

CARTA AL COMITÉ DE REDACCIÓN

USO DE IECA/ARA II NO REDUCE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 3-4 EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

THE USE OF ACE INHIBITORS AND ARA II DOES NOT REDUCE THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 3-4 IN DIABETIC NEPHROPATHY

Edwin Castillo Velarde^{1,2}, Diego Delgado Cabrera³, Miguel Angello Tinoco Begazo⁴, Christopher Alarcón-Ruiz³

- 1) Investigador, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma (FAMURP), Lima, Perú
- 2) Servicio de Nefrología, Hospital Guillermo Almenara, Lima, Perú
- 3) Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma (FAMURP), Lima, Perú
- 4) Estudiante egresado, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma (FAMURP), Lima, Perú

Rev Nefrol Dial Traspl. 2020; 40 (02): 185-8

Presentamos un estudio cuyo objetivo fue determinar el efecto del uso de IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o ARA-II (antagonista de los receptores de la angiotensina II) en la función renal de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), estadios III y IV, por nefropatía diabética. El estudio fue analítico y retrospectivo durante 2011-2014. El muestreo fue no probabilístico.

Los criterios de inclusión fueron: 1) nefropatía diabética; 2) tasa de filtración glomerular estimada, TFGe (MDRD4), entre 15 y 59 ml/min; 3) seguimiento al menos de 12 meses; 4) al menos un control en 12 meses de TFGe, proteinuria y creatinina y 5) reporte del uso de IECA o ARA II, por lo menos en 12 meses y no terapia combinada. Se incluyeron también, con menor porcentaje, a algunos pacientes con TFGe <15, sin terapia de hemodiálisis. El análisis utilizó pruebas de Wilcoxon para dos muestras pareadas.

Se incluyeron 46 pacientes, de los cuales 28 utilizaron ARAII. La edad media fue de 70 años (56,5% eran varones) y la ERC estuvo distribuida

en los siguientes estadios, 13% IIIa, 50% IIIb, 28,3% IV y 8,7% V. El seguimiento promedio fue de 1 año (DS 1-2), la media de la presión arterial sistólica fue 120 mmHg (DS 26.8) y de la HbA1c 7% (DS 6,5-8).

En la **Tabla 1** se muestra el análisis bivariado, contrastando la primera y la última medición de seguimiento en todos los pacientes. La proteinuria, la creatinina y la TFGe mostraron progresión de daño renal, con incrementos de significancia estadística en el total de los pacientes incluidos y en el grupo con ARA-II. La creatinina sérica tuvo un incremento en 11% ($p=0,0015$) y una reducción de la filtración glomerular de 4.3 ml/min en 1 año de seguimiento ($p=0,0001$) y fue consecuente estadísticamente al grupo que recibió ARA-II ($p=0,0070$).

El primer estudio en documentar el efecto renoprotector de los IECA fue el de Lewis⁽¹⁾ en 1993, sin embargo, este estudio fue diseñado para pacientes con diabetes tipo 1 y excluyó a pacientes con creatinina >2,5 mg/dl. El estudio REIN⁽²⁾ demostraría el efecto renoprotector para aquellos con creatinina >2 mg/dl con una

reducción del 62% de riesgo de progresión de la ERC, sin embargo, su población fue no diabética. El estudio ALLHAT,⁽³⁾ si bien no incluyó el monitoreo de proteinuria, no

demonstró superioridad del uso de IECA/ARA-II en la prevención de la enfermedad renal estadio 5, tanto en la población diabética como no diabética, luego de nueve años de seguimiento.

Tabla 1. Proteinuria (mg/24 horas), creatinina (mg/dl), TFGe (ml/min/1,73m²)

Variable	Primera medición*	Última medición*	p**
Proteinuria	507,2 (123,3-865,0)	711,6 (222,0-1427,1)	0,0054
IECA	561,3 (507,0-1583,0)	2365,5 (523,5-4745,3)	0,0593
ARA II	404,0 (110,9-796,9)	607,2 (129,0-1068,0)	0,0347
Creatinina sérica	1,8 (1,4-2,3)	2,0 (1,5-2,5)	0,0015
IECA	1,8 (1,4-2,1)	2,0 (1,6-2,3)	0,107
ARA II	1,8 (1,4-2,6)	2,0 (1,5-2,5)	0,0055
TFGe	33,9 (23,2-46,0)	29,6 (21,0-41,0)	0,0045
IECA	35,7 (30,5-43,8)	31,9 (23,8-39,4)	0,1274
ARA II	32,5 (18,5-47,1)	28,5 (20,0-44,0)	0,0070

*Se presenta la mediana y el rango intercuartílico;

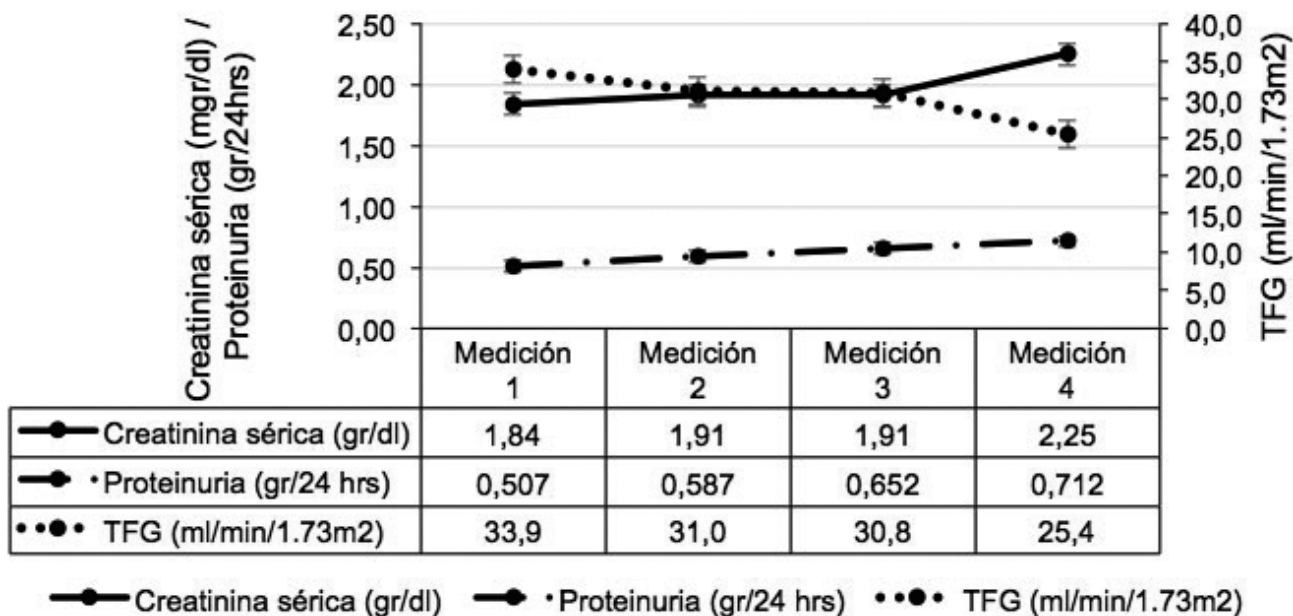
**obtenido mediante la prueba de Wilcoxon de signos y rangos para dos muestras pareadas. El análisis en gris incluye a todos los pacientes con IECA o ARA-II

En la nefropatía diabética, los estudios RENAAL⁽⁴⁾ e IDNT,⁽⁵⁾ demostraron una reducción de la incidencia, con la intervención de un ARA-II, del doblamiento de la creatinina sérica, sin embargo, excluyeron a los pacientes con creatinina >3 mg/dl y, paradójicamente, no se demostró una mejora en los eventos cardiovasculares, los cuales se encuentran asociados a la ERC. Por último, el IDNT no tuvo diferencia significativa para la reducción de la incidencia de ERC V.

Si bien existen publicaciones que recomiendan el uso de IECA y ARA-II en pacientes con ERC IV,⁽⁶⁾ otros desaconsejan su uso.⁽⁷⁾ Los que lo recomiendan, sostienen que, si bien existe un deterioro inicial de la TFG, a largo plazo se reduce la progresión de ERC. Lo cierto es que no se dispone de evidencia prospectiva en la nefropatía diabética con ERC

IV. El estudio MICRO-HOPE⁽⁸⁾ demostró que el uso de ramipril, luego de 4 o 5 años, no redujo la tasa de ingreso a diálisis en pacientes con diabetes tipo II. Ahmed⁽⁹⁾ demostró que luego de un año, al discontinuar la terapia con IECA/ARAII en pacientes con ERC IV y V, cuya población era diabética en un 46%, encontró una mejora de la TFG con retardo para el inicio de la terapia de diálisis. Un estudio de cohorte retrospectivo señala que el uso de IECA incrementa la tasa de ERC V, a partir del tercer año de seguimiento, en la nefropatía diabética.⁽¹⁰⁾ La presente investigación tampoco demostró un efecto nefroprotector del grupo intervenido, con una reducción del 12,7% de la TFG en un año de seguimiento. El control, según años de medición, se muestra en la **Figura 1**.

Figura 1. Evolución de la proteinuria, creatinina sérica y TFGe. Medición 1: basal, medición 2: 31 pacientes, 1 año de seguimiento, medición 3: 8 pacientes, 2 años de seguimiento y medición 4: 8 pacientes, 3 años de seguimiento



En 2014, las Guías KDOQI⁽¹¹⁾ reconocieron el uso de IECA o ARAII para los pacientes diabéticos con ERC con macroalbuminuria (evidencia 1B), sin embargo, no distingue a los pacientes con ERC estadio IV. Esto dificulta la posibilidad de plantear un estudio cohorte prospectivo con un grupo control de no uso en nefropatía diabética por las recomendaciones extendidas de IECA/ARA-II. No se pueden extrapolar conclusiones del efecto renoprotector en ERC IV de una población no diabética, sin el daño microvascular propio de la nefropatía diabética, como hizo el estudio de Hou⁽¹²⁾ sobre el efecto de un IECA, excluyendo a esta población.

Si bien existe evidencia de la reducción de proteinuria, este factor no es el objetivo primario, que es reducir la progresión de la ERC o la incidencia en diálisis. Se han desarrollado análisis post hoc del estudio HOPE, que precisaba un efecto renoprotector más que antihipertensivo del IECA, sin embargo, sí se ha demostrado un efecto antihipertensivo significativo en monitoreo de 24 horas.⁽¹³⁾ La potenciación terapéutica con doble bloqueo induce eventos adversos en la función renal, según estudio ONTARGET.⁽¹⁴⁾

Por ello, si bien el efecto antihipertensivo de un IECA/ARA II reduce la progresión de la ERC, su uso en pacientes con estadio IV y V, cuya reserva funcional renal esta disminuida, debe ser prudente hasta poseer evidencia cuya muestra sea suficiente para poder llegar a conclusiones.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456-62. doi: 10.1056/NEJM19931113292004.
- 2) Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, *et al.* Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephroticproteinuria. *Lancet.* 1999;354(9176):359-64. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10363-X.
- 3) Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB,

- Whelton PK, *et al.* Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):989-1002. doi: 10.2215/CJN.07800811.
- 4) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, 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(12):861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
 - 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(12):851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
 - 6) Abboud H, Henrich W. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;362(20):1942; author reply 1943. doi: 10.1056/NEJMc1002223.
 - 7) Hebert L. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354(2):189-91. doi: 10.1056/NEJMe058295.
 - 8) Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9.
 - 9) Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3977-82. doi: 10.1093/ndt/gfp511.
 - 10) Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int.* 2006;69(5):913-9. doi: 10.1038/sj.ki.5000159.
 - 11) Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
 - 12) Hou FF, Zhang X, Zhang GH. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354(2):131-40. doi: 10.1056/NEJMoa053107.
 - 13) Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension.* 2001;38(6):E28-32. doi: 10.1161/hy1101.099502.
 - 14) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.

Recibido: 28 de diciembre de 2019

Aceptación final: 3 de febrero de 2020

Dr. Edwin Castillo Velarde

Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma (FAMURP), Lima, Perú

ORCID: 0000-0001-7532-1237

e-mail: edwin.castillo@urp.edu.pe