

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO**LA PELÍCULA DEL DOBLE BLOQUEO EN NEFROPATÍA DIABÉTICA: ¿ÚLTIMOS CAPÍTULOS?***THE FILM ABOUT DUAL BLOCKADE IN DIABETIC NEPHROPATHY: FINAL CHAPTERS?*

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-1903.

Luis A. Sintado
Unidad Renal, Hospital Carlos G. Durand, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (1) Pág. 48 - 49

Con la comprensión del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (1) y su participación en Hipertensión Arterial (HTA) y progresión de nefropatías, surgen a fines de los años '70, los primeros fármacos que posibilitaron la intervención y modulación del sistema a través de la inhibición de la enzima de conversión de la Angiotensina II (IECA).

Se reservaba para indicaciones precisas y con cautela por la eventualidad del deterioro funcional renal e hiperpotasemia.

En la práctica las complicaciones no ocurrieron como se temía y los resultados obtenidos abrieron la puerta para su uso masivo, inicialmente como anti-HTA, y luego la evidencia demostró los beneficios en la progresión de nefropatías (2) y miocardiopatías, con la albuminuria como subrogante, más allá del control de la Tensión Arterial.

Surge así el concepto de nefroprotección.

A poco de andar quedó claro que los IECA no bloqueaban completamente el SRAA y la aparición de los antagonistas de los receptores AT1 de la AII (ARA-II) en 1990, parecía que completaban el bloqueo del sistema y con ello las acciones de la AII.

Tampoco fue así. La naturaleza nos enseñaba una vez más que los sistemas vitales que nos

sostuvieron durante la evolución están a buen resguardo y no se iba a privar de contar con la AII para la regulaciones homeostáticas, participación en la embriogénesis renal, sensibilidad a la insulina y una fina reparación tisular, por más que en los últimos tramos de la modernidad evolutiva y bajo ciertas condiciones se haya convertido en la villana de la fibrosis.

En la segunda mitad del siglo XX se aprecia el alarmante incremento de la Diabetes Mellitus (DM), considerado ya un problema sanitario mundial, y la nefropatía en camino de ser la primera causada ingreso a diálisis.

Los conocimientos en DM tipo1 y los logros en el manejo de la nefropatía con IECA o ARA-II, quisieron trasladarse a la DM tipo 2 (3,4), entidad de fisiopatología diferente, pacientes de mayor edad, con comorbilidades asociadas y algunos ya con deterioro funcional al momento del diagnóstico.

Si bien se obtenían resultados en los subrogantes, no se acompañaban de los resultados esperados como en otras entidades, ni en los pronósticos renales ni en los cardiovasculares.

El doble bloqueo entonces no se hizo esperar, especulando que interviniendo sobre la enzima y receptores los resultados mejorarían.

Las experiencias personales y estudios observacio-

nales iniciaron las controversias.

Empezaron a mostrarse las discrepancias en cuanto a resultados, extrapolados de nefropatías albuminúricas no diabéticas y la aparición nuevamente de las dos situaciones que en los comienzos del bloqueo del sistema tanta cautela motivaron: hiperpotasemia e insuficiencia renal. Se diseñaron estudios controlados, randomizados, no siempre con el objetivo preciso ni con la población adecuada para comparar los resultados del doble bloqueo en el manejo de la nefropatía diabética.

Los estudios como ALTITUDE⁽⁵⁾ (Inhibidores de la renina+ IECA o ARA-II) no lograron demostrar beneficio en la protección renal o vascular respecto del bloqueo simple y el ONTARGET⁽⁶⁾ sin duda el que más pacientes enroló en 3 ramas (IECA vs ARA-II vs IECA+ARA-II) buscando disminuir eventos cardiovasculares en pacientes con miocardiopatía, no todos con DM, con función renal conservada y solo un porcentaje con microalbuminuria.

Similares resultados en los “end-points” volvieron a demostrar que ambos bloqueos individualmente logran los beneficios conocidos, pero que indicados en combinación no logran ser superiores y tanto la hiperpotasemia como la insuficiencia renal fueron los efectos adversos más importantes que obligaron a discontinuar los estudios.

Finalmente en Noviembre 2013 se publica en NEJM, el estudio VA NEPHRON-D⁽⁷⁾, diseñado específicamente para comparar resultados en ND con bloqueo de SRAA simple y combinado. Enrolaron 1448 pacientes en 4 años (2008-2012) Se asignaron 2 ramas ARA-II vs ARA-II+IECA. No se obtuvo diferencia significativa en “end points” primarios (declinación de la función renal o muerte), mortalidad o eventos cardiovasculares.

Los efectos adversos respecto de insuficiencia renal aguda (HR 1,7) e hiperpotasemia (HR 2,8), obligaron a la interrupción del estudio, impidiendo con ello brindar poder predictivo para la identificación de resultados favorables a largo plazo o subgrupos con beneficios específicos.

Quizás las controversias no finalicen con este trabajo, podrán pedirse nuevos estudios con distintos diseños poblaciones y seguimiento en tiempos adecuados, pero ya hay abundante información que con el doble bloqueo no se obtiene beneficio extra significativo en los resultados de progresión renal, eventos cardiovasculares o muer-

te respecto del bloqueo simple y los efectos adversos presentados han motivado la interrupción del estudio.

Por éste sólo motivo se debería utilizar el bloqueo simple en el tratamiento en nefropatía diabética, como recomendación al médico asistencial de varias especialidades, sobrecargados de pacientes mixturados de diabetes, hipertensión, nefropatía y cardiopatía.

Queda por resolver si el bloqueo combinado podría indicarse en algún subgrupo de alto riesgo al cual se le pueda otorgar eventuales beneficios no aportados con otros esquemas terapéuticos.

¿Continuará?

BIBLIOGRAFÍA

1. Agrest A, La Saga de la Renina. Medicina (B.Aires) 2000; 60:37-45.
2. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 35: 73-87.
3. 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.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR 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.
5. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71.
6. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
7. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892-903.

Recibido en su forma original: 23 de diciembre de 2013

En su forma corregida: 19 de enero de 2014

Aceptación final: 27 de febrero de 2014

Luis A. Sintado

Unidad Renal, Hospital “Carlos G Durand”, Buenos Aires

e-mail: luissintado@yahoo.com.ar