

El bloqueo combinado del eje renina-angiotensina ¿tiene efecto adicional al bloqueo en monoterapia en la nefropatía diabética?

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al., for the VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.

Análisis crítico: **Gema Fernández-Juárez, Ramiro Cazar-García, Ana M. Tato-Ribera**

Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

NefroPlus 2014;6(1):29-32

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jan.12445

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado, con un período de seguimiento mínimo de 2 años.

■ Asignación

- No se describe el método de aleatorización en la publicación. En proporción 1:1 a lisinopril o placebo y estratificada por centro, filtrado glomerular estimado (FGe) $< o > 60$ ml/min/1,73 m², proteinuria (cociente albúmina/creatinina $< o > 1000$ mg/g o cociente proteína/creatinina $< o > 1,5$ g/g) y utilización previa o no de tratamiento combinado de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina I (IECA) y antagonistas de receptores AT1 de angiotensina II (ARAI).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego, controlado con placebo.

■ Ámbito

- 32 centros médicos de veteranos en EE. UU. Se incluye población caucásica (72 %), afroamericana (23,8 %) e hispana (10 %).

■ Pacientes

- **Criterios de inclusión:** pacientes con diabetes mellitus tipo 2, FGe por MDRD4 entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y proteinuria (cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g) en muestra de orina espontánea.

Criterios de exclusión: pacientes con nefropatía no diabética, K sérico $> 5,5$ mmol/l, tratamiento con resinas de intercambio catiónico o imposibilidad para suspender medicación que aumentara el riesgo de hiperkalemia.

■ Intervenciones

En una fase inicial todos los pacientes fueron tratados con losartán a una dosis de 50 mg/día. En caso de buena tolerancia tras 2 semanas de tratamiento, que

se definió como no incremento de creatinina sérica > 30 % o K $< 5,5$ mEq/l, se subió la dosis a 100 mg/día, que se mantuvo durante 30 días. Si esta dosis era bien tolerada, los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 a:

- Lisinopril (n = 724 pacientes). Titulación de dosis 10 mg, 20 mg, 40 mg/día, cada 2 semanas, según tolerancia. Se utilizaron los mismos criterios de tolerancia que para el losartán. El 89,6 % y el 79,3 % de los pacientes de este grupo alcanzaron al menos 10 mg/día al final de la fase de ajuste de dosis y al final del estudio respectivamente.
- Placebo (n = 724 pacientes). Titulación cada 2 semanas con los mismos criterios. Al menos el 93,4 % y 83,9 % de los pacientes de este grupo alcanzaron el equivalente a 10 mg/día al final de la fase de ajuste de dosis y al final del estudio respectivamente.

■ Variables de resultado

Variable principal

Tiempo hasta el descenso del FGe por MDRD4 (disminución absoluta > 30 ml/min/1,73 m² si FGe > 60 ml/min/1,73 m² en el momento de la aleatorización, o disminución relativa > 50 % si FGe < 60 ml/min/1,73 m²), enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 (inicio de hemodiálisis crónica o FGe < 15 ml/min/1,73 m²) o mortalidad.

Variable secundaria

Tiempo hasta que el descenso del FGe < 15 ml/min/1,73 m² o ERC estadio 5, con los mismos criterios a los descritos en la variable primaria.

Variable terciaria

- Eventos cardiovasculares: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.
- Pendiente de cambio del FGe.
- Pendiente de cambio de la microalbuminuria en el primer año.

■ Tamaño muestral



Asumiendo una tasa de eventos del 45 % para la variable primaria y un 10 % de pérdidas de seguimiento, se calculó un tamaño muestral de 1850 pacientes con un período de reclutamiento de 3 años y un seguimiento mínimo de 2 años para que el estudio tuviera una potencia del 85 % para detectar una reducción del 18 % en la variable principal con un error de tipo I bilateral del 0,05.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Las variables principal y secundaria se analizaron con curvas de Kaplan-Meier y se compararon con test de *log-rank* estratificados. Los datos de pacientes perdidos de seguimiento o sin determinaciones de FGe se censuraron en la fecha de la última visita. Se realizaron análisis multivariantes con la regresión de Cox ajustados para FGe y albuminuria, edad, raza, sexo y utilización de tratamiento combinado en la aleatorización. Se analizaron de la misma forma los componentes individuales de la variable principal compuesta, los eventos

cardiovasculares, la hiperkaliemia y el fracaso renal agudo (FRA). Se analizaron los cambios del FGe y de la media geométrica de la albuminuria (previa transformación logarítmica) con modelos lineales mixtos de medidas repetidas. Las tasas de efectos adversos se compararon asumiendo una distribución de Poisson. Se utilizó el programa estadístico SAS v9.2.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités de Ética e Investigación de los centros participantes. Todos los pacientes participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00555217.

■ Promoción y conflicto de intereses

El laboratorio farmacéutico Merck donó la medicación (losartán y lisinopril). No participó en el diseño del estudio, análisis de los datos ni preparación del manuscrito, aunque revisó el contenido del manuscrito antes de su envío para publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se cribaron 4346 pacientes, 1648 fueron incluidos y 1448 aleatorizados (724 en cada grupo).

Análisis basal de los grupos

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a datos demográficos, características antropométricas, comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular, FGe, albuminuria y uso de fármacos hipotensores al inicio del estudio.

Variable principal

La mediana de seguimiento fue de 2,2 años, *hazard ratio* del grupo losartán + lisinopril vs. losartán + placebo: 0,88 (intervalo de confianza [IC] 95 % 0,7-1,12).

Grupo placebo: 152 eventos primarios (21 %): 78 pacientes tuvieron pérdida del FGe, 23 pacientes desarrollaron ERC estadio 5 y 51 pacientes fallecieron.

Grupo lisinopril: 132 eventos primarios (18,2 %): 59 pacientes tuvieron pérdida del FGe, 18 pacientes desarrollaron ERC estadio 5 y 55 pacientes fallecieron.

Tabla 1. Variable principal

	Grupo lisinopril (n = 724)	Grupo placebo (n = 724)
Variable principal (%)	132 (18,2)	152 (21)
RAR % (IC 95 %)		2,8 (-1,3 a 6,9)
RRR % (IC 95 %)		13 (-7 a 30)
NNT (IC 95 %)		37 (15 a -76)

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variable secundaria

Grupo placebo: 77 eventos secundarios (10,6 %).

Grupo lisinopril: 101 eventos secundarios (14 %).

Variable terciaria

Grupo placebo: la pérdida de FGe media fue de $-2,9$ ml/min/1,73 m² por año, y el descenso medio de albuminuria (cociente microalbuminuria/creatinina) tras el primer año de tratamiento, de 829 a 701 mg/g.

Grupo lisinopril: la pérdida de FGe media fue de $-2,7$ ml/min/1,73 m² por año, y el descenso medio de albuminuria (cociente microalbuminuria/creatinina) tras el primer año de tratamiento, de 786 a 517 mg/g.

El descenso de albuminuria fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento combinado con lisinopril ($p < 0,001$). No hubo diferencias en la caída de FGe.

Efectos secundarios

La proporción de efectos adversos graves atribuibles a la medicación fue más alto en el grupo tratado con combinación que en el grupo tratado con placebo (98 vs. 82 eventos por 100 pacientes/año). El FRA fue el efecto adverso grave más frecuente (12,2 vs. 6,7 eventos por 100 pacientes/año), *hazard ratio* 1,7 (IC 95 % 1,3-2,2; $p < 0,001$). La hiperpotasemia ocurrió en el grupo de lisinopril en más del doble que en el grupo placebo (3,6 vs. 2,6 eventos por 100 pacientes/año), *hazard ratio* 2,8 (IC 95 % 1,8-4,3; $p < 0,001$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de la terapia combinada de un IECA (lisinopril) y ARAII (losartán) en pacientes con nefropatía diabética proteinúrica no aporta beneficios clínicos de forma global.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Múltiples estudios han demostrado la capacidad del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para enlentecer la progresión de la insuficiencia renal en las nefropatías proteinúricas (diabéticas y no diabéticas). En los últimos años, se propuso que un bloqueo más completo (inhibir la cascada del SRAA en varios puntos) podría tener efecto sinérgico¹.

Este ensayo clínico bien diseñado pretende contestar a esta pregunta, si bien tuvo que suspenderse precozmente por aumento de efectos adversos en el grupo de tratamiento combinado; por tanto, los resultados que aporta en cuanto a eficacia no son valorables al no haberse cumplido el tiempo de seguimiento previsto.

Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperpotasemia, definida por $K > 6$ mmol/l y FRA, que no se definió de forma precisa; solo se indica que requirió hospitalización u ocurrió durante una hospitalización. Considerando que fue uno de los principales puntos que se tuvieron en cuenta para finalizar tempranamente el estudio, esta imprecisión en la definición podría ser una importante limitación del estudio.

En la literatura hay unanimidad en estudios previos de diseño similar en señalar que los pacientes tratados con IECA y ARAII de forma combinada tienen mayor riesgo de hiperpotasemia. Por otro lado, es un hecho constatable en la práctica clínica diaria.

No existe, sin embargo, esta unanimidad en cuanto a la aparición de FRA. Este efecto fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con la combinación también en el estudio ONTARGET². No obstante, no hubo ningún caso de FRA en el estudio PRONED³. En un metaanálisis previo que analizó los efectos secundarios de la combinación de aliskiren frente a IECA o ARA⁴, la hiperpotasemia fue significativamente más frecuente en la combinación, pero no lo fue el FRA. Una definición más precisa de FRA, así como un análisis más pormenorizado de los casos de FRA ocurridos en este estudio o en el estudio ONTARGET, sería recomendable para intentar aclarar la naturaleza y el origen de este efecto secundario.

La finalización precoz, por motivos de seguridad, de este estudio deja sin contestar la pregunta que se había formulado. En el tiempo de evolución del estudio se observó que el tratamiento combinado redujo más intensamente la proteinuria al año de tratamiento que la monoterapia. Sin embargo, la proteinuria es una variable subrogada que hay que confirmar con progresión renal, y este estudio no es capaz de ofrecer estos datos con fiabilidad.

En un estudio recientemente publicado por nuestro grupo³ también en pacientes con nefropatía diabética establecida, la utilización de la combinación a dosis equipotenciales (una diferencia importante con el estudio en discusión) no supuso un aumento de efectos adversos graves, pero tampoco mostró ningún beneficio adicional sobre la progresión renal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de la terapia combinada de un IECA (lisinopril) y ARAlI (losartán) en pacientes con nefropatía diabética proteinúrica se asoció a mayor número de efectos adversos graves.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica

Subtema: Nefropatía diabética proteinúrica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Ensayo clínico doble ciego. IECA. ARAlI. Bloqueo dual del SRAA. Proteinuria. Progresión de enfermedad renal. Inicio de hemodiálisis.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
2. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Poque J, et al., for the ONTARGET investigators. 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.
3. Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al., for the PRONEDI Study Group. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:211-8.
4. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, et al. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e42.