from baseline values, either during the week or during weekends (during week: baseline $2,6 \pm 0,9$; losartan $2,5 \pm 1,2$, p = non significant (NS); weekends: baseline $3,7 \pm 1,4$; losartan $3,7 \pm 1,7$, p = NS) and was similar to the placebo group. Several subgroups of patients treated with losartan such as those with higher/lower baseline IDWG/DW, with/without diabetes, with/without hyperparathyroidism, did not show differences in IDWG/DW compared with their baseline values. However, we observed a lower incidence of cramps in the group treated with losartan approaching statistical significance (n = 0,07) as well as a significant increment in serum sodium (p = 0,003) and potassium (p = 0,001) from baseline values.

Conclusion short term treatment of our haemodialysis patients with oral losartan did not reduce interdialytic-weight-gain.

Key words: Angiotensin II. Haemodialysis. Interdialytic-weight-gain. Losartan. Thirst.

INTRODUCCION

Alrededor de un tercio de pacientes en programa de hemodiálisis presentan ganancias excesivas de peso entre sesiones lo que repercute de forma directa sobre su morbi-mortalidad¹. Se ha sugerido que bien factores psicológicos o una sed excesiva podrían explicar la falta de adherencia a la restricción hídrica². Con respecto a la sed excesiva, se han implicado factores tales como: la concentración de Na⁺ sérico³, niveles circulantes elevados de AII⁴, el incremento sérico de urea⁵ o la hiperglucemia en diabéticos⁶.

El papel de la AII como inductora de sed queda reflejado en estudios experimentales que muestran que la infusión tanto periférica como central de AII induce una respuesta espontánea de bebida en ratas⁷. La vinculación entre sed excesiva y niveles circulantes elevados de AII también se ha observado en la insuficiencia renal crónica terminal tal

como ha descrito Yamamoto y cols.⁸ en un estudio realizado en pacientes con hemodiálisis crónica en el que observó que los pacientes con una percepción subjetiva mayoría de sed eran también los que presentaban unos niveles más elevados de renina y AII circulantes. Graziani y cols.⁴, corroboraron estos hallazgos, observando que los pacientes en hemodiálisis con sed excesiva no sólo presentaban niveles más elevados de ADH y AII circulante que los normodípicos, sino que a diferencia de éstos dichos niveles aumentaban durante las sesiones y se mantenían elevados durante los períodos interhemodiálisis.

Los diversos estudios que han analizado la potencial eficacia de los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) para conseguir una disminución de las ganancias de peso interhemodiálisis han mostrado resultados contradictorios^{9,10}. El losartán constituye un fármaco perteneciente al grupo recientemente comercializado de agentes con

capacidad para bloquear los receptores AT_1 de la AII¹¹. El análisis de la eficacia de losartán en el bloqueo de los efectos dipsogénicos de la AII ha mostrado que su administración subcutánea o directamente en los ventrículos cerebrales resulta capaz de prevenir la respuesta de bebida en ratas de experimentación inducida tras la administración de AII por vía subcutánea o directamente en los ventrículos cerebrales¹².

Por todo ello, diseñamos el presente estudio con objeto de evaluar la eficacia de losartán oral para disminuir las ganancias de peso entre sesiones en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódica.

PACIENTES Y METODOS

Se seleccionaron pacientes de nuestro programa de hemodiálisis, con un tiempo de permanencia en dicho programa de al menos 3 meses, en situación clínica estable sin enfermedades agudas sobreañadidas, con buena estabilidad hemodinámica durante las sesiones y que no se encontraban tomando IECAs. Los pacientes recibían tratamiento de hemodiálisis durante 3,5-4 horas por sesión, tres veces a la semana, para mantener un $Kt/V > 1,2$, con buffer de bicarbonato en todos los casos y dializadores de celulosa o celulosa modificada. No se modificaron las pautas prescritas de hemodiálisis durante el estudio y los pacientes no recibieron tratamiento con suero salino hipertónico durante las sesiones. El Na^+ en el dializado fue de 138 mmol/L y la velocidad de ultrafiltración fue la misma durante todo el procedimiento de hemodiálisis. Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes que participaron en el ensayo.

Se diseñó un estudio prospectivo controlado con placebo que constó de un período basal de 1 mes de duración durante el que se registraron las ganancias de peso entre semana y durante los fines de semana. Posteriormente, se realizó un período de tratamiento de un mes de duración, bien con losartán oral, 25 mg/día (Cozaar (r), 50, 1/2 comprimido) ($n = 20$) o con placebo ($n = 8$), asignándose los pacientes a los grupos de forma aleatoria. Durante las dos últimas semanas de tratamiento se registraron las ganancias de peso entre sesiones durante la semana y durante los fines de semana. Se utilizó como variable de estudio el índice: ganancia de peso/peso seco (GP/PS) para cada uno de los períodos interhemodiálisis, obteniéndose la media de las GP/PS durante los períodos entre semana por una parte y durante los fines de semana por otra. Se llevó a cabo en ambos grupos un estudio bioquímico en

sangre (Na^+ , K^+ , Cl^- , ácido úrico, urea) antes de comenzar el período de tratamiento y al final del mismo. Se registraron adicionalmente parámetros clínicos (tensión arterial media, índice de calambres e índice de hipotensiones) durante ambos períodos. Las características generales de ambos grupos se muestran en la tabla I.

Los valores se expresan en $X \pm DS$. Se empleó la T-Student para muestra relacionadas y no relacionadas. Se consideraron valores estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

La tolerancia clínica a losartán fue buena en todos los pacientes, salvo en un varón que abandonó el estudio por presentar una hipotensión severa tras la administración de la primera dosis del fármaco, demostrándose posteriormente la presencia de una miocardiopatía dilatada.

La figura 1 muestra la $X \pm DS$ de los índices de ganancia de peso/peso seco (GP/PS) durante la semana y durante los fines de semana en el grupo tratado con losartán y en el grupo placebo, sin que se observasen diferencias significativas con respecto a sus correspondientes períodos basales en ambos grupos.

Cuando se subdividió la muestra de pacientes en aquéllos con baja GP/PS basal (< 3) o alta GP/PS basal (≥ 3) se observó que los pacientes tratados con losartán no modificaban los índices de ganancia de peso entre sesiones con respecto a sus valores basales en ninguno de los subgrupos, ni durante la semana (*baja*: basal $1,8 \pm 0,7$, losartán $1,6 \pm 1,2$, $p = 0,33$; *alta*: basal $3,3 \pm 0,3$, losartán $3,3 \pm 0,6$, $p = 0,84$) ni durante los fines de semana (*baja*: basal $2,6 \pm 1,3$, lo-

Tabla I. Características generales del grupo placebo y del grupo tratado con Losartán

	Placebo (n = 8)	Losartán (n = 19)	p
Edad (años)	59 ± 12	58 ± 14	NS
Sexo (n)			
Varón	5 (63%)	12 (63%)	NS
Mujer	3 (37%)	7 (37%)	
Tiempo IRCT (meses)	43 ± 28	75 ± 47	NS
Tiempo HD (meses)	43 ± 28	38 ± 22	NS
Diabéticos (n)	2 (25%)	6 (32%)	NS
Con antihipertensivos no IECA (n)	2 (25%)	5 (26%)	NS
Peso seco (kg)	65,5 ± 7,1	62,3 ± 9,0	NS

IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; HD: hemodiálisis; NS: no significativo.

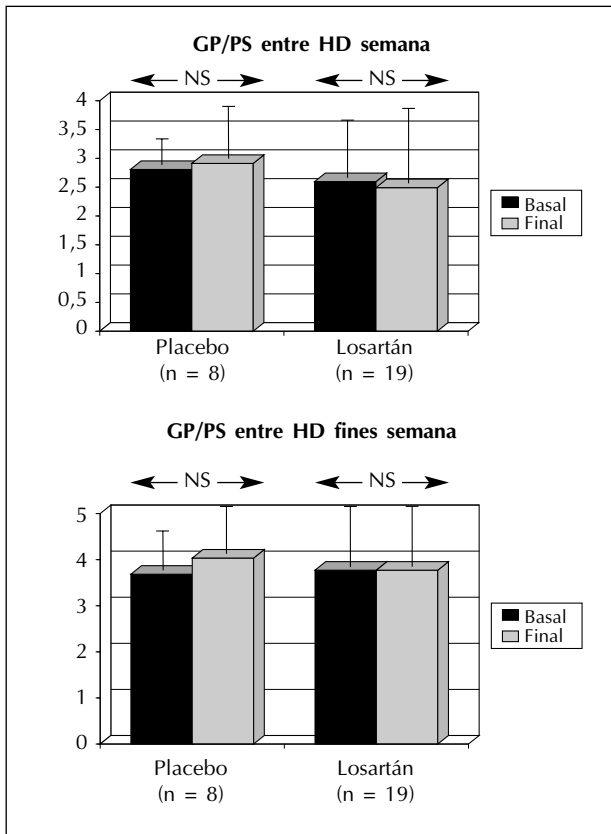


Fig. 1.—Media de las ganancias de peso (GP/PS) entre las sesiones de hemodiálisis de la semana (superior) y durante los fines de semana (inferior) de los grupos placebo y con Losartán en los períodos basal y de tratamiento. NS: no significativo.

sartán $2,5 \pm 1,6$, $p = 0,60$; *alta*: basal $4,6 \pm 0,5$, losartán $4,8 \pm 0,9$, $p = 0,51$). Tampoco se encontraron diferencias en la GP/PS tras el tratamiento con losartán en los subgrupos de pacientes con/sin diabetes o con/sin hiperparatiroidismo secundario.

En la figura 2 se pueden observar las variaciones individuales de las medias de GP/PS con respecto a sus valores basales tanto en el grupo tratado con losartán como en el placebo. Se puede observar que durante la semana dos pacientes mostraron descensos de la media de GP/PS mayores que el rango delimitado por el grupo placebo. De forma similar, durante el fin de semana cinco pacientes, que incluían a los dos anteriores, mostraron descensos mayores que el rango delimitado por el placebo.

Los principales parámetros clínicos y bioquímicos durante el estudio se pueden observar en la tabla II, destacando una menor incidencia de calambres en el grupo tratado con losartán próxima a la significación estadística ($p = 0,07$). Con respecto a los parámetros bioquímicos, se observaron incrementos es-

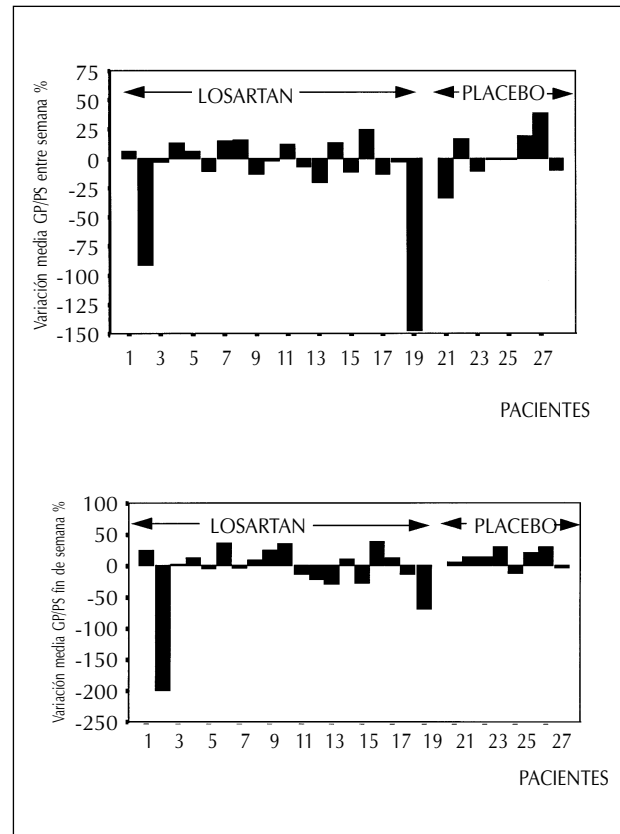


Fig. 2.—Variaciones individuales en porcentaje de las medias de ganancia de peso/peso seco (GP/PS) de los pacientes tratados con Losartán y placebo con respecto a sus valores basales, tanto durante la semana (superior) como durante los fines de semana (inferior).

tadísticamente significativos de los niveles de Na⁺ sérico ($p = 0,003$) y K⁺ sérico ($p < 0,001$) en el grupo de pacientes tratados con losartán.

DISCUSION

El losartán administrado por vía oral no se mostró eficaz en nuestro estudio para conseguir reducciones en el índice GP/PS durante la semana ni durante los fines de semana en una muestra de pacientes en programa de hemodiálisis. Tampoco se observaron descensos en las ganancias de peso para subgrupos de pacientes: diabéticos o con hiperparatiroidismo secundario.

La tolerancia clínica al losartán fue buena en la mayoría de los pacientes, salvo en un paciente que presentó una hipotensión severa y en el que se comprobó posteriormente una miocardiopatía dilatada y que probablemente dependía de niveles elevados de AII para el mantenimiento de la estabilidad cardio-

Tabla II. Parámetros clínicos y bioquímicos del grupo placebo y del grupo tratado con Losartán

	Placebo		p ¹	Losartán		p ¹
	Basal	Final		Basal	Final	
Parámetros clínicos						
TAM (mmHg)	104 ± 7	101 ± 6	NS	102 ± 9	100 ± 9	NS
Índice hipotensiones (%)	16 ± 5	14 ± 6	NS	14 ± 4	18 ± 5	NS
Índice calambres (%)	8 ± 6	9 ± 5	NS	6 ± 2	3 ± 2	0,07
Parámetros bioquímicos						
Na ⁺ (mmol/L)	142 ± 3	140 ± 2	NS	141 ± 3	144 ± 3	0,003
K ⁺ (mmol/L)	5,6 ± 0,7	5,4 ± 0,7	NS	5,1 ± 0,6	5,7 ± 0,7	< 0,001
Cl ⁻ (mmol/L)	104 ± 4	102 ± 5	NS	103 ± 4	103 ± 4	NS
Acido úrico (µmol/L)	330 ± 72	342 ± 60	NS	348 ± 60	354 ± 48	NS
Urea (mmol/L)	27 ± 6	29 ± 8	NS	31 ± 8	29 ± 8	NS

¹ T-Student pareada versus basal. TAM: tensión arterial media.

vascular. Globalmente considerados los pacientes tratados con losartán no mostraron descensos significativos de las cifras de TAM con respecto al basal o al grupo placebo, probablemente debido a que las dosis utilizadas en el estudio fueron la mitad de las aconsejadas para el tratamiento de la HTA en diálisis (a partir de 50 mg/día)¹³ así como al corto período de tiempo del estudio. Dicha dosis fue seleccionada para evitar que descensos significativos de la TA pudieran ocasionar hipotensión y alteraciones de las ganancias de peso inducidas por la morbilidad secundaria a la hipotensión.

La potencial eficacia de los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) en pacientes en hemodiálisis periódica, fue evaluada en dos estudios con resultados contradictorios. En el primero de ellos, Oldenburg y cols.⁹, en un estudio randomizado doble ciego, observó que el enalapril (5 mg × 2 veces semana) se mostraba capaz de disminuir las ganancias de peso entre sesiones, aunque dicho efecto resultó discreto (de 0,90 a 0,73 kg/día). Por el contrario, Bastani y cols.¹⁰ en un estudio retrospectivo de pacientes en hemodiálisis periódica no encontró diferencias en las ganancias de peso interhemodiálisis entre pacientes que habían recibido algún tipo de IECA y los que no lo habían hecho. Nuestro estudio evaluó la potencial eficacia del bloqueo selectivo de los receptores AT₁ de la AII mediante losartán oral, no encontrando un efecto positivo en la reducción de la ganancia de peso entre sesiones en pacientes en hemodiálisis considerados en su conjunto. No obstante, es preciso apuntar las limitaciones de nuestro estudio en cuanto a la utilización de una dosis baja del fármaco y durante un corto período de tiempo. A pesar de ello, entre los pacientes tratados con losartán en dos casos se observaron descensos de la ganancia de peso mayores

que el placebo durante la semana, y en cinco casos que incluían a los dos anteriores durante el fin de semana. Por ello, no podemos excluir un potencial efecto beneficioso de losartán en la reducción de las ganancias de peso entre sesiones en un subgrupo de pacientes en hemodiálisis periódica, presumiblemente aquéllos con niveles circulantes elevados de renina y AII.

Con respecto a los efectos colaterales asociados al tratamiento con losartán, observamos una menor incidencia de calambres durante las sesiones próxima a la significación estadística, que requerirá ser confirmada en ulteriores estudios. Por otra parte, observamos incrementos en los niveles de Na⁺ sérico durante el tratamiento con losartán, efecto similar al obtenido con IECAs y que podría ser explicado según algunos autores por el bloqueo de la acción de la AII sobre la liberación de ADH¹⁴ o bien, según otros por una menor sed derivada del bloqueo del SRAA y consecuentemente una menor ingesta de agua y por tanto mayores niveles de Na⁺ sérico¹⁵. La ausencia de modificaciones en la GP/PS con losartán en nuestro estudio no parecen apoyar este último mecanismo. Adicionalmente, el grupo tratado con losartán mostró incrementos en la concentración de K⁺ sérico, como efecto secundario del bloqueo del SRAA, incluso con dosis bajas como las utilizadas en este estudio, que deben ser tenidas en cuenta en aquellos pacientes con baja adherencia a la dieta de restricción de K⁺.

A pesar del conocido impacto de las excesivas ganancias de peso entre sesiones sobre la morbi-mortalidad de pacientes en hemodiálisis, no se han descrito hasta la actualidad estrategias suficientemente eficaces para su control^{1,2}. Resulta probable que la identificación de forma individualizada en cada paciente de los factores que puedan estar incidiendo

negativamente sobre las excesivas ganancias de peso tales como psicológicos/depresión, ingesta excesiva de Na⁺, activación del SRAA, umbral de sed, entre otros^{2-6,16}, permitiría elaborar estrategias terapéuticas globales más eficaces en las que se controlarían uno o varios factores y en los que presumiblemente deberían incluirse programas educacionales¹⁷. Parece poco probable que las estrategias terapéuticas que consideren un único factor puedan ser capaces de conseguir efectos significativos sobre las ganancias de peso de la población de enfermos en hemodiálisis en su conjunto.

En resumen, nuestro estudio no mostró un efecto positivo en la reducción de las ganancias de peso entre sesiones mediante la administración de losartán oral en pacientes en hemodiálisis crónica considerados en su conjunto. No podemos descartar, por una parte, que dosis más elevadas o bien períodos más prolongados puedan ejercer un efecto beneficioso sobre este parámetro, así como por otra una potencial utilidad en un subgrupo de pacientes en hemodiálisis. Dichos aspectos deben ser evaluados en futuros estudios.

BIBLIOGRAFIA

1. Oldenburg B, MacDonald GJ, Perkins RJ: Factors influencing excessive thirst and fluid intake in dialysis patients. *Dial Transplant* 17: 21-23, 1988.
2. Kaplan-De Nour, Czaczkes JW: Personality factors in chronic hemodialysis patients causing non-compliance with the medical regimen. *Psychosom Med* 34: 333-344, 1972.
3. Wirth JB, Folstein MF: Thirst and weight gain during maintenance hemodialysis. *Psychosomatics* 23: 1125-1134, 1982.
4. Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A, Marabini M, Gazzano G, Como G, Vigano E, Ambroso G, Morganti A: Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment. *Kidney Int* 44: 107-114, 1993.
5. Giovanetti S, Barsotti G, Cupisti A, Morelli E, Agostini B, Posella L, Gazzetti P, Dani L, Aloisi M, Antonelli A: Dipsogenic factors operating in chronic uremics on maintenance hemodialysis. *Nephron* 66: 413-420, 1994.
6. Ifudu O, Dulin AL, Friedman EA: Interdialytic weight gain correlates with glycosylated hemoglobin in diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 23: 686-691, 1994.
7. Fritzsimmans JT, Simons BJ: The effect of drinking in the rat of intravenous infusion of angiotensin, given alone or in combination with other stimuli of thirst. *Am J Physiol* 203: 45-49, 1969.
8. Yamamoto T, Shimizu M, Morioka M, Kitano M, Wakabayashi H, Aizawa N: Role of angiotensin II in the pathogenesis of hyperdipsia in renal failure. *JAMA* 256: 604-608, 1986.
9. Oldenburg B, MacDonald GJ, Shelley S: Controlled trial of enalapril in patients with chronic fluid overload undergoing dialysis. *Brit Med J* 296: 1089-1091, 1988.
10. Bastani B, Redington J: Lack of efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors in reducing interdialytic weight gain. *Am J Kidney Dis* 24: 907-911, 1994.
11. Duncia JV, Carini DJ, Chiu AT, Johnson AL, Price WA, Wong PC, Wexler RR, Timmermans PBMWM: The discovery of DuP 753, a potent, orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Med Res Rev* 12: 149-191, 1992.
12. Wong PC, Price WA, Chiu AT, Carini DJ, Duncia JV, Johnson AL, Wexler RR, Timmermans PBMWM: Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: Studies with EXP9270 and DuP 753. *Hypertension* 15: 823-834, 1990.
13. Ladson-Wofford SE, Binkley PF, Middendorf DF, Hebert LA: Hypertension in maintenance dialysis patient: current view on pathophysiology and treatment. En: Andreucci VE, Fine LG (eds.). *International Yearbook of Nephrology*. Oxford Medical Press, pp. 129-138, Oxford, 1996.
14. Van Stone JC: Controlling thirst in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 9: 47-50, 1996.
15. Lee WH, Packer M: Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 73: 257-267, 1986.
16. Martínez-Vera A, García C, Gaya J, Rivera F, Oliver JA: Abnormalities of thirst regulation in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Am J Nephrol* 12: 73-79, 1992.
17. McGee HM, Bradley C: *Quality of life following renal failure*. Harwood Academic Publishers, pp. 169-265, Switzerland, 1994.