



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Nefroprotección clásica: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona



M.I. Egocheaga^{a,*}, Y. Drak^b y V. Otero^c

^a Centro de salud Isla de Oza, Madrid, España

^b Centro de Salud Los Rosales, Madrid, España

^c Facultad de Farmacia, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

Recibido el 29 de septiembre de 2022; aceptado el 11 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Sistema renina
angiotensina
aldosterona;
Enfermedad renal
crónica;
Nefropatía

Resumen El papel del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en la fisiopatología de la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal es conocido desde hace años. Los inhibidores del SRAA son el pilar del tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). Los estudios han demostrado que la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con inhibidores de los receptores de angiotensina II (ARA II) reducen la excreción de albuminuria y ralentizan la progresión de la nefropatía en pacientes con y sin diabetes. En la práctica clínica se recomiendan inhibidores del SRAA como antihipertensivos de elección en pacientes con ERC y albuminuria con o sin diabetes. Además, han demostrado beneficios cardiovasculares más allá del control de la presión arterial. La utilización de inhibidores del SRAA en nefropatías no proteinúricas y en ERC avanzada no está exenta de polémica. El doble bloqueo del SRAA está contraindicado. Por otra parte, es indispensable conocer cómo titular las dosis y evitar los efectos secundarios, principalmente la hiperpotasemia.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Renin angiotensin
aldosterone system;
Chronic kidney
disease;
Nephropathy

Classical nephroprotection: Renin angiotensin aldosterone system inhibitors

Abstract The role of the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) in the pathophysiology of hypertension, cardiovascular disease and kidney disease has been known for years. RAAS inhibitors have been the mainstay of chronic kidney disease (CKD) treatment. Studies have shown that therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) reduce the excretion of albuminuria and slow the progression of kidney disease in patients with and without diabetes. In clinical practice, RAAS inhibitors are recommended as the antihypertensive of choice in patients with CKD and albuminuria with or

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: megeocheaga@gmail.com (M.I. Egocheaga).

without diabetes. In addition, they have demonstrated cardiovascular benefits beyond blood pressure control. The use of RAAS inhibitors in non-proteinuric nephropathy and advanced CKD is not without controversy. Double blockade of the RAAS is contraindicated. On the other hand, it is essential to know how to titrate doses and avoid side effects, mainly hyperkalaemia.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En la actualidad, en base a diferentes ensayos clínicos y metaanálisis, existe suficiente evidencia científica que respalda la utilización de la inhibición farmacológica del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) como un componente esencial de cualquier estrategia cuyo objetivo sea conseguir protección renal en personas con enfermedad renal crónica (ERC). La progresión de la ERC está condicionada en gran medida por factores hemodinámicos y metabólicos, más allá de la enfermedad renal primaria. Las medidas farmacológicas se basan en fármacos antiproteinúricos y antihipertensivos, siendo el primer y más importante escalón terapéutico los agentes bloqueantes del SRAA¹.

En general, las guías recomiendan el uso de inhibidores del SRAA, principalmente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II), para prevenir la progresión de la ERC. Las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sobre ERC recomendaron la terapia con IECA o ARA II como tratamiento de primera línea en pacientes con hipertensión y albuminuria para enlentecer la progresión de la ERC².

Las guías KDIGO de 2012 también recomendaron por primera vez la medición de la excreción urinaria de albúmina en función de la excreción urinaria de creatinina y evitar la utilización de los términos microalbuminuria y macroalbuminuria (evitando la idea de que la albuminuria por debajo de 300 mg fuera un hallazgo sin relevancia clínica y resaltando que se trata de una variable continua) para sustituirlo por categoría A1 (albuminuria < 30 mg/g de creatinina), A2 (albuminuria 30-300 mg/g) y A3 (> 300 mg/g)². No obstante, gran parte de los estudios revisados y documentos de consenso mantienen ambas terminologías.

Efectos del bloqueo del SRAA

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Los IECA impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II mediante la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina evitando la vasoconstricción, que resulta en la disminución de la presión arterial (PA). Aumentan los niveles de bradicinina (con potente acción vasodilatadora) mediante la inhibición de su degradación. El acúmulo de esta

sustancia es la causante de ciertos efectos adversos de los IECA, como la tos.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Los ARA II se unen al receptor de angiotensina 1 (AT-1) e inhiben la unión de la angiotensina II (AT-2) al receptor de angiotensina 1, evitando sus importantes efectos negativos (vasoconstricción, síntesis de aldosterona y acciones estimulantes de la proliferación y crecimiento celular), de forma no dependiente de la vía de la enzima convertidora de la angiotensina (fig. 1)³.

Si los receptores AT-1 se bloquean, se produce un desplazamiento de la angiotensina II hacia los receptores AT-2. Como consecuencia, aumenta la liberación de óxido nítrico, de bradicinina y de prostaglandinas (PGE2, PGI2), con acciones vasodilatadoras y antiproliferativas.

Al igual que los IECA, reducen la resistencia vascular renal, aumentan el flujo sanguíneo renal y promueven la excreción de sodio y de agua. Sin embargo, la tasa de filtración glomerular permanece invariable o disminuye ligeramente. Esto se debe al mayor efecto relativo que sobre la dilatación de las arteriolas eferentes glomerulares respecto a las arteriolas aferentes, lo que conduce a una reducción de la presión hidrostática capilar glomerular.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM)

Los ARM muestran efectos antihipertensivos al vincularse competitivamente a los receptores mineralocorticoides en los túbulos distales y colectores de la nefrona e inhibiendo los efectos de los mineralocorticoides. Los ARM excretan sodio y absorben potasio e hidrógeno, lo que resulta en una reducción en el volumen de fluidos circulantes y extracelulares y, por lo tanto, una reducción en la PA y una mejora en el edema.

Inhibidores directos de la renina (IDR)

Los IDR actúan sobre la renina, que convierte el angiotensinógeno en angiotensina 1. Inhiben la actividad de la renina plasmática, lo que provoca una disminución de la PA.

El bloqueo del SRAA obtenido por cualquiera de los anteriores grupos terapéuticos disminuye la presión intra-

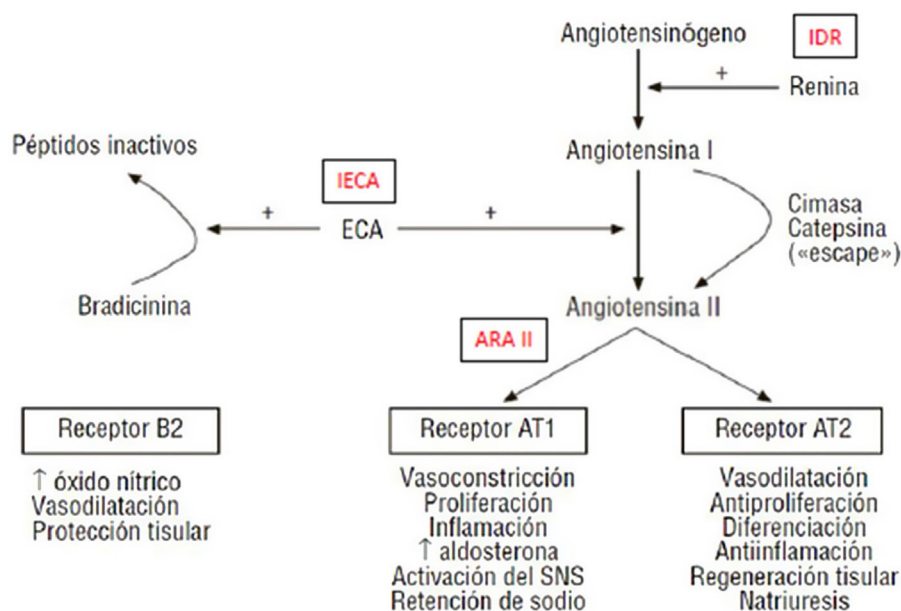


Figura 1 Esquema de funcionamiento del eje renina-angiotensina-aldosterona.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; AT1, AT2: receptores de la angiotensina II tipo 1 y tipo 2; ECA: enzima de conversión de angiotensina; IDR: inhibidores directos de la renina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SNS: sistema nervioso simpático.

Fuente: adaptado de Galve et al.³.

glomerular. Este efecto puede estar relacionado con la reversión del aumento de la resistencia inducido por la angiotensina II en la arteriola eferente o posglomerular. La dilatación de la arteriola eferente disminuye la presión intraglomerular independientemente de cualquier cambio en la PA sistémica⁴.

Además de disminuir la presión intraglomerular, los estudios experimentales sugieren que el efecto beneficioso de los bloqueadores del SRAA puede estar relacionado con otros aspectos, ya que la angiotensina II es un factor de crecimiento, por lo que directamente, o a través del incremento de la presión glomerular, puede aumentar la liberación de matriz extracelular y colágeno de las células mesangiales y tubulares, promoviendo así la fibrosis glomerular y tubulointersticial⁵.

El tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) fue la primera intervención que demostró ser nefroprotectora. Uno de los primeros metaanálisis en nefrología recogió aspectos como la función renal y la proteinuria inducidas por el tratamiento antihipertensivo en personas con diabetes. El análisis de regresión lineal múltiple indicó que los IECA disminuían la proteinuria independientemente de los cambios en la PA, la duración del tratamiento, el tipo de diabetes o el estadio de la nefropatía, mientras que las reducciones en la proteinuria obtenidas con los restantes antihipertensivos (diuréticos y betabloqueantes) se podrían atribuir únicamente a los cambios en la PA⁶.

No está claro si las dosis de IECA asociadas al efecto antihipertensivo máximo son las mismas que la requeridas para un efecto antiproteinúrico óptimo⁷. Respecto a los ARA II, parece haber una relación dosis/efecto, con una mayor reducción de la proteinuria a dosis más altas, tanto en pacientes no diabéticos como en diabéticos⁸.

No obstante, hay que tener en cuenta que estos fármacos son antihipertensivos, con lo que a mayor dosis, mayor será la reducción de la PA. Además, cualquier situación intercurrente o fármacos concomitantes pueden favorecer en el paciente que los recibe hipotensión o fracaso renal agudo. Por tanto, algunos autores insisten en que las dosis de los IECA y de los ARA II deberían ajustarse a la función renal, a la intensidad de la albuminuria, a la PA y a la edad del paciente y su tolerancia al tratamiento previo⁹. En la [tabla 1](#) se muestra cómo ajustar la dosis de IECA y ARA II según la función renal.

ERC diabética

La disregulación del SRAA desempeña un papel importante en la patogénesis de la nefropatía diabética. La hiperglucemia se asocia con una producción excesiva de angiotensina II tras la sobreactivación del SRAA en las células mesangiales glomerulares¹⁰. Por lo tanto, los mecanismos para bloquear el SRAA son un objetivo terapéutico importante en personas con diabetes tipo 2 (DM2) y nefropatía.

En 1993 se publicaron los resultados del *Captopril Collaborative Study Group* (CSG), primer gran ensayo clínico prospectivo que mostraba claramente la renoprotección específica atribuible al tratamiento con IECA de forma independiente a la disminución de la PA. Pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y nefropatía (excreción de proteínas en orina > 0,5 g/día y niveles de creatinina sérica < 2,5 mg/dl) se aleatorizaron para recibir tratamiento con captopril o placebo. El tratamiento con captopril se asoció con una reducción del 50% en el riesgo del criterio de valoración combinado (muerte, diálisis y trasplante renal) y con una reducción del 48% en el riesgo de duplicación de la creatinina sérica¹¹.

Tabla 1 Ajustes de la dosis de IECA y de ARA II más empleados en la práctica clínica, según la función renal

	Dosis de inicio (mg)	Dosis máxima diaria (mg)	Ajustes de dosis
Captopril	12,5-25/8 h	50/8 h	CrCl 10-50 ml/min: 75% de la dosis CrCl < 10 ml/min: 50% de la dosis Diálisis: administrar dosis posdiálisis
Enalapril	5-10/12 h	20/12 h	CrCl 50-10 ml/min: 75% de la dosis CrCl < 10 ml/min: 50% de la dosis Diálisis: administrar dosis posdiálisis
Fosinopril	10/24 h	80/24 h	No precisa ajuste de dosis
Lisinopril	10 /24 h	40/24 g	CrCl 10-30 ml/min: 50% de la dosis CrCl < 10 ml/min: 2,5 mg/24 h Diálisis: administrar dosis posdiálisis
Ramipril	2.5/24 h	20/24 h	CrCl < 40 ml/min: 25% de la dosis Diálisis: administrar dosis posdiálisis
Candesartán	8-16/24 h	32/24 h	CrCl < 10 ml/min y diálisis: 50% de la dosis
Irbesartán	75-150/24 h	300/24 h	No precisa Diálisis: iniciar con 75 mg/24 h
Losartán	25-50/24 h	100/24 h	No precisa
Valsartán	80/24 h	320/24 h	CrCl < 10 ml/min y diálisis: evitar

CrCl: aclaramiento de creatinina; h: horas.

Fuente: adaptada de KDIGO²³ y de García Montemayor et al.⁴³.

Un metaanálisis de 12 estudios en personas con DM1 y nefropatía incipiente tratadas durante al menos un año con IECA mostró reducción de la incidencia de microalbuminuria y del riesgo de progresión de la nefropatía¹².

En DM2 con nefropatía establecida, los ensayos clínicos se han llevado a cabo básicamente con ARA II, demostrando que este grupo farmacológico reduce la proteinuria y el ritmo de progresión de la insuficiencia renal (duplicación de la cifra de creatinina sérica o necesidad de diálisis por ERC avanzada). El efecto renoprotector de los IECA respecto a los ARA II ha sido poco estudiado en pacientes diabéticos¹³. Los datos sobre los efectos renoprotectores de los IECA en DM2 son relativamente ambiguos, aunque la evidencia de beneficio en las primeras etapas de la nefropatía es más consistente.

Disponemos de tres metaanálisis que investigaron el efecto del tratamiento IECA en personas con nefropatía diabética. En pacientes DM2 con albuminuria se observaron reducciones estadísticamente significativas de la albuminuria¹⁴. Otro metaanálisis de estudios en pacientes con DM1 y DM2 reveló una reducción del riesgo de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria¹⁵. Un tercer metaanálisis incluyó datos de 16 estudios sobre el efecto del tratamiento con IECA frente a placebo y frente a antagonistas del calcio en pacientes con DM1 y DM2, mostrando igualmente reducción del riesgo de microalbuminuria¹⁶.

Por tanto, los IECA se recomiendan en pacientes con DM1 y microalbuminuria, incluidos pacientes normotensos, ya que este efecto es independiente de la modificación en la PA. En la actualidad, los datos son insuficientes para respaldar el uso de IECA para prevenir la nefropatía en personas normoalbuminúricas con DM1¹². Hay suficiente evidencia para recomendar el uso de IECA para reducir la progresión a nefropatía manifiesta en personas con DM2 y albuminuria o para prevenir la albuminuria en personas con HTA. No hay evidencia contundente sobre el beneficio asociado con los

IECA en la ralentización de la progresión de la nefropatía manifiesta en personas con DM2 sin albuminuria o sin HTA¹⁷.

Respecto a los ARA II, en el año 2001 se publicaron tres interesantes estudios que mostraron de forma clara el papel beneficioso de este grupo farmacológico en la ERC asociada a la DM2.

Los estudios *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT)¹⁸ y *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist* (RENAAL)¹⁹ incluyeron pacientes con DM2 y nefropatía. En ambos estudios, los tratamientos aleatorizados fueron administrados adicionalmente a su medicación antihipertensiva habitual. El estudio *Irbesartan in patients with type II diabetes and MicroAlbuminuria* (IRMA-2)²⁰ comparó dos dosis distintas de ARA II en pacientes con DM2 y microalbuminuria.

En los estudios IDNT¹⁸ y RENAAL¹⁹ se demostró la eficacia de irbesartán y losartán, respectivamente. Los pacientes que recibieron el tratamiento activo presentaron una reducción significativa del riesgo relativo de progresión de la insuficiencia renal, de necesidad de diálisis-trasplante o de muerte. La población de estudio del IDNT estaba constituida por sujetos diagnosticados de DM2 e HTA y con proteinuria superior a 900 mg/día y una creatinina sérica de 1-3,0 mg/dl en mujeres y de 1,2-3,0 mg/dl en varones. Los pacientes del grupo asignado a irbesartán presentaron un riesgo relativo (RR) no ajustado un 20% (p=0,02) menor que los pacientes del grupo placebo y un 23% (p=0,006) inferior que los pacientes del grupo amlodipino. No existieron diferencias entre el grupo placebo y el grupo tratado con amlodipino.

En el estudio RENAAL se definió nefropatía por la presencia, en dos ocasiones, de un cociente albúmina/creatinina urinaria > 300 mg/g y un valor de creatinina sérica entre 1,3-3,0 mg/dl. El losartán redujo los niveles de proteinuria un 35% (p < 0,001) en comparación con placebo.

En el estudio IRMA-2²⁰ se demostró que irbesartán a dosis altas (300 mg/día) fue eficaz para la prevención del

desarrollo de nefropatía establecida en pacientes con DM2, HTA y microalbuminuria (excreción de albúmina de 20-200 mg/min). Después del ajuste por el nivel basal de albuminuria y de PA, el cociente de riesgos instantáneos para la nefropatía diabética fue de 0,56 en el grupo de 150 mg (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,31-0,99; $p=0,05$) y 0,32 en el grupo de 300 mg (IC 95%: 0,15-0,65; $p<0,001$). Además, el restablecimiento de la normoalbuminuria resultó significativamente más frecuente en el grupo que recibió 300 mg/día de irbesartán, apareciendo estos beneficios independientemente de la reducción de la PA.

El estudio *Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL)*²¹, que incluyó pacientes con DM2, tanto hipertensos como normotensos, mostró resultados similares a los del IRMA-2, en ambos grupos de pacientes.

En el estudio *The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION)*²², con una población de similares características de la del IRMA-2 y un 31% de normotensos, el tratamiento con telmisartán se asoció con menor tasa de transición a nefropatía establecida (albuminuria > 300 mg/día) frente a placebo, tras un año de seguimiento. La remisión de la albuminuria ocurrió en el 21,2% con 80 mg de telmisartán, en el 12,8% con 40 mg de telmisartán y en el 1,2% con placebo (ambas dosis de telmisartán frente a placebo, $p<0,001$).

En pacientes con diabetes mellitus, las guías KDIGO de manejo de la diabetes mellitus en la ERC²³ recomiendan el bloqueo del SRAA en caso de albuminuria e HTA, titulando los fármacos (IECA o ARA II) hasta la máxima dosis tolerada. En el caso de los pacientes con diabetes, albuminuria y PA normal, se puede considerar el tratamiento con un IECA o ARA II.

ERC no diabética

Esta situación hace referencia a la nefropatía vascular, que comprende principalmente la que aparece en pacientes con nefroesclerosis asociada a la HTA y en menor medida la nefropatía isquémica.

Tras los resultados sobre protección renal con el tratamiento con IECA en la nefropatía diabética, se llevaron a cabo diferentes estudios para investigar el potencial efecto nefroprotector de los IECA en las formas no diabéticas de ERC.

La evidencia de bloqueo del SRAA en el tratamiento de la ERC no diabética es más limitada. Los estudios han demostrado que el tratamiento adecuado de la HTA también es clave para retrasar la progresión de la enfermedad renal no diabética. Las guías KDIGO sobre tratamiento de la HTA en la ERC²⁴ recomiendan iniciar tratamiento con bloqueantes del SRAA (IECA o ARA II) en sujetos no diabéticos con PA elevada, ERC y albuminuria en los estadios G1-G4, A3 (con un nivel de recomendación 1B) y en los estadios G1-G4, A2 (con un nivel de recomendación 2C). Esta última afirmación, debido a que no hay estudios que hayan evaluado específicamente el efecto del bloqueo del SRAA sobre la desaceleración de la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC sin diabetes y albuminuria entre 30 y 300 mg/g.

La evidencia que respalda los datos en pacientes no diabéticos proviene de dos ensayos clínicos relevantes: el

*Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN)*²⁵ y el *African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)*²⁶.

En el estudio REIN se aleatorizó a pacientes con nefropatías crónicas no diabéticas a recibir ramipril o placebo. Los pacientes en la rama de ramipril tuvieron un descenso más lento de la tasa de filtrado glomerular (FG) en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo (0,53 [0,08] vs 0,88 [0,13] ml/min, $p=0,03$) y el efecto fue independiente del nivel de PA alcanzado.

Del mismo modo, el ensayo AASK también mostró un efecto renoprotector superior de los IECA en comparación con otros medicamentos antihipertensivos como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio. En comparación con los grupos de metoprolol y amlodipino, el grupo de ramipril tuvo una reducción del objetivo compuesto del 22% (IC 95%: 1%-38%; $p=0,04$) y 38% (IC 95%: 14%-56%; $p=0,004$), respectivamente. Este estudio finalizó precozmente el brazo de amlodipino debido a una disminución más rápida de la del FG en comparación con los grupos de placebo, ramipril y metoprolol.

Un análisis agrupado de 11 ensayos aleatorios mostró que los IECA fueron superiores en la desaceleración de la progresión de la ERC no diabética. Así, el tratamiento con IECA fue más efectivo que los regímenes sin inhibición del SRAA en cuanto a la ralentización de la progresión de la enfermedad renal. Además, el grado de beneficio se correlacionó directamente con el nivel de albuminuria²⁷. De tal manera que los beneficios del tratamiento con IECA parecen ser mayores en personas con proteinuria basal más grave, pero no fueron concluyentes en los sujetos con proteinuria menor a 0,5 g/día^{28,29}.

Hasta el momento, ningún ensayo clínico amplio ha investigado los efectos renoprotectores de los ARA II frente a otros antihipertensivos en la ERC no diabética, aunque es razonable esperar que los ARA II proporcionen beneficios renoprotectores similares a los observados en la enfermedad renal diabética. Los estudios en humanos muestran que los IECA y los ARA II tienen beneficios similares sobre la albuminuria y la progresión de la pérdida de la función renal, tanto en la enfermedad renal diabética como en la no diabética. Una revisión Cochrane consideró que la evidencia actual era incierta para la efectividad de los IECA o de los ARA II en pacientes con ERC en estadio 1 a 3 sin diabetes³⁰. De hecho, como ya se ha mencionado, las guías KDIGO² recomiendan el tratamiento con IECA o ARA II en adultos con todas las formas de ERC y albuminuria mayor de 300 mg/día (o equivalente).

En contraste con sus efectos nefroprotectores en la ERC proteinúrica, los ARA II no parecen ser más beneficiosos que otros agentes antihipertensivos en pacientes no diabéticos con ERC no proteinúrica. Por tanto, su carácter renoprotector y cardioprotector va más allá del efecto antihipertensivo, siendo especialmente eficaces en las nefropatías proteinúricas.

La evidencia no demuestra una eficacia superior de IECA sobre ARA II, o viceversa. La elección entre ambos dependerá de otros factores, como las preferencias de los pacientes, el coste, la disponibilidad de genéricos y los perfiles de efectos secundarios de los fármacos individuales¹. La tos inducida por IECA es la causa predominante de intolerancia a esta clase de fármacos, ya que afecta a alrededor del 10% de los pacientes³¹. Recientemente, un gran estudio observacional (que incluyó aproximadamente dos millones

de personas) mostró una mejor tolerancia (menos frecuencia de angioedema, tos o pancreatitis principalmente) a los ARA II frente a los IECA³².

Doble bloqueo del SRAA

Los IECA y los ARA II bloquean el SRAA en diferentes sitios y, en teoría, el bloqueo dual debería proporcionar un bloqueo efectivo y completo del SRAA.

La terapia combinada con IECA, ARA II o IDR reduce la PA y la albuminuria en mayor medida que la monoterapia en el bloqueo del SRAA. Sin embargo, los ensayos clínicos a largo plazo en pacientes con diabetes y ERC no demostraron ningún beneficio renal o cardiovascular del bloqueo del SRAA con el tratamiento combinado frente al uso único de inhibidores del SRAA. En cambio, la terapia combinada se asoció con una mayor tasa de hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda^{33,34}. En un metaanálisis con 17.337 pacientes, los efectos adversos del bloqueo dual revelaron tasas significativamente altas de abandono debido al empeoramiento de la función renal, de la hiperpotasemia y de la hipotensión sintomática³⁵.

Pero el impulso definitivo que llevó a no recomendar el doble bloqueo del SRAA vino de la mano del estudio ONTARGET³⁶. Este ensayo clínico tuvo como objetivo comparar la eficacia de ramipril, telmisartán y la combinación de ambos en pacientes con enfermedad vascular o DM2 de alto riesgo. Mostró que el objetivo primario (entrada a diálisis, duplicación de la creatinina sérica y muerte) ocurrió en 1.412 pacientes del grupo ramipril (16,5%; RR: 1,01; IC 95%: 0,94 a 1,09). En el grupo de combinación el resultado primario ocurrió en 1.386 pacientes (16,3%; RR: 0,99; IC 95%: 0,92 a 1,07); comparado con el grupo de ramipril, había un riesgo aumentado de síntomas hipotensivos (4,8% vs. 1,7%; $p < 0,001$), síncope (0,3% vs. 0,2%; $p = 0,03$) y disfunción renal (13,5% vs. 10,2%; $p < 0,001$).

La confirmación respecto a los riesgos del doble bloqueo del SRAA surgió con los resultados del estudio ALTITUDE³⁴ que incluyó a 8.561 pacientes diabéticos con enfermedad renal que se aleatorizaron a aliskiren 300 mg una vez al día o placebo, añadido a un fármaco inhibidor del SRAA a dosis plenas. El estudio fue prematuramente suspendido debido a un aumento en la incidencia de ictus, complicaciones renales e hiperpotasemia en el grupo tratado con aliskiren.

Por tanto, las recomendaciones de todas las guías insisten en utilizar un único agente para bloquear el SRAA. La combinación de un IECA con un ARA II o la combinación de un IECA o ARA II con un IDR es potencialmente perjudicial^{2,23,24,37}. A modo de resumen, en la [tabla 2](#) se recogen los principales estudios realizados con IECA y ARA II en ERC^{2,38,39}.

Novedades en la inhibición del SRAA

La espironolactona y el ARM más selectivo, eplerenona, tienen efectos antihipertensivos, cardioprotectores y anti-proteinúricos sustanciales incluso en dosis bajas, y en presencia de terapia combinada con IECA y ARA II. Sin embargo, no hay estudios concluyentes que demuestren beneficio en la disminución de la progresión de la ERC en monoterapia. Los ARM se recomiendan como parte del tra-

tamiento de la insuficiencia cardíaca y la HTA resistente, pero su uso suele estar limitado por el desarrollo de hiperpotasemia, sobre todo en personas con FG reducido¹.

Pero recientemente se han publicado los resultados del estudio FIDELIO CKD⁴⁰ en pacientes con ERC y DM2 con finerenona. La finerenona es un nuevo ARM selectivo no esteroideo. En este ensayo los criterios de ERC fueron: cociente albúmina creatinina 30-5.000 mg/g, y tasa de FG 25-75 ml/min/1,73 m², y debían estar tratados con inhibidores del SRAA a dosis óptimas. Los pacientes de la rama de finerenona tuvieron un menor riesgo de progresión de la ERC o muerte en comparación con placebo, después de una mediana de seguimiento de 2,6 años. Aunque la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo de finerenona, la tasa de interrupción por hiperpotasemia fue relativamente baja (2,3%). Al igual que con IECA o ARA II, el potasio sérico y el filtrado glomerular estimado (FGe) se deben volver a medir 4 semanas después de iniciar o reiniciar el tratamiento o de aumentar la dosis.

Las guías KDIGO sobre manejo de la DM en la ERC, recientemente publicadas, sugieren la utilización de un ARM no esteroideo con beneficio renal o cardiovascular comprobado para pacientes con DM2, FG ≥ 25 ml/min/1,73 m², concentración sérica normal de potasio y albuminuria a pesar de la dosis máxima tolerada de inhibidor de SRAA²³.

Aspectos prácticos del manejo del bloqueo del SRAA

Como ya se mencionó, el bloqueo de la acción de la angiotensina II provoca una disminución de la presión intraglomerular, lo que conlleva una disminución de la tasa de FG y un aumento en el nivel de creatinina sérica. Además, el bloqueo del SRAA inhibe la acción de la aldosterona con mayor propensión a la hiperpotasemia. Esta situación, si se produce, generalmente ocurrirá durante las primeras 2 semanas de inicio del tratamiento o modificación de dosis y debe estabilizarse a las 2-4 semanas en el contexto de un adecuado aporte de sodio y de líquidos⁴¹.

Por tanto, es importante controlar los cambios en la PA, en la creatinina y en el potasio séricos dentro de las 2 a 4 semanas posteriores al inicio o al aumento de la dosis de un IECA o ARA. Está indicado continuar la terapia con IECA o ARA II a menos que la creatinina sérica aumente en más del 30%, o el FG estimado (FGe) descienda más del 25%, dentro de las 4 semanas posteriores tras iniciar el tratamiento o aumentar la dosis^{23,37} ([fig. 2](#)).

Si hay una disminución en la tasa de FGe o un aumento de la creatinina sérica después de iniciar o incrementar la dosis de antagonistas del SRAA, pero es menos del 25% (FGe) o del 30% (creatinina sérica) del valor basal, se recomienda repetir la prueba en una a dos semanas sin modificar la dosis. Si el cambio de la tasa de FGe es del 25% o más, o el cambio en la creatinina sérica es del 30% o más, se recomienda:

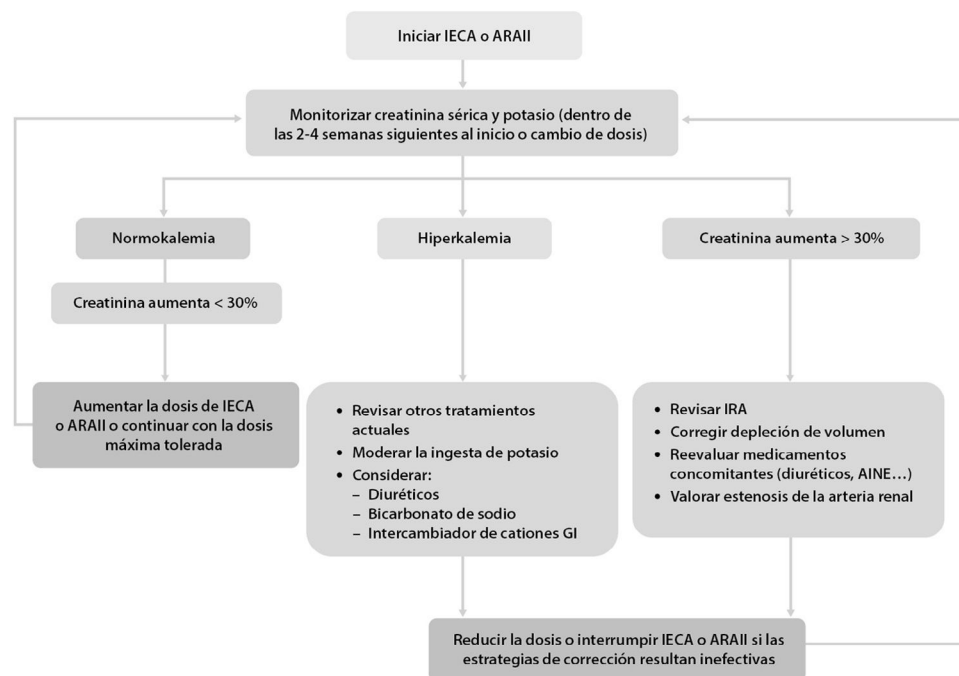
- Investigar otras causas de un deterioro de la función renal, como la hipovolemia o la administración simultánea de otros fármacos que afecten la función renal o incrementen los niveles de potasio (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos).

Tabla 2 Resumen de los principales ensayos clínicos que estudian el efecto del bloqueo del SRAA sobre el retraso de la progresión de la ERC

Estudio	Fármaco/s estudiados	Población estudiada	Tiempo de seguimiento (años)	Resultados
CSG	Captopril	DM1 y ERC	4	Reducción riesgo de diálisis o muerte
REIN	Ramipril	Nefropatía no diabética con proteinuria > 1 g/24 h	3	Reducción del riesgo de duplicación del nivel de creatinina o progresión a enfermedad renal avanzada. Reducción de la variable principal un 22% respecto de metoprolol (duplicación de creatinina, ERC estadio 5, muerte).
AASK	Amlodipino	Hipertensos de raza negra con nefroangiosclerosis	3,8	Reducción del 36% del ritmo de progresión de la ERC con ramipril (vs amlodipino) en pacientes con proteinuria > 0,3 g/24 h
IRMA-2	Ramipril Metoprolol Irbesartán	DM2 con microalbuminuria	2	Tiempo hasta aparición de nefropatía manifiesta. Reducción del 70% en el desarrollo de proteinuria.
IDNT	Irbesartán, Amlodipino	DM2 con nefropatía	3	Reducción del 23% del riesgo de duplicar los niveles de creatinina, requerir diálisis o muerte
RENAAL	Losartán	DM2 con nefropatía	3	Retraso en la progresión de la IRC. Reducción de la variable principal (duplicación de creatinina, ERC estadio 5, muerte) 16% respecto placebo.
ONTARGET	Telmisartán, Ramipril, ambos	Mayores de 55 años con DM o enfermedad vascular	4,6	Retraso en la progresión de la ERC. No significativo para la variable renal (duplicación de creatinina, ERC estadio 5, muerte).
FIDELIO	Finerenona	DM2 con nefropatía	2,6	18% Objetivo compuesto (descenso del 40% del FGe, ERC avanzada o muerte).

DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

Fuente: adaptada de Leon y Tangri¹, Garcia Sanchez et al.³⁸ y Shabaka et al.³⁹.

**Figura 2** Algoritmo de monitorización del tratamiento con IECA o ARA II en ERC: ajuste de dosis y seguimiento de efectos secundarios

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; GI: gastrointestinal; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IRA: insuficiencia renal aguda.

Fuente: adaptada de KDIGO²³ y de Clase et al.⁴².

Tabla 3 Conclusiones sobre IECA y ARA II y nefroprotección en ERC

Indicación	Albuminuria < 300 mg/g	Albuminuria ≥ 300 mg/g
Diabetes tipo 1	IECA	IECA
Diabetes tipo 2	IECA o ARA II	ARA II
No diabetes	No hay evidencia	IECA o ARA II

Fuente: elaboración propia.

- Si no se encuentra ninguna otra causa para el deterioro de la función renal, interrumpir el tratamiento con el antagonista del SRAA o reducir la dosis a una dosis más baja previamente tolerada, agregando otro antihipertensivo alternativo si es necesario^{23,37}.
- La hiperpotasemia asociada con el uso de un IECA o ARA II a menudo se puede controlar mediante medidas para reducir los niveles séricos de potasio, en lugar de disminuir la dosis o suspender el IECA o el ARA II inmediatamente.
- Es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con IECA o ARA II en el contexto de hipotensión sintomática o hiperpotasemia no controlada, a pesar del tratamiento médico, o para reducir los síntomas urémicos mientras se trata la insuficiencia renal aguda (FGe < 15 ml/min/1,73 m²)⁴².

Conclusiones

Los pacientes con DM e HTA tienen un menor riesgo de progresión de la ERC cuando la excreción de albúmina en orina es normal y la evidencia existente no demuestra un beneficio clínico claro de la inhibición del SRAA en la progresión de la ERC en esta población. La presencia de albuminuria y de PA no controlada se asocia con un mayor riesgo de progresión de la ERC y el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con ERC con y sin diabetes. Igualmente, el grado de albuminuria se correlaciona con el incremento de riesgo de progresión de la ERC. Tanto los IECA como los ARA II han demostrado ser efectivos en la reducción de la albuminuria e incluso en la reversión de la albuminuria moderadamente aumentada. Las evidencias en nefropatía no diabética con ARA II son limitadas. Los ARA II no parecen ser más beneficiosos que otros antihipertensivos en la ERC no proteinúrica (tabla 3). Además, se sabe que el efecto reductor de la albuminuria está relacionado con la dosis de IECA/ARA II (pero también incrementa la posibilidad de aparición de efectos secundarios). El bloqueo del SRAA disminuye la tasa de pérdida de la función renal en pacientes con ERC y albuminuria, pero es necesario controlar la función renal y el nivel sérico de potasio. Actualmente, las recomendaciones de las principales guías apoyan el tratamiento con IECA o ARA II en toda persona con ERC diabética o no diabética con albuminuria.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Actualización en el tratamiento de la enfermedad renal crónica», que ha sido patrocinado por AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Leon SJ, Tangri N. The use of renin-angiotensin system inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol.* 2019;35:1220–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.06.029>.
2. KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150 [consultado Oct 2022]. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
3. Galve E, Bosch E, García-Dorado D. Bloqueo combinado del SRAA en la enfermedad CV. ¿Qué sabíamos hasta ahora? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:39E–48E, [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(08\)76105-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(08)76105-3).
4. Braam B, Koomans HA. Renal responses to antagonism of the renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996;5:89–96, <http://dx.doi.org/10.1097/00041552-199601000-00015>.
5. Fogo AB. The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:179–88, [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70324-6).
6. Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in persons with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann Intern Med.* 1993;118:129–38, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00009>.
7. Navis G, Kramer AB, de Jong PE. High-dose ACE inhibition: Can it improve renoprotection? *Am J Kidney Dis.* 2002;40:664–6, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.36005>.
8. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:893–900, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008040416>.
9. Robles Pérez-Monteoliva NR, Arévalo Llorido JC. Maximum doses of renin-angiotensin axis blockers in diabetic nephropathy? [¿Dosis máximas de bloqueantes del eje renina-angiotensina en nefropatía diabética?]. *Med Clin.* 2021;157:20–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.007>.
10. Singh R, Singh AK, Alavi N, Leehey DJ. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:873–80, <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000060804.40201.6e>.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993;329:1456–62, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>.
12. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001;134:370–9, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009>.
13. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: Systemic review. *BMJ.* 2004;329:828–38, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38237.585000.7C>.
14. Hamilton RA, Kane MP, Demers J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and type 2 diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2003;23:909–15, <http://dx.doi.org/10.1592/phco.23.7.909.32726>.

15. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ*. 2004;329:828, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38237.585000.7C>.
16. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3081-91, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004080634>.
17. Taal MW. Clasificación y manejo de la enfermedad renal crónica. En: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx V, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editores. *Brenner y Rector. El riñón*. Elsevier España; 2021. p. 1946-73.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MS, 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011303>.
19. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane FD, Mitch WE, Parving HH, 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>.
20. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:870-8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011489>.
21. Viberti G, Wheeldon NM, 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, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a>.
22. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al., INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1577-8, <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1998>.
23. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International* 2022; 102 (Suppl 5S), S1-S127. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2021; 99(3S): S1-S87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
25. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857-63, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)11445-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)11445-8).
26. Wright J, Jackson T, Bakris G, Agodoa LY, Appel LG, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288:2421-31, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.19.2421>.
27. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1959-65, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006101081>.
28. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135:73-87, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00007>.
29. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The pro view. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1079-88, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11511114>.
30. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. CD007751.
31. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. 1996;15:72-8, <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199615010-00006>.
32. Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A multinational cohort study. *Hypertension*. 2021;78:591, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>.
33. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-903, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>.
34. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al., ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>.
35. Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: A quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:1930-6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.18.1930>.
36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2).
37. Chronic kidney disease: Assessment and management NICE guideline [NG203] [consultado 31 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources>
38. Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, et al. Treatments for chronic kidney disease: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Adv Ther*. 2022;39:193-220, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-02006-z>.
39. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic insights in chronic kidney disease progression. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:645187, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.645187>.
40. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2021;143:540-52, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.05189>.
41. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160:685-93, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.5.685>.

42. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine M, et al., Conference Participants. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020;97:42–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>.
43. García Montemayor V, Sanchez-Agosta Martínez M, Álvarez de Lara MA. Nefrología al día. Ajuste de Fármacos en la Enfermedad Renal Crónica [consultado Oct 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/325>