

¿Se enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica con los antagonistas de la aldosterona?

Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007004.

Análisis crítico: **Secundino Cigarrán Guldrís**

Sección de Nefrología. Hospital da Costa. Burela. Lugo

■ Delimitación del tema en estudio

El tema objeto de estudio son los beneficios y los daños de agregar antagonistas de la aldosterona (AA) a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que recibían inhibidores de la enzima de conversión (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II).

■ Criterios de selección de estudios

Estudios controlados y aleatorizados o cuasi aleatorizados que comparen el uso de los AA añadidos a IECA o ARA II frente a IECA o ARA II solos.

■ Fuentes de datos

MEDLINE desde 1966, EMBASE desde 1980, CENTRAL (la base de datos de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane) y búsquedas manuales de las listas de referencias en libros de texto, artículos y resúmenes relevantes, sin restricción idiomática.

■ Extracción de datos

Dos investigadores realizaron la extracción de los datos de forma independiente y un tercero resolvió las discrepancias.

■ Evaluación de la calidad

Se evaluó la calidad de los estudios mediante la ocultación de la asignación, el análisis por inten-

ción de tratar, la completitud del período de seguimiento y el enmascaramiento de los investigadores, participantes y evaluadores del desenlace.

■ Tratamiento de los resultados

Para las variables dicotómicas se calcularon los riesgos relativos (RR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%, mediante modelos de efectos aleatorios. Para variables continuas se calcularon las diferencias ponderadas de medias y sus IC 95%. La heterogeneidad fue evaluada con la prueba de ji cuadrado y la prueba I². Se efectuaron análisis separados para los AA selectivos y no selectivos.

También se llevó a cabo un estudio de subgrupos *post hoc* para comparar la incidencia de hiperpotasemia en pacientes que recibían espironolactona más 2 inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) frente a 2 inhibidores RAS solos, y en pacientes que recibían espironolactona más un inhibidor RAS (IECA o ARA II) frente a IECA o ARA II aislados.

■ Promoción

Explícitamente declarada la ausencia de soporte financiero y de conflicto de intereses de los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De los 137 estudios inicialmente seleccionados, se incluyeron 10 ensayos. De ellos, dos compararon un AA selectivo con placebo y ocho compararon AA no selectivos con placebo. La calidad de los estudios fue variable: la ocultación de la asignación fue adecuada en sólo 5 estudios, mientras que fue incierta en el resto; en ningún estudio hubo enmascaramiento completo de los participantes, investigadores, evaluadores de resultado y análisis de los datos, y solamente un estudio se analizó por tratamiento asignado. La tasa de abandono varió entre el 0 y el 15% y no difirió entre el grupo tratado y el control.

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

De los 10 estudios, siete incluyeron a pacientes diabéticos, uno incluyó pacientes con varios tipos de glomerulopatías y los otros dos incluyeron a pacientes no diabéticos con mayoría de IgA. Todos los estudios excluyeron a los pacientes con un filtrado glomerular renal inferior a 30 ml/min/1,73 m². El cociente basal albúmina/proteinuria varió entre 0,8 y 3,6 g/día. De los 8 estudios que analizaron la eficacia de los AA no selectivos, tres compararon espironolactona más IECA con monoterapia con IECA, mientras que seis compararon espironolactona más IECA y/o ARA II con IECA y/o ARA II solo.

En todos los estudios la dosis de espironolactona fue de 25 mg excepto en uno que utilizó entre 25 y 50 mg/día. El rango del período de estudio fue 2-20 meses. El tamaño de la muestra fue pequeño en todos los estudios (entre 18 y 268 pacientes) y

ninguno tuvo el poder suficiente para detectar los efectos adversos primarios de evolución, incluyendo mortalidad o la evolución renal a largo plazo.

Todos los estudios se propusieron los cambios en la proteinuria como primer objetivo. Los estudios que analizaron el papel de los AA selectivos (eplerenona 200 mg/día añadida a IECA durante 6 meses, y 50-100 mg/día de eplerenona añadida a IECA durante 2 meses) incluyeron a pacientes con diabetes tipo 2 y la modificación del cociente albúmina/creatinina fue su principal objetivo.

No se demostró heterogeneidad significativa para la variación del filtrado glomerular renal y presión arterial sistólica y diastólica, aunque sí para la variación de la proteinuria.

AA no selectivos (espironolactona) añadidos a IECA y/o ARA II frente a IECA y/o ARA II en monoterapia

Evolución	N.º de estudios	Participantes	Método estadístico	Efecto (IC 95%)
Proteinuria	7	372	Media de la diferencia	-0,80 g/d (-1,27 a -0,33)
FGR	5	306	Media de la diferencia	-0,70 ml/min/1,73 m ² (-4,73 a 3,34)
PAS	7	372	Media de la diferencia	-3,40 mmHg (-5,13 a -1,68)
PAD	6	336	Media de la diferencia	-1,79 mmHg (-2,99 a -0,59)
Hiperpotasemia	8	436	Riesgo relativo	3,06 (1,26 a 7,41)
Hiperpotasemia (n.º de inhibidores usados)				Solamente subtotales
a) Espironolactona + 2 IECA o ARA II	4	149	Riesgo relativo	4,30 (1,12 a 16,51)
b) Espironolactona + 1 IECA o ARA II	6	287		2,32 (0,76 a 7,06)
Potasio sérico	7	372	Media de la diferencia	0,27 mEq/l (0,10 a 0,44)
Ginecomastia	2	195	Riesgo relativo	6,62 (0,80 a 54,58)
Proteinuria en tipo enfermedad renal				
a) No diabética	3	231	Media de la diferencia	-0,99 g/d (-1,40 a -0,57)
b) Diabética	4	141		-0,46 g/d (-1,00 a 0,08)
Proteinuria (duración del estudio)				
a) <6 meses	5	177	Media de la diferencia	-0,53 g/d (-0,88 a -0,18)
b) >6 meses	2	195		-1,21 g/d (-1,40 a -1,02)

FGR: filtrado glomerular renal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina.

No hubo diferencias en el filtrado glomerular renal cuando se agregaron AA no selectivos a IECA o ARA II. Sí se observó un descenso de la proteinuria y de la presión arterial sistólica y diastólica.

AA selectivos (eplerenona) añadidos a IECA y /o ARA II frente a IECA y/o ARAII solo

Se evidenció una importante reducción de la proteinuria, y de las presiones arteriales sistólica y diastólica a las 12 semanas de tratamiento con eplerenona y IECA en comparación con IECA más placebo. No hubo cambios en el filtrado glomerular renal.

Efectos secundarios

Con los AA no selectivos se observó un aumento de la hiperpotasemia, tanto global como en el análisis de subgrupo con el uso de otros dos medicamentos inhibidores al eje renina-angiotensina. Cuando la espironolactona se asoció a un solo inhibidor del eje renina-angiotensina, también hubo un aumento de la hiperpotasemia, pero con un intervalo de confianza del

95% muy amplio, que no descarta la equivalencia. El segundo efecto secundario estudiado fue el desarrollo de ginecomastia, que solamente fue comunicado en un estudio de 83 pacientes: apareció en 6 pacientes, en quienes no fue necesario suspender la medicación.

En el grupo de los AA selectivos no hubo un riesgo aumentado de hiperpotasemia cuando se asoció eplerenona a IECA en comparación con IECA más placebo (dos estudios, 509 pacientes, RR 1,62; IC 95%: 0,66 a 3,95). No hubo heterogeneidad entre los estudios incluidos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con filtrado glomerular superior a 30 ml/min/1,73 m² con proteinuria persistente tras ser tratados con dosis máximas de IECA o ARA II, los AA podrían añadirse con el objetivo de reducir la proteinuria. Los AA deberán ser prescritos a mínimas dosis (espironolactona 25 mg/día y eplerenona a 50 mg/día), con vigilancia estrecha de los valores de potasio durante el tratamiento. No se han evaluado los efectos a largo plazo de los AA.

■ COMENTARIOS

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona no previene completamente la progresión de la enfermedad renal. Añadir un AA puede aportar un efecto añadido a la protección renal¹. Sin embargo, los beneficios y la seguridad en pacientes con enfermedad renal crónica deben ser interpretados con cautela en lo que respecta a la progresión de la enfermedad renal.

Las limitaciones de esta revisión, que los propios autores reconocen, son la deficiente calidad de los ensayos que la componen, el número insuficiente de pacientes, la variabilidad en el diseño de los estudios, su heterogeneidad y la alta tasa de abandonos en los estudios analizados. Aunque su mayor limitación es la ausencia de estudios a largo plazo que analicen la eficacia de los AA sobre la mortalidad, la necesidad de tratamiento sustitutivo, la progresión de la enfermedad renal y la regresión de la proteinuria.

De interés, en el contexto renal, es el papel de la aldosterona en el daño renal vía inflamatoria o profibrótica implicando al estrés oxidativo, activación del NF-kappa-B, AP-1, ICAM, VCAM y otros mediadores². De especial interés es la reciente publicación, en un modelo de ablación renal en ratas, del papel que pueden tener los AA no selectivos, a bajas dosis, añadidos a los IECA y a los ARA II sobre la fibrosis renal reduciendo la lesión glomerular, factor clave en la progresión de la ERC, mediante una mejor protección del número y de la lesión de los podocitos, así como la prevención de la lesión intersticial, mecanismo independiente del control de la presión arterial, aunque su aplicación en humanos requiere posteriores estudios.

Finalmente, son necesarios estudios prospectivos de tamaño de muestra adecuado, a largo plazo, que evalúen los efectos de los AA sobre el FG y la mortalidad, y que aporten una respuesta concluyente tanto a los clínicos como a los pacientes. También se requieren estudios entre los AA selectivos y no selectivos sobre los efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker GJ, Hewitson TD, Chrysostomou A. Aldosterone in clinical nephrology-old hormone, new questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2316-21.
2. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent-novel functions for old hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2302-5.
3. Nemeth Z, Kokenky G, Godo M, Mózes M, Rosivall L, Gross ML, et al. Increased renoprotection with ACE inhibitor plus Aldosterone antagonist as compared with monotherapies- the effect on podocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3640-51.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Añadir un AA, a dosis bajas, a un IECA o a un ARA II reduce la proteinuria y la presión arterial en ERC estadios 1-3, sin efecto significativo sobre el filtrado glomerular. Sus efectos a largo plazo no han sido estudiados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Progresión de la enfermedad renal.

Palabras clave: Antagonistas de la aldosterona. Enfermedad 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: Moderada.

GRADO de RECOMENDACIÓN: Débil.

(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).
