

Editorial

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina y nefropatía diabética. ¿Es una terapia establecida?

LILLIAM FLORES MENESES E ISABEL SALINAS VERT

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España.

La nefropatía diabética (ND) es la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT) en muchos países. En España, es la tercera causa de inicio de diálisis en pacientes mayores de 45 años, pero su incidencia muestra un continuo incremento tal como lo manifiesta el registro de terapia sustitutiva renal realizado en España en el año 2004¹. Entre los factores de riesgo identificados hasta la actualidad en el desarrollo y la progresión de la ND, se incluyen marcadores genéticos, factores hemodinámicos (activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA] e hipertensión), factores metabólicos (hiperglucemia, dislipemia) y otros factores adicionales, como el grado de excreción urinaria de albúmina y el consumo de tabaco². Estos factores de riesgo modificables deben tratarse de manera intensa, con un abordaje multidisciplinario, que incluye el cribado precoz de la microalbuminuria (MAL) y el estricto control metabólico y de la presión arterial (PA), junto con cambios en el estilo de vida y el abandono del tabaquismo³.

Las evidencias científicas demuestran claramente que la activación del SRAA desempeña un papel importante tanto en el inicio como en la progresión de la ND. El SRAA está constituido por una cascada de hormonas peptídicas que mantienen la estabilidad de la PA. En los riñones, su correcto funcionamiento es necesario para mantener el filtrado glomerular, el equilibrio electrolítico y un crecimiento celular normal. De modo que una actividad excesiva de este sistema puede promover o exacerbar cambios patológicos en el riñón. Así, la angiotensina II actúa produciendo una restricción de la arteriola eferente glomerular, lo que incrementa la presión capilar glomerular que inicia hiperfiltración e incrementa la pérdida urinaria de proteínas. La angiotensina II también estimula el crecimiento de las células renales y la fibrosis, lo que desencadena la glomerulosclerosis⁴.

Correspondencia: Dra. L. Flores Meneses.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Germans Trias i Pujol. Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona.
Barcelona. España.
Correo electrónico: lflores.germanstrias@gencat.net

Manuscrito recibido el 6-7-2006 y aceptado para su publicación el 5-9-2006.

Desde la introducción hace 25 años de los fármacos que bloquean el SRAA, se ha asistido a una mejora extraordinaria en el pronóstico de la ND, y han disminuido su incidencia, su progresión y la mortalidad relacionada. Actualmente, el bloqueo del SRAA constituye el abordaje farmacológico más importante de la ND, ya sea mediante la utilización de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o mediante los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Aunque existen algunas diferencias, parece que tanto los IECA como los ARA-II presentan una potencia similar en la reducción de los eventos renales adversos asociados a la sobreactivación del SRAA^{5,6}.

En monoterapia, los IECA reducen la formación de angiotensina II mediante el bloqueo de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). Sin embargo, parte de la síntesis tisular de angiotensina II persiste durante el tratamiento con IECA por un bloqueo incompleto de la ECA, bien por infradosificación, bien porque en algunos tejidos se genera la angiotensina II por vías no dependientes de la ECA. Estas vías de síntesis alternativas se han identificado en tejido humano, y se ha demostrado que algunas cimas, la catepsina o la cimostaína pueden formar angiotensina II a partir del angiotensinógeno y otros sustratos peptídicos⁷⁻¹⁰. Se ha descrito que estas enzimas están sobreexpresadas en el endotelio vascular de áreas de glomerulosclerosis, fibrosis tubulointersticial, esclerosis vascular renal y en otros tejidos, en procesos inflamatorios y en la ND^{11,12}. Así, cuando se inicia tratamiento con IECA, se observa que las concentraciones de angiotensina II, tras una reducción inicial, aumentan progresivamente hasta alcanzar las concentraciones basales anteriores al inicio del tratamiento, fenómeno que se conoce como "escape de la ECA". Parece que cerca del 40% de la angiotensina II que actúa localmente en los riñones se genera por estas vías alternativas, independientes de la ECA, por lo que el tratamiento con IECA proporciona una protección tisular renal subóptima¹³.

Por otro lado, los ARA-II bloquean los receptores tisulares tipo 1 de la angiotensina II e interrumpen su acción. Del mismo modo que los IECA, los ARA-II no ofrecen en monoterapia un bloqueo completo del

SRAA. Entre las hipótesis propuestas para explicar este bloqueo incompleto, se considera la posibilidad de un aumento de la angiotensina II circulante secundario al bloqueo de su receptor por el fármaco, por una insuficiente concentración tisular de los ARA-II o porque la angiotensina II pueda ejercer su efecto deleterio por otras vías diferentes de la del receptor tipo 1. Nuevos datos de estudios experimentales indican que el efecto perjudicial de la angiotensina II está mediado, en parte, por la activación de receptores tipo 2 y que el tratamiento con ARA-II favorecería la acción de la angiotensina II en estos receptores tipo 2^{14,15}.

A pesar de los iniciales resultados optimistas con estos fármacos en la ND, las evidencias de los numerosos ensayos clínicos revelan que en la práctica clínica su utilización sólo postpone unos años la ERT y no evita la diálisis, en parte explicable por una reducción parcial de la proteinuria, una inadecuada reducción de la presión arterial (PA) y por la persistencia de la sobreactividad del SRAA renal.

La alternativa para bloquear el SRAA de un modo más efectivo se basa, pues, en evitar tanto el fenómeno de escape de la ECA como la acción sobre el receptor tipo 2 de la angiotensina II, utilizando el tratamiento simultáneo con IECA y ARA-II, denominado bloqueo dual del SRAA. Debido a sus diferentes mecanismos de acción, el bloqueo dual permite actuar sobre la síntesis y la actividad de la angiotensina II con un bloqueo sinérgico del SRAA, contrarrestando la angiotensina II generada por las vías alternativas e incrementando el efecto hipotensor al bloquear la degradación de las bradicininas. Sobre el papel, el bloqueo dual del SRAA podría proporcionar un beneficio superior al de la monoterapia con cualquiera de estos fármacos en la nefropatía proteinúrica. La información obtenida en estudios experimentales, en animales con enfermedad renal avanzada (nefrectomizados, nefritis de Heymann y ND inducida por estreptozotocina) demuestran que el bloqueo dual reduce la PA y la proteinuria y estabiliza la lesión renal de una forma más significativa que utilizando los mismos fármacos en monoterapia^{16,17}. Los estudios en humanos se han llevado a cabo en pacientes con nefropatía proteinúrica diabética y no diabética (glomerulonefritis crónica, nefritis por IgA) y han sido especialmente encaminados a evaluar si el bloqueo dual puede proveer una mayor protección renal, independientemente del mecanismo patogénico de la lesión.

Sobre el tratamiento con bloqueo dual en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) existen 3 estudios clínicos realizados por el mismo grupo investigador. En total se ha evaluado a menos de 100 sujetos con ND en fase de proteinuria, con un seguimiento máximo de 8 semanas comparando la asociación de irbesartán (300 mg/día en 2 estudios) y valsartán (80 mg/día en un estudio) con diversos IECA en distintas dosis (captopril, 100 mg/día; enalapril, 20 mg/día; lis-

nopril, 20 mg/día¹⁸; enalapril, 40 mg¹⁹; benazepril, 20 mg²⁰), y se compararon con el efecto en monoterapia de cada uno de estos fármacos. Los principales resultados de estos estudios se resumen en que el bloqueo dual produce una reducción adicional de la proteinuria del 25% si se lo compara con el tratamiento con IECA en las dosis máximas recomendadas y un 37-43% cuando las dosis de IECA son menores, junto con una mayor reducción de la PA.

En DM2 la terapia dual ha sido evaluada en pacientes con MAL en 2 estudios, ambos también con un seguimiento corto (24 semanas): el estudio CALM en 67 pacientes (candesartán 16 mg + lisinopril 20 mg)²¹ y el de Sengul et al²² en 96 pacientes (telmisartán 80 mg + lisinopril 20 mg). En ambos se observó una reducción adicional significativa de la PA y de la MAL. Existen más trabajos en pacientes con DM2 y proteinuria, y se ha evaluado a cerca de 100 pacientes en tratamiento dual, durante un período máximo de 24 semanas. De modo similar a los pacientes con DM1, se observa una mayor reducción de la PA y la proteinuria con el bloqueo dual, y destaca también una reducción significativa del factor de crecimiento transformador beta 1 (TGFβ₁) utilizado como marcador de lesión renal²³⁻²⁵. Sin embargo, en pacientes con DM2 y proteinuria, los resultados no han sido homogéneos y en algunos no se obtuvo estos resultados positivos. Algunos de esos estudios negativos evalúan el efecto sinérgico de la terapia combinada, por lo que comparan, en el bloqueo dual, los fármacos con la mitad de la dosis utilizada en monoterapia²⁶⁻²⁹.

Los estudios comentados han puesto especial atención en la tolerabilidad y la seguridad de esta combinación farmacológica. En comparación con la monoterapia, la terapia dual se asocia a la aparición de síntomas de hipotensión de carácter leve en menos del 30%, y únicamente en pacientes con DM1, que desaparecen a las 2 semanas de tratamiento^{18,20}. En los estudios en que se evaluó la función renal no se observaron cambios significativos. Sólo en un estudio en pacientes con DM1 se observó una reducción significativa y reversible del filtrado glomerular, de 7 ml/min/1,73 m², aunque ninguno de los pacientes presentó un incremento de la creatinina sérica superior al 30%²⁰. Estos estudios concluyen que, si se respetan las contraindicaciones a la utilización de cualquiera de estos fármacos, esta combinación constituye una terapia segura, con unos efectos adversos no superiores a los observados en monoterapia y con un riesgo de insuficiencia renal aguda o hipercalemia muy bajo.

Cabe destacar que todos los estudios realizados en pacientes diabéticos adolecen de un tamaño de muestra reducida y un corto seguimiento y que en la evaluación se han utilizado marcadores o variables intermedias de lesión renal (proteinuria o TGFβ₁). No disponemos de grandes ensayos clínicos en los que se evalúe el bloqueo dual sobre variables finales de mor-

bimortalidad cardiovascular o evolución a insuficiencia renal. En nefropatía proteinúrica no diabética, sólo hay un estudio publicado con un seguimiento a largo plazo (4 años) en 263 pacientes (COOPERATE Study). En ese estudio se valoró la combinación tандolapril 3 mg + losartán 100 mg comparándola con monoterapia de cada uno de los fármacos, en dosis equivalentes, y se observó una reducción significativa en el porcentaje de pacientes que doblaban las concentraciones de creatinina sérica o la evolución a ERT³⁰.

Con los datos de que se dispone actualmente, es difícil atribuir toda la mejoría de la proteinuria que se observa al utilizar la combinación de IECA y ARA-II al propio bloqueo dual del SRAA en los tejidos, ya que en la mayoría de los estudios se registra también una mayor reducción de la PA con terapia combinada, y se confunde el efecto tisular directo del bloqueo dual. Actualmente, se espera los resultados del estudio The ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), que podrían aclarar si el bloqueo dual tiene algún efecto en variables finales cardiovasculares y renales, ya que es un estudio a largo plazo (5,5 años de seguimiento) en 23.400 pacientes con elevado riesgo cardiovascular (cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o diabetes con complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares)³¹.

De lo citado anteriormente, con los datos actuales, no podemos extraer conclusiones sólidas sobre el uso del bloqueo dual del SRAA en pacientes con ND, por lo que no se puede considerar en la actualidad una terapia estándar. Sin embargo, el bloqueo dual podría convertirse en una estrategia razonable en sujetos que no alcanzaran los objetivos terapéuticos de PA con monoterapia para bloquear el SRAA, aunque faltan estudios clínicos a largo plazo para poder demostrar su eficacia superior respecto a los demás tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. López RK, Saracho R, García LF, Gentil MA, Castro P, Castilla J, et al. Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología*. 2004;24:21-33.
2. Rossing P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. *Diabetologia*. 2006;49:11-9.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
4. Johnston CI. Franz Volhard Lecture. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *J Hypertens Suppl*. 1992;10:S13-26.
5. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:685-8.
6. Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1996;49:1778-82.
7. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation*. 1994;89:493-8.
8. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*. 1999;12 Pt 3:S205-13.
9. Balcells E, Meng QC, Johnson WH Jr, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol*. 1997;273(4 Pt 2):H1769-74.
10. Ihara M, Urata H, Kinoshita A, Suzumiya J, Sasaguri M, Kikuchi M, et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension*. 1999;33:1399-1405.
11. Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY. Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1738-47.
12. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1994;45:403-10.
13. Hollenberg NK. Pharmacologic interruption of the renin-angiotensin system and the kidney: differential responses to angiotensin-converting enzyme and renin inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10 Suppl 11:S239-42.
14. Cao Z, Kelly DJ, Cox A, Casley D, Forbes JM, Martinello P, et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Int*. 2000;58:2437-51.
15. Wolf G. Angiotensin II as a mediator of tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 6:61-3.
16. Cao Z, Bonnet F, Davis B, Allen TJ, Cooper ME. Additive hypotensive and anti-albuminuric effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor antagonism in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100:591-9.
17. Zoja C, Corna D, Camozzi D, Cattaneo D, Rottoli D, Batani C, et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2898-908.
18. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1019-24.
19. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;63:1874-80.
20. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:992-9.
21. Mogensen CE, Neldam S, Tikkkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000;321:1440-4.
22. Sengul AM, Altuntas Y, Kurklu A, Aydin L. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71:210-9.

23. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care.* 2005;28:273-7.
24. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care.* 2002;25:95-100.
25. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care.* 2003;26:2268-74.
26. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int.* 2001;59:2282-9.
27. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:486-92.
28. Song JH, Lee SW, Suh JH, Kim ES, Hong SB, Kim KA, et al. The effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on urinary protein and transforming growth factor-beta excretion in 2 groups of patients with IgA and diabetic nephropathy. *Clin Nephrol.* 2003;60:318-26.
29. Tutuncu NB, Gurlek A, Gedik O. Efficacy of ACE inhibitors and ATII receptor blockers in patients with microalbuminuria: a prospective study. *Acta Diabetol.* 2001;38:157-61.
30. Nakao N, Kimura G. Submaximal dose of trandolapril in the COOPERATE trial? *Kidney Int.* 2003;64:1921-2.
31. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol.* 2002;89(2A):A18-25.