

Efecto del olmesartán (ARA-II) en pacientes con enfermedad renal crónica severa en situación de prediálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal

Francisco Coronel^a, Isabel Pérez-Flores^a, Laura Salanova^b,
José Antonio Herrero^a y Secundino Cigarrán^c

^aServicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bHospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^cHospital Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

Resumen

Introducción: Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) son fármacos eficaces en el control de la presión arterial (PA), con demostrada acción anti-proteinúrica. Aunque varios ARA-II han sido empleados con eficacia en la insuficiencia renal crónica (IRC), no hay estudios publicados sobre el efecto del olmesartán (ARA-II) en pacientes con IRC en estadio IV y V de la NKF.

Objetivo: El objetivo del estudio ha sido analizar la eficacia y la seguridad del empleo del olmesartán medoxomilo en pacientes hipertensos con IRC en situación de prediálisis (PreD), y en tratamiento con hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP). En los pacientes en PreD y en DP con función renal residual (FRR) se ha estudiado también el efecto en la proteinuria y la función renal.

Pacientes y métodos: Se ha incluido a 32 pacientes (11 pacientes en PreD, 9 en HD y 12 en DP) a los que se añadió olmesartán (20-40 mg/día) a su tratamiento antihipertensivo, y se estudió su efecto en la PA y distintos parámetros analíticos a 1 y 3 meses de seguimiento: hemo-

globina, hematocrito, tasa de filtración glomerular (TFG), proteinuria, potasio (K), ácido úrico, AST, ALT, GGT, proteína C reactiva (PCR), albúmina, transferrina, ferritina y fibrinógeno.

Resultados: Al mes del inicio de tratamiento con olmesartán, la PA se reduce de forma significativa de 156/88 a 138/76 mmHg ($p < 0,001$), y mantiene un buen control a los 3 meses (131/73 mmHg; $p < 0,001$), con un porcentaje mayor de pacientes con cifras de PA $< 130/80$ (el 87 % al inicio, el 60 % a 1 mes y el 56 % a los 3 meses). En pacientes con FRR, la proteinuria disminuye de forma significativa a lo largo del estudio (2,4 frente a 1,5 g/24 h; $p < 0,001$), aunque la TFG no se modifica. Las cifras de K séricas sufren un ligero incremento de 4,5 a 4,8 mEq/l. La PCR y el fibrinógeno se reducen significativamente ($p < 0,02$), sin que se altere la función hepática ni los índices de nutrición. Los parámetros de anemia no se modifican tras 3 meses de tratamiento, sin cambios en las necesidades de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Un paciente en PreD tuvo que ser excluido del estudio por presentar edemas periféricos a los pocos días de tratamiento con olmesartán. No se observaron otros efectos secundarios.

Conclusiones: El tratamiento con olmesartán en pacientes con IRC en estadio IV y V (tanto en DP como en HD) es eficaz en el control de la PA y muy bien tolerado. A pesar de la situación de enfermedad renal severa, olmesartán reduce significativamente la proteinuria, sin empeorar la función renal ni la anemia. El prometedor efecto en los parámetros de inflamación necesita ser confirmado.

Este estudio se ha realizado con la ayuda de una beca a la investigación de Pfizer.

Correspondencia: Dr. F. Coronel.
Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: fcoronel.hcsc@salud.madrid.org

Recibido el 14-4-2008; aceptado para su publicación el 28-5-2008.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Hipertensión arterial. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Olmesartán. Hemodiálisis. Diálisis peritoneal. inflamación. Anemia.

EFFECT OF THE ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER OLMESARTAN IN PATIENTS UNDER PRE-DIALYSIS, HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS

Abstract

Introduction: Angiotensin II receptor blockers (ARB II) are effective in controlling blood pressure (BP) and have a demonstrated antiproteinuric effect. Several ARB have been used in the treatment of chronic kidney disease (CKD), but no studies have been published on the effect of olmesartan (an ARB II) in patients with CKD stages IV and V of the National Kidney Foundation.

Objective: The present study evaluated the efficacy and safety of olmesartan medoxomil (OLM) in hypertensive patients in pre-dialysis (PreD), peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD). In patients in PreD and PD with residual renal function, the effect of this drug on proteinuria and renal function was also studied.

Patients and methods: Thirty-two patients (11 in PreD, 12 in PD and 9 in HD) were treated with OLM, added to their regular treatment, and the influence on hemoglobin, hematocrit, glomerular filtration rate (GFR), proteinuria, potassium, uric acid, glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT), gamma glutamyl transaminase (GGT), C-reactive protein (CRP), albumin, transferrin, ferritin and fibrinogen were studied after 1 and 3 months of treatment.

Results: OLM treatment significantly reduced BP from 156/88 to 138/76 mm Hg ($p < 0.001$) at 1 month, with good control at 3 months (131/73 mmHg, $p < 0.001$) and with a greater percentage of patients with BP values $< 130/80$ (87%, 60% and 56% at treatment onset and at 1 and 3 months, respectively). In patients with residual renal function, proteinuria was significantly reduced from baseline values of 2.4 g/day to 1.5 g/day ($p < 0.001$) but there was no change in GFR after 3 months. Serum potassium levels showed a slight increase from 4.5 to 4.8 mEq/L. CRP and fibrinogen levels were significantly reduced ($p < 0.02$), although liver function and nutritional indexes showed no change. Anemia was unmodified after 3 months of treatment with no change in doses of erythropoiesis-stimulating agents. One patient in preD could not

be included in the study due to the development of peripheral edema a few days after treatment with OLM. No other adverse effects were observed.

Conclusions: Treatment with OLM in patients with advanced CKD in preD, PD and HD is effective for BP control and is very well tolerated. Despite severe renal disease, OLM significantly reduces proteinuria, with no deleterious effects on renal function or anemia. The promising effects on parameters of inflammation require confirmation.

Key words: Chronic kidney disease. Hypertension. Angiotensin II receptor blockers. Olmesartan. Hemodialysis. Peritoneal dialysis. Inflammation. Anemia.

Introducción

El empleo de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) se ha generalizado en los últimos años, con buenos resultados en el control de la presión arterial (PA) y de la proteinuria, pero con algunos efectos secundarios, especialmente problemáticos en los pacientes con ERCA, como la hiperpotasemia y la anemia, que se dan en menor medida con los inhibidores de los receptores tipo I de angiotensina II (ARA-II)¹. Algunos ARA-II han sido utilizados en pacientes renales con buena respuesta en el control de la PA y también reducción de la proteinuria²⁻⁴, sobre todo en nefropatía diabética^{5,6}. Nuestra experiencia con alguno de estos fármacos ha confirmado buenos resultados en la ERCA⁷ e incluso en pacientes en diálisis, sin agravar la anemia y sin incremento del potasio sérico⁸. Hay pocos estudios sobre el empleo de ARA-II en pacientes hipertensos con ERCA en grado IV de la clasificación de la NKF-DOQI (aclaramientos de creatinina < 30 ml/min)⁹ o en pacientes en grado V tratados con hemodiálisis (HD) o con diálisis peritoneal (DP)^{10,11}.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar el efecto de un fármaco de la familia de los ARA-II, el olmesartán medoxomilo en pacientes con hipertensión arterial y situación de ERCA grado IV y V (HD

y DP) de la NKF-DOQI, solo o asociado al tratamiento antihipertensivo previo, para ello se analiza la respuesta en la PA y parámetros analíticos de anemia, potasio sérico, nutrición, inflamación, enzimas hepáticas, función renal y proteinuria.

Pacientes y métodos

Se seleccionó a 33 pacientes con hipertensión arterial no bien controlada y ERCA en estadios IV y V: 12 pacientes en estadio IV de la consulta de prediálisis, 12 pacientes en tratamiento con DP y 9 pacientes en tratamiento con HD. La media \pm desviación estándar de edad de los pacientes era de $59,0 \pm 14,5$ años; el 81 %, varones. Los pacientes en HD y DP llevaban 19 ± 31 meses en diálisis. La etiología de la ERCA se distribuye en: el 30 %, nefropatía diabética; el 28 %, nefroangiosclerosis; el 13 %, nefropatía intersticial; el 10 %, glomerulonefritis crónica, y el 19 %, no filiadas y otras. El 46 % de los pacientes presentaban afección vascular, con cardiopatía isquémica más arteriopatía periférica en el 28 %, cardiopatía isquémica aislada en el 19 %, sólo arteriopatía periférica en el 3 % y afección cerebrovascular en el 6 %. El 47 % de los pacientes estaban en tratamiento con estatinas y ese porcentaje y su dosis no se modifican durante el estudio. La infección aguda, incluidos episodios de peritonitis, y la infección del orificio de salida del catéter peritoneal o del acceso vascular para HD se consideraron criterios de exclusión para el estudio. Tras la selección de los pacientes y el consentimiento informado por cada uno de ellos para la utilización de sus datos personales y analíticos, se prescribe olmesartán medoxomilo a dosis de 20 mg/día como tratamiento único o asociado a su tratamiento antihipertensivo habitual. Ningún paciente se trataba previamente con ARA-II o con IECA. Se analizan los datos basales, previos al empleo de olmesartán y a 1 y 3 meses de su administración. Se considera control inadecuado de la PA valo-

res de PA sistólica > 140 mmHg y de PA diastólica > 80 mmHg. La PA se midió con un esfigmomanómetro estándar en sedestación. La media de 3 mediciones consecutivas se calculó en cada visita. El 63 % de los pacientes estaban utilizando más de 2 fármacos antihipertensivos (en ningún caso ARA-II) antes de comenzar el tratamiento con olmesartán, con una media de $2,4 \pm 1,3$ fármacos.

De forma basal y a 1 y 3 meses de tratamiento con olmesartán se recogen datos de PA, creatinina y urea séricas, potasio sérico, hemoglobina, AST, ALT, GGT, albúmina y prealbúmina séricas, ferritina, proteína C reactiva (PCR) por método no ultrasensible y fibrinógeno. En pacientes con diuresis residual (pacientes en prediálisis y pacientes en DP) se recogen los datos de creatinina y urea en orina para calcular la tasa de filtración glomerular (TFG) y los valores de proteinuria en orina de 24 h. La tolerancia clínica al empleo de olmesartán se valora en visita médica mensual.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 14.0, con pruebas paramétricas y no paramétricas. Todos los valores se expresan como media \pm desviación estándar. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando la p fue $< 0,05$.

Resultados

Treinta y dos pacientes completan los 3 meses de tratamiento. Un paciente de prediálisis sale del estudio por presentar edemas periféricos a los pocos días de comenzar con olmesartán, que podrían estar relacionados con el empleo del fármaco. Los pacientes se mantienen clínicamente estables, y al mes de tratamiento con olmesartán se observa una reducción significativa de la PA ($p < 0,001$), que se mantiene a los 3 meses ($p < 0,001$) (fig. 1). El potasio se sitúa en valores normales durante el seguimiento, aunque sus valores medios se incrementan de $4,5 \pm 0,7$ a

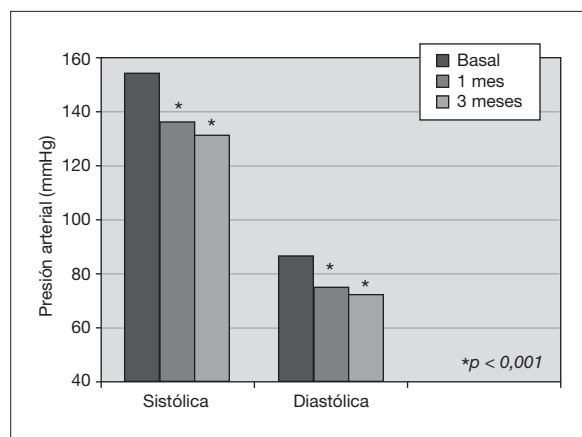


Figura 1. Efecto del olmesartán en la presión arterial.

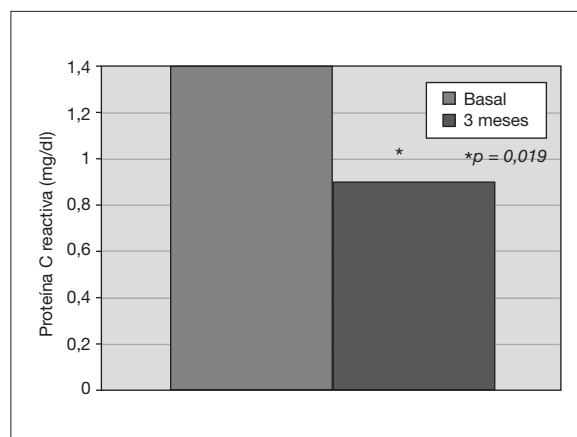


Figura 2. Efecto del olmesartán en la proteína C reactiva.

Tabla I. Parámetros analíticos de los pacientes tratados con olmesartán

	Basal	3 meses	p
Albúmina (g/dl)	3,7 ± 0,4	3,8 ± 0,4	NS
Prealbúmina (mg/dl)	29,8 ± 8,5	31,8 ± 9,6	NS
Ferritina (ng/ml)	373,9 ± 413	329 ± 243	NS
Hemoglobina (g/dl)	12,6 ± 1,3	13 ± 1,4	NS
Dosis de darbepoetina (μg/semana)	36 ± 26	39 ± 25	NS
AST (U/l)	27,3 ± 35,1	18,8 ± 8,3	NS
ALT (U/l)	26,8 ± 35,8	18,4 ± 12,3	NS
GGT (U/l)	49 ± 49	44 ± 43,4	NS
PCR (mg/dl)	1,4 ± 2,2	0,9 ± 1,8	0,019
Fibrinógeno (mg/dl)	576 ± 163	501 ± 121	0,015
Potasio sérico (mEq/l)	4,5 ± 0,7	4,8 ± 0,7	0,04

ALT: alaninaminotransferasa; AST: aspartatoaminotransferasa; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; PCR: proteína C reactiva.

4,8 ± 0,7 mEq/l a los 3 meses ($p < 0,05$) (tabla I). No se detecta empeoramiento de la anemia en los 3 meses de seguimiento (hemoglobina basal 12,6 ± 1,3 frente a 13,0 ± 1,4 g/dl, sin significación estadística) ni diferencias significativas en las dosis de darbepoetina empleadas en el mismo período (tabla I). La PCR y el fibrinógeno disminuyen de forma significativa a los 3 meses ($p < 0,02$) (figs. 2 y 3 y ta-

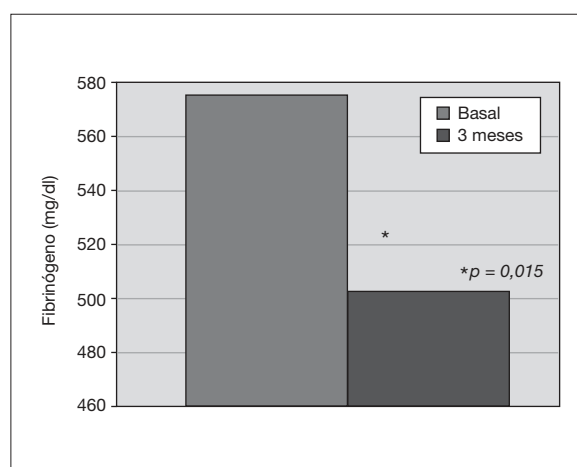


Figura 3. Efecto del olmesartán en las concentraciones de fibrinógeno.

bla I), mientras los valores de ferritina se reducen levemente (tabla I). No se aprecian cambios en las enzimas hepáticas ni en los parámetros nutricionales (tabla I). En los pacientes en prediálisis y DP con función renal residual no se objetivó cambios significativos en la TFG al mes y 3 meses (basal, 8,8 ± 8,1; al mes, 8,7 ± 8,0; a los 3 meses, 9,0 ± 9,6 ml/min), pero sí una reducción significativa y progresiva de la proteinuria (fig. 4).

No se objetivaron efectos secundarios en ninguno de los pacientes que completaron los 3 meses de tratamiento.

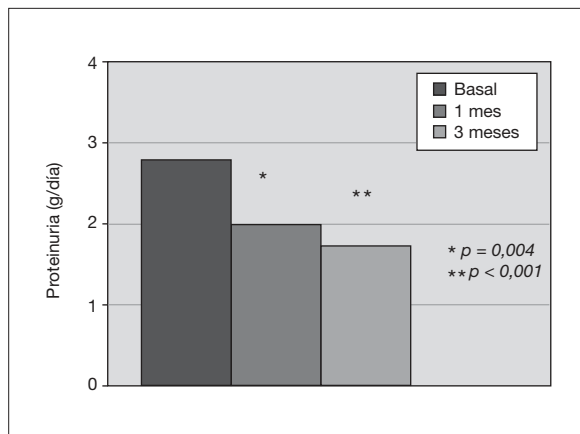


Figura 4. Efecto del olmesartán en la proteinuria.

Discusión

Los ARA-II que han demostrado un buen efecto antihipertensivo y en la proteinuria en pacientes con enfermedad renal^{3,4} han sido poco estudiados en ERCA o enfermos en diálisis; son poco frecuentes los estudios que incluyen a pacientes con afectación importante de la función renal^{7,9,12}. Nuestro estudio muestra el buen control de la hipertensión arterial (HTA) cuando se emplea un ARA-II como el olmesartán, a pesar de la severa insuficiencia renal de los pacientes desde el primer mes de su empleo. El olmesartán ha demostrado una eficacia antihipertensiva similar o superior a otros ARA-II y proporciona un mejor control diario de la PA¹³, pero en nuestro conocimiento no hay estudios con olmesartán en la HTA en pacientes en tratamiento dialítico. En pacientes hipertensos con proteinuria los ARA-II han demostrado una reducción de la excreción urinaria de proteínas y alguno de los trabajos publicados incluyen a pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, con nefropatía diabética o con nefropatía no diabética^{3,5,6,14}. En ERCA también se ha comunicado la reducción de la proteinuria con el empleo de ARA-II^{7,9,15}. En nuestros resultados hay que señalar el efecto beneficioso del olmesartán en la disminución de la proteinuria no sólo en los pacientes con ERCA en situación de pre-

diálisis, sino también en los pacientes tratados con DP y función renal residual conservada, hallazgo no descrito hasta ahora. Si la reducción de la proteinuria es un signo de protección de la función renal, los estudios efectuados para analizar la evolución de la función renal con ARA-II no han evidenciado un efecto desfavorable en ella, pero tampoco un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad renal cuando se ha estudiado a pacientes con deterioro leve de la función renal³, ni tampoco en aquellos con deterioro moderado^{4,9} o severo^{7,9}. Solamente en un estudio con pacientes en DP, Suzuki et al¹⁰ demostraron un efecto enlentecedor del deterioro de la función renal con el empleo de un ARA-II como el valsartán. En nuestros pacientes no se observan cambios en la evolución de la función renal tras la administración de olmesartán, aunque el corto plazo de seguimiento impide una mejor valoración. En el conjunto de pacientes el potasio sérico se eleva a los 3 meses de comenzar el tratamiento con olmesartán, pero se mantiene siempre en valores dentro de la normalidad. Se ha descrito que en pacientes con insuficiencia renal con tasa de filtración glomerular de 60 ml/min/1,73 el empleo de un ARA-II como el valsartán no produce hiperpotasemia, comparado con la elevación significativa de potasio que causa un IECA como el lisinopril¹. Hemos observado un efecto similar al comparar IECA con irbesartán en pacientes con ERCA⁷. Mientras que en pacientes en HD los ARA-II parecen incrementar el riesgo de desarrollar hiperpotasemia¹⁶; sin embargo, en DP ni IECA ni ARA-II han demostrado cambios importantes en el potasio sérico tras 4 meses de seguimiento¹¹. Otro de los efectos negativos descritos hace años con el empleo de IECA, y en menor medida con los ARA-II, en pacientes con ERCA, como el empeoramiento de la anemia, no parece confirmarse en trabajos recientes^{17,18}, y no lo hemos observado con el tratamiento con olmesartán en nuestros pacientes. Un aspecto a resaltar en nuestro estudio es el efecto antiinflamatorio que se aprecia tras la administración

de olmesartán, con la disminución de los valores de marcadores de inflamación como PCR y fibrinógeno a los 3 meses de tratamiento. Este efecto tiene antecedentes en la literatura. La administración de dosis altas de candesartán a largo plazo en ratas hipertensas ha demostrado, en un estudio muy reciente, efectos antiinflamatorios de este ARA-II¹⁹. Previamente, en pacientes con hipertensión esencial sin afectación renal, el olmesartán redujo parámetros inflamatorios, como la PCR, en tan sólo 6 semanas de tratamiento²⁰. En pacientes no diabéticos con daño renal en estadios 3 y 4 el olmesartán, a dosis de 40 mg/día durante 16 semanas, ha demostrado, además de disminución de la PA y la proteinuria, una reducción de la PCR y el fibrinógeno¹⁵.

El estudio tiene las limitaciones de incluir una muestra pequeña de pacientes y que, en cuestiones como

la evolución de la función renal, precisaría de mayor tiempo de seguimiento; sin embargo, el efecto en los marcadores de inflamación con dosis bajas de olmesartán se produce a pesar del breve tiempo de tratamiento.

En conclusión, los resultados de este estudio a corto plazo indican que el olmesartán es un eficaz y bien tolerado fármaco antihipertensivo en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, incluso en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Olmesartán produce además una significativa reducción de la proteinuria sin empeorar la función renal, a pesar de la situación de enfermedad renal severa. El efecto en marcadores de inflamación observado con el olmesartán ofrece una nueva dimensión sobre la posibilidad de los ARA-II en la afección cardiovascular.

Bibliografía

1. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Jannsen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* 2000;58:2084-92.
2. Leu J-G, Huang C-M, Kao S-J, Jiang W-W. Efficacy and safety of losartan in patients with proteinuria. *Nephron.* 2002;91:496-8.
3. Praga M, Fernandez-Andrade C, Luño J, Arias M, Poveda R, Mora J, et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in nondiabetic proteinuric renal disease: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1806-13.
4. Rysava R, Tesar V, Merta M; for the Czech Group for the Study of Glomerulonephritis. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2005;10:207-13.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-60.
6. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
7. Coronel F, Cigarrán S, García-Mena M, Herrero J, Calvo N, Pérez Flores I. Irbesartan y enfermedad renal crónica avanzada de causa no diabética. Estudio comparativo con IECAS. *Nefrología.* 2008;28:56-60.
8. Coronel F, Ruiz E, Herrero JA, Martín P, Mateos P, Touchard A, et al. Effect of an angiotensin receptor antagonist (irbesartan) on peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 1:S62.
9. De Rosa ML, De Cristofaro A, Rossi M, Baiano A, Cardace P, Albanese L, et al. Irbesartan effect on renal function in patients with renal impairment and hypertension: a drug withdrawal study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:482-9.
10. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effect of an angiotensin II receptor blocker; valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:1056-64.
11. Phakdeekitcharoen B, Leelasa-Iguan P. Effects of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:738-46.
12. Sharma AM, Hollander A, Köster J. Efficacy and Safety in Patients with Renal Impairment treated with telmisartan (ESPRIT) Study Group. Telmisartan in patients with mild/moderate hypertension and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2005;63:250-7.
13. Brunner HR, Arakawa K. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals. *Clin Drug Invest.* 2006;26:185-93.
14. Viberti G, Wheeldon NM, for the MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002;106:672-8.
15. De Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J, Puerta M, Cachofeiro V, Lahera V, et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic renal disease: effects of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17 12 Suppl 3: S206-12.

16. Knoll GA, Sahgal A, Nair RC, Graham J, Van Walraven C, Burns KD. Renin-angiotensin system blockade and the risk of hyperkalemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Med.* 2002;112:110-4.
17. Piccoli A, Pastori G, Pierobon E, Torraca S, Andreucci M, Sabbatini M, et al. Anti-renin-angiotensin drugs and development of anemia in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2005;18:585-91.
18. Saudan P, Halabi G, Perneger T, Waserfallen JB, Wauters JP, Martin PY; Western Switzerland Dialysis Group. ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in dialysed patients and erythropoietinresistance. *J Nephrol.* 2006;19:91-6.
19. Yu C, Gong R, Rifai A, Tolbert EM, Dworkin LD. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: nonhemodynamic renal protection. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:750-9.
20. Fliser D, Buchholz K, Haller H; for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation.* 2004;110:1103-7.