

Nuevas estrategias para la modulación del sistema renina-angiotensina en la nefropatía diabética

Parking HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg K. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2008;358:2433-46.

Análisis crítico: **Pablo Gómez-Fernández**

Nefrología-Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital del SAS. Jerez

Revisión metodológica: **Fernando García López**

NefroPlus 2009;2(1):55-57.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Todos los pacientes reciben terapia con losartán, además de terapia antihipertensiva adicional, durante una fase abierta de tres meses. Tras este período y manteniendo la terapia de la fase abierta, se procede a aleatorización en dos grupos: uno recibe aliskiren y otro placebo. De un total de 805 sujetos que inician la fase abierta, 206 son excluidos durante la misma y 599 son aleatorizados. Seguimiento durante seis meses.

■ Asignación

Aleatorizada.

■ Enmascaramiento

Doble ciego

■ Pacientes

- Criterios de inclusión: sujetos de edad comprendida entre 18 y 85 años, con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 y nefropatía definida por un cociente albúmina/creatinina >300 mg/g (primera orina de la mañana).
- Criterios de exclusión: nefropatía no diabética, cociente albúmina/creatinina >3.500 mg/g, filtrado glomerular estimado (MDRD) <30 ml/min/1,73 m², potasio sérico >5,1 mEq/l, Hipertensión Arterial (HTA) grave, infección crónica del tracto urinario y eventos cardiovasculares en los últimos seis meses.

■ Intervención

Al inicio de la fase abierta, todos los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, excepto los betabloqueantes, fueron suspendidos. Se iniciaba entonces tratamiento con losartán 100 mg/d más terapia antihipertensiva adicional, con el objeto de conseguir una Presión Arterial (PA) óptima (<130/80 mmHg). Tras este período, y en caso de que la PA fuese inferior a 150/95 mmHg y persistiese la proteinuria, los pacientes fueron aleatorizados a aliskiren 150 mg/d o placebo durante tres

meses. Después, se aumentaba la dosis a 300 mg de aliskiren o placebo correspondiente, que se mantenía otros tres meses. Tras la aleatorización, se podían hacer los ajustes de dosis de otros antihipertensivos (no de losartán ni aliskiren) que fuesen necesarios para conseguir la PA óptima

■ Variables de resultado

- La variable primaria de eficacia fue verificar el grado de descenso del cociente albúmina/creatinina en orina aislada de la mañana (mediana de tres muestras de orina de tres días consecutivos), desde el período basal antes de la aleatorización hasta la finalización del estudio a las 24 semanas, en los pacientes que recibían aliskiren frente a los que recibían placebo. Análisis por intención de tratar.
- Como variables secundarias se establecieron: proporción de sujetos que alcanzaron una reducción del cociente albúmina/creatinina $\geq 50\%$, modificaciones de la tasa de excreción de albúmina (determinada en orina nocturna, tres noches consecutivas), modificaciones en la PA, cambios en el filtrado glomerular estimado (MDRD) y efectos adversos.

Todas las determinaciones de laboratorio se hacen en un laboratorio central.

■ Tamaño muestral

Se calculó un tamaño muestral de 396 pacientes para detectar, con una potencia del 90% y una significación de 0,05, una diferencia de 18% en la variable primaria entre el grupo con aliskiren y el grupo con placebo (asumiendo un DS de 55%). Debido al largo período de reclutamiento y al menor número de fallos de reclutamiento del esperado, se aleatorizaron 599 pacientes. Con este número y con los mismos presupuestos, la potencia fue del 94%.

■ Promoción

Novartis Pharma. Los autores hacen declaración de conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Características basales: la edad fue mayor en los sujetos que recibieron placebo, $61,8 \pm 9,6$ frente a $59,8 \pm 9,6$ años ($p = 0,009$). Las otras características, demográficas, PA basal, parámetros bioquímicos y fármacos asociados (hipoglucemiantes, estatinas, antiagregantes), fueron similares entre los dos grupos.

Variable principal: en el grupo de aliskiren se observó, al final de los seis meses, una reducción del cociente albúmina/creatinina del 20% comparado con el placebo (IC 95%, 9-30; $p < 0,001$). Tras el ajuste a los cambios de PA sistólica, la reducción fue del 18% (IC 95%, 7-28; $p = 0,002$). La reducción ya fue significativa (11%) a los tres meses de terapia con aliskiren (IC 95%, 2-20; $p = 0,02$).

Variabes secundarias: se observó una reducción de la albuminuria $\geq 50\%$ en el 24,7% de los sujetos que recibían aliskiren frente al 12,5% en los que recibían placebo ($p < 0,001$). La tasa de excreción de albúmina (orina nocturna) se redujo un 18% (IC 95%, 5-30; $p = 0,009$) en el grupo de aliskiren comparado con placebo. Al final el estudio, la PA sistólica y diastólica fue 2 y 1 mmHg más baja en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,07$ y $p = 0,08$, respectivamente). El descenso del filtrado glomerular estimado fue mayor en el grupo placebo que en el grupo con aliskiren (3,8 frente a 2,4 ml/min/1,73 m²), diferencia que no alcanzó significación estadística ($p = 0,07$). No existieron diferencias en los efectos adversos entre los que recibieron aliskiren y placebo. Catorce sujetos del grupo de aliskiren y cinco del grupo placebo tenían al menos una determinación de K⁺ sérico ≥ 6 mEq/l. Esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,06$) y, además, nueve de estos pacientes en el grupo de aliskiren tenían básicamente un K⁺ $\geq 5,1$ mEq/l, por lo que no debían haber sido aleatorizados.

Conclusiones de los autores: aliskiren tiene, independientemente de su acción antihipertensiva, efectos renoprotectores en pacientes con HTA, DM tipo 2 y nefropatía, que están recibiendo la terapia óptima recomendada actualmente.

COMENTARIOS DEL REVISOR

Numerosos estudios han demostrado que en la nefropatía diabética incipiente o establecida y el bloqueo del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) o con Inhi-

bidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) disminuye el desarrollo de proteinuria o ralentiza la progresión de la insuficiencia renal. Incluso en pacientes con DM, HTA y normoalbuminuria, la administración de IECA disminuye la incidencia de aparición de microalbuminuria. Así, en la DM, tanto en prevención primaria del daño renal (desarrollo de microalbuminuria), secundaria (desarrollo de proteinuria) y terciaria (progresión de insuficiencia renal), se establece la necesidad de usar IECA o ARA II. El efecto beneficioso que sobre la nefropatía ejercen los bloqueantes del SRA se fundamenta en la atenuación de la HTA sistémica e intraglomerular, y en la neutralización de otros efectos (oxidativos, profibróticos, proinflamatorios y disminución de nefrina, entre otros) ejercidos por la angiotensina II. La protección renal aportada por estos fármacos no es completa y en muchos casos persiste la proteinuria y sigue deteriorándose el filtrado glomerular. Con el propósito de conseguir un bloqueo más completo del SRA, se han probado el bloqueo dual (IECA + ARA II) o la adición de antialdosterónicos, comprobándose en algunos casos efectos adicionales positivos.

En el estudio AVOID, la adición de un inhibidor directo de renina, aliskiren, a la dosis óptima de un ARA II y otras terapias antihipertensivas, consigue a los seis meses una reducción adicional de la excreción de albúmina del 18% en sujetos con DM, HTA y proteinuria.

Teniendo en cuenta (en sujetos con terapia óptima) los valores relativamente bajos de proteinuria basal (513 mg/g), es destacable que la adición de aliskiren promueva una reducción adicional de la proteinuria. Dado que los valores finales de PA casual fueron ligeramente inferiores en los sujetos con aliskiren, no se puede descartar una participación de este hecho en los resultados obtenidos. No obstante, el ajuste a las modificaciones de la PA no modificó los resultados. Es posible que aliskiren tenga efectos adicionales sobre el SRA tisular renal. La comprobación de que, en sujetos normales con activación del SRA por dieta hiposódica, aliskiren consiguió mayor incremento del flujo sanguíneo renal que los IECA y los ARA II, apoya el valor adicional de aliskiren en la modulación del SRA renal. Caben varias explicaciones: la disminución de la actividad renina del aliskiren, a diferencia de los IECA y los ARA II, puede condicionar mayor inhibición del SRA renal; la gran afinidad de aliskiren por la renina depara un efecto inhibitorio prolongado del SRA renal; la capacidad del aliskiren de inhibir la actividad catalítica de la renina y la (pro)renina unidas al receptor (pro)renina produce un bloqueo más eficaz del SRA renal; por último, es posible que aliskiren pueda inhibir/atenuar la acción no catalítica del complejo renina/(pro)renina-receptor (pro)renina.

Los resultados del estudio AVOID generan cierta esperanza para diferir la progresión de la insuficiencia renal en los pacientes con nefropatía diabética. No obstante, hay algunos interrogantes. Aunque la proteinuria es un marcador muy importante de progresión de la enfermedad renal crónica, es sólo una variable intermedia. No tenemos datos sobre la progresión a largo plazo. En el estudio AVOID se observó buena tolerancia. Sólo se incluyeron sujetos con un valor de $K < 5,1$ mEq/l. Aun así, el bloqueo dual en los diabéticos con disminución de FG se asocia a riesgo de hipercaliemia. El bloqueo del sistema en sus pasos iniciales puede privar/disminuir la generación de otros péptidos con efectos beneficiosos (angiotensina 1-7 o AcSDKP, entre otros). Son necesarios estudios a largo plazo que investiguen si el efecto renoprotector del aliskiren (en monoterapia o en asociación con IECA o ARA II), medido por variables «finales» (progresión a IR avanzada, diálisis), supera al deparado por IECA, ARA II o su asociación.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En pacientes con nefropatía diabética tipo 2, aliskiren, añadido a terapia óptima renoprotectora, mejora a corto plazo un marcador intermedio como es la proteinuria residual. Se necesitan estudios que determinen si aliskiren, comparado con los otros bloqueantes del SRA (IECA/ARA II), disminuye la progresión a insuficiencia renal avanzada y diálisis.

CLASIFICACIÓN

Palabras clave: Diabetes mellitus. Proteinuria. Aliskiren, Renina. Angiotensina.

Nivel de evidencia: 2A.

Grado de recomendación: B.

Levels of evidence CEBM. Universidad de Óxford.
http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.