

¿Cómo influyen los antagonistas de la aldosterona asociados a los IECA o ARA II sobre la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica?

Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, 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.

Análisis crítico: **Secundino Cigarrán Guldrís**

Sección de Nefrología. Hospital da Costa. Burela (Lugo)

■ Delimitación del tema en estudio

El objetivo fue evaluar la eficacia de los antagonistas de la aldosterona en la reducción de la proteinuria en la enfermedad renal crónica (ERC).

■ Criterios de selección de estudios

Estudios en lengua inglesa sobre el uso de los antagonistas de la aldosterona en pacientes adultos, con enfermedad renal proteinúrica (albuminuria de al menos 30 mg/dl al inicio del estudio), que estuviesen recibiendo tratamiento con antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de la angiotensina (ARA II).

De los 15 estudios finalmente incluidos, ocho fueron ensayos aleatorizados, cuatro con diseño paralelo y otros cuatro con diseño cruzado. Siete estudios fueron ensayos controlados no aleatorizados.

■ Criterios de exclusión

De los 530 estudios inicialmente evaluados, se incluyeron 24. De éstos, nueve fueron descartados en una segunda selección por no recibir tratamiento con antagonistas del SRA durante más de 3 meses o por recibir tratamiento con antagonistas de la aldosterona sin tratamiento concomitante con IECA o ARA II.

Finalmente, de los 15 estudios finales, se excluyeron tres por la publicación de estudios en que los pacientes estaban ya incluidos y por no incluir otro valor estadístico que el valor de p.

■ Fuentes de datos

Se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE hasta noviembre 2006, con los términos aldosterona, espironolactona y eplerenona; en títulos de resúmenes de reuniones celebradas por la *American Society of Nephrology* y el *American College of Cardiology* de 2001 a 2005; finalmente, se revisó la bibliografía de las revistas identificadas.

■ Extracción de datos

La extracción de datos inicial fue realizada por el investigador principal y ratificada por otros dos investigadores. Las diferencias se resolvieron por consenso. El método de inclusión de los ensayos clínicos aleatorizados se basó en los índices de la escala de Jadad et al.¹.

■ Evaluación de la calidad

Los ensayos aleatorizados se evaluaron con la escala de Jadad. No se pudieron construir gráficos «en embudo» para evaluar el sesgo de publicación debido a la escasez de datos.

■ Tratamiento de los resultados

La variable de resultado principal fue el porcentaje de reducción de la proteinuria basal y las secundarias fueron la incidencia de hiperpotasemia, los cambios en el filtrado glomerular y en la presión arterial. Dada la heterogeneidad de los datos, no efectuaron un metanálisis, sino un análisis cualitativo.

■ Promoción

Se declaró la ausencia de soporte financiero o de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Según los criterios de inclusión, los 535 pacientes de los 15 estudios recibían previamente un bloqueante del SRAA, la mayoría un IECA en monoterapia. Solamente 2 pacientes recibían previamente un ARA II en monoterapia. Todos los pacientes estaban en estadios ERC 1 o 2 con un filtrado glomerular estimado >60 ml/min/1,73 m² y, al menos, microalbuminuria.

- Efecto añadido de los antagonistas de la aldosterona sobre la proteinuria:* la reducción de la proteinuria varió del 44 al 54% en los ensayos aleatorizados, del 30 al 38% en los paralelos y del 15 al 54% en los no aleatorizados; dos estudios compararon los efectos en diabéticos y no diabéticos, con resultados dispares.
- Efecto añadido de los antagonistas de la aldosterona sobre el potasio sérico:* la hiperpotasemia, definida como un potasio superior a 5 mEq/l, 5,5 mEq/l o 6,0 mEq/l, según los estudios, fue el efecto secundario más importante, con distintos grados de significación estadística según el tipo de diseño y el punto de corte definido.
- Efecto añadido de los antagonistas de la aldosterona sobre la presión arterial y filtrado glomerular:* la mitad de los ensayos aleatorizados y dos de los seis ensayos no aleatorizados mostraron un descenso significativo de la presión arterial; cinco de los seis ensayos que mostraron un descenso en la presión arterial partían de presiones basales medias superiores

a 130/70 mmHg, las dianas de tratamiento del K/DOQI para la presión arterial en la ERC con proteinuria. En dos de los cuatro ensayos aleatorizados con diseño paralelo, en ninguno de los ensayos cruzados y en dos de los cinco ensayos no aleatorizados descendió el filtrado glomerular al final del estudio; no hubo una clara relación entre la magnitud del descenso de la proteinuria y la reducción de la presión arterial o del filtrado glomerular.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La adición de un antagonista de la aldosterona a otro antagonista del SRAA disminuye la proteinuria sin producir efectos adversos, como hiperpotasemia o deterioro de la función renal. No se recomienda todavía su uso sistemático en pacientes con ERC debido a la escasez de datos y de ensayos clínicos bien diseñados. El uso precoz y juicioso de los antagonistas de la aldosterona puede ofrecer beneficios añadidos y evitar la progresión a estadios más avanzados de la enfermedad renal crónica.

■ COMENTARIOS

El uso de antagonistas de la aldosterona añadidos a terapia con IECA y/o ARA II puede tener una acción clínica beneficiosa en pacientes con ERC y proteinuria, sean o no diabéticos. La hipótesis de que la aldosterona puede contribuir a la progresión de la enfermedad renal se basa en estudios realizados en animales que ponen de manifiesto que el uso de los antagonistas de la aldosterona puede reducir la proteinuria y retrasar la progresión de la enfermedad renal independientemente de los efectos sobre la presión arterial¹.

Esta revisión se basa en ensayos de pequeño tamaño y corto seguimiento, restringidos a pacientes con estadios precoces de la ERC y con variables de resultado no clínicas, y con una variabilidad enorme en el tipo de diseño incluido, al mezclar ensayos con distribución aleatoria con otros sin ella. Por ello, los beneficios y los perfiles de seguridad observados en estos estudios deberán ser tomados con cautela con respecto a su extensión a otros contextos, como la evolución sobre la progresión de la ERC hacia los estadios finales, los pacientes con ERC sin proteinuria y el riesgo/beneficio en pacientes con estadios más avanzados de ERC y en pacientes ancianos².

Debido a estas limitaciones, se deben promover ensayos que contribuyan a aportar luz sobre la hipótesis de que el bloqueo de la aldosterona es una estrategia segura y eficaz de tratamiento en aquellos pacientes con ERC que no respondan al tratamiento con un IECA y/o ARA II, como ha sido aplicado a los pacientes con otra patología crónica como la insuficiencia cardíaca, en los que se ha identificado la aldosterona como la responsable neurohormonal del desarrollo de la fibrosis miocárdica y el consiguiente fallo cardíaco. En este sentido, son de gran valor los ensayos RALES y EPHEBUS, en los que el bloqueo aldosterónico disminuyó todas las causas de mortalidad en las poblaciones con fallo cardíaco congestivo.

En los estudios revisados en este artículo se añadió un antagonista de la aldosterona al tratamiento previo con IECA y/o ARA II. Esto es importante por dos razones. La primera porque el bloqueo del SRAA es incompleto a largo plazo; en aproximadamente un 10 y un 50% de los pacientes tratados, el bloqueo de la RAA no mantiene la supresión inicial de la aldosterona. Con este escape de la aldosterona, sus niveles aumentan después de 6-12 meses de tratamiento convencional, de modo que estos pacientes serían candidatos a un bloqueo específico³. La segunda es que el bloqueo del SRAA con IECA y/o ARA II constituye el actual tratamiento estandarizado para pacientes con ERC, de modo que los antagonistas de aldosterona fueran un tratamiento añadido, no sustitutivo, del tratamiento que ya ha demostrado su eficacia².

BIBLIOGRAFÍA

1. Manish P, Hotestter TH. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:668-77.
2. O'Hare, Kaufman JS, Covinsky KE, et al. Current guidelines for using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II-receptor antagonist in chronic kidney disease: is the evidence base relevant to older adults? *Ann Intern Med* 2009;150:717-24.
3. Pérez Pérez AJ. ¿Hay un lugar para el bloqueo de la aldosterona en la nefropatía diabética? *Nefrología* 2005;25:591-5.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La adición de un antagonista a un IECA y/o ARA II parece eficaz en los pacientes con ERC en estadios precoces con proteinuria. Dosis bajas de espironolactona son eficaces en pacientes con nefropatía diabética. Los efectos secundarios, en especial la hiperpotasemia, podrían minimizarse limitando su uso a pacientes con estadios precoces de ERC, aunque esto es motivo de controversia. Deberán efectuarse ensayos aleatorizados en otro tipo de pacientes y con variables clínicas de resultado.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Progresión de la enfermedad renal crónica. Uso de antagonistas de la aldosterona.

Palabras clave: Antagonistas de la aldosterona. Insuficiencia renal crónica. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Antagonistas de los receptores tipo I de la angiotensina II.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)