



Sección Estudiantil

Valoración de la terapia combinada de Enalapril con Irbesartán sobre la función renal en pacientes diabéticos tipo 2

Rodríguez Hernández, Andrea.*, Rosenkrantz Amón, Shunit.*, Jiménez Loría, Federico, Chaverri Fernández, José Miguel*****

*Estudiantes de Farmacia. Universidad de Costa Rica, **Farmacéutico. Subdirector de Farmacia Hospital México, ***Farmacéutico. Centro Nacional de Información de Medicamentos. INIFAR. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica.

Resumen: El presente trabajo pretende adicionar evidencia que respalde el uso concomitante de enalapril e irbesartán en los pacientes diabéticos del Hospital México. Métodos: Se seleccionó una muestra de pacientes diabéticos atendidos en el servicio de nefrología del Hospital México durante el periodo 2004-2006, valorándose en ellos, la función renal y la correlación existente con respecto al tratamiento recibido como nefroprotección, ya sea IECA o ARA II asociado a IECA. Resultados: La proporción de pacientes que utilizaron el tratamiento combinado y logran mejorar su función renal es mucho mayor que la proporción de pacientes que alcanzan esta mejoría dentro del grupo control o con monoterapia. Conclusiones: Los datos indican que existe una posible ventaja al utilizar el tratamiento combinado IECA – ARA II vs. la monoterapia con IECA como agentes renoprotectores.

Palabras claves: Neuropatía diabética, ARA II, IECAS, diabetes, renoprotección.

Recibido: Junio 2007. **Aceptado:** Septiembre. **Publicado:** Septiembre 2007.

Abstract: The present work pretends to add evidence that holds back the use of enalapril and irbersartan as a combination in a sample of diabetic patients of the ospital Mexico in Costa Rica. Methods: A sample of diabetic patients that were attended in the nephrology service of this hospital during 2004-2006 was chosen. They were checked on renal function and the possible correlation between the renal function and nephroprotective therapy, in this case ACEs alone or ACEs plus ARBs in combination. Results: The proportion of patients that used the treatment as a combination and improve their renal function was more elevated in the combination group. Conclusions: The data found indicates a possible advantage for the patients taking the combination of these drugs as means of nephroprotection, if we compared the control group (ACEs alone).

Keywords: Diabetic Nephropaty- ARBs – ACE Inhibitors - Diabetes – Renal Protection

Introducción:

La nefropatía diabética es una patología en donde el riñón pierde la capacidad para funcionar apropiadamente (1). Cada riñón está compuesto por más de un millón de unidades llamadas nefronas y cada nefrona tiene una gran cantidad de vasos sanguíneos o red de capilares de alta resistencia a la presión hidrostática llamados glomérulos, donde nace el proceso de filtración sanguínea renal (2). El primer cambio detectable en el curso de una nefropatía diabética es el engrosamiento del glomérulo y su rompimiento [2]. En esta etapa, el riñón puede comenzar a permitir que más albúmina de lo normal pase a la orina, a este hallazgo se le denomina microalbuminuria [2,17]. A medida que la nefropatía diabética progresa, se destruyen un creciente número de glomérulos y por ende, la cantidad de albúmina que está siendo excretada se incrementa. La proteína puede aparecer en la orina entre 5 y 10 años antes de que se desarrollen otros síntomas [17]. Esta nefropatía finalmente puede llevar a lo que se presente insuficiencia renal crónica, progresando hacia una enfermedad renal en estado terminal, usualmente en un período de 2 a 6 años después de la aparición de la proteinuria [1,2,15]. La nefropatía diabética es una de las causas más comunes de insuficiencia renal crónica y enfermedad renal en estado terminal [1,15,17]. Las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 están en riesgo de sufrir complicaciones micro y macrovasculares y dicho riesgo es mayor si los niveles de glucosa en

sangre no están bien controlados. Sin embargo, una vez que se desarrolla la nefropatía, la mayor tasa de progresión se observa en pacientes con un control deficiente de su presión sanguínea [17].

El principal tratamiento, una vez que la proteinuria está establecida, es el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los cuales reducen los niveles de proteína en orina y retardan la progresión de la nefropatía diabética [18]. Existe evidencia que demuestra que medicamentos relacionados, como los bloqueadores de receptores de angiotensina II (ARA II), ofrecen un beneficio similar [3,11,12,14,15]. De hecho, una combinación de ambos puede ser inclusive mejor, adicionado a que un mejor control de la hipertensión contribuye a retardar el daño renal causado por una nefropatía diabética. Es posible que sea necesario recurrir a la diálisis una vez que se desarrolle la enfermedad renal en estado terminal. En esta etapa, se debe considerar la posibilidad de un trasplante de riñón [7,9,13,15,18].

La administración de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o de los bloqueadores del receptor de Angiotensina II (ARA II), reducen aproximadamente en la misma proporción la hipertensión en los pacientes diabéticos [3,12,13,14,15]. Los IECAs inhiben la formación de la angiotensina II y los ARA II bloquean el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁). El bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) ya sea con IECAs o con

ARA II, reduce la microalbuminuria y retarda la pérdida progresiva de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 [12,17,18]. Los beneficios de estas dos clases de drogas pueden ser independientes a sus efectos antihipertensivos [6,15,16]. Al utilizarse los IECAs y los ARA II en forma conjunta, en teoría, se lograrían un bloqueo efectivo de dicho eje, ya que actúan en sitios diferentes, además de que existen evidencia reciente que demuestra los beneficios adicionales de este bloqueo dual en los niveles de albuminuria y el control de la presión arterial [6,13,15,17].

Entre los principales efectos secundarios de ambos grupos medicamentosos se han observado la aparición de hiperkalemia en pacientes cuya función renal es anormal [11,15]. Esto evidencia que la terapia combinada en estos pacientes debe ser supervisada y que el uso clínico de la combinación debe monitorizarse cuidadosamente [13].

El presente trabajo pretende adicionar evidencia clínica que respalde el uso concomitante de enalapril e irbesartán en pacientes diabéticos del Hospital México.

Materiales y Métodos

El siguiente trabajo se describe como un estudio retrospectivo observacional comparativo diseñado para valorar el efecto del uso conjunto de enalapril e irbesartán sobre la función renal de los

diabéticos tipo 2 del Servicio de Nefrología del Hospital México. Se analizó una muestra no aleatorizada de 30 pacientes pertenecientes a la población total del servicio, 15 en el grupo control (con tratamiento a base de Enalapril) y 15 en el grupo de estudio (Enalapril más Irbesartán). Se tomaron como criterios de inclusión los siguientes parámetros: edades entre 40 y 79 años, de ambos géneros, con diabetes mellitus tipo 2, hipertensos y con proteinuria establecida, con tratamiento combinado enalapril-irbesartán durante 6 meses como mínimo o monoterapia con enalapril durante 6 meses al menos. Se excluyeron de la población de estudio aquellos pacientes que se encuentran consumiendo de manera crónica AINES, excepto (aspirina a dosis de 81-325 mg diarios), enfermos renales terminales, pacientes embarazadas y diabéticos tipo 1. Se procedió a valorar los documentos y la información necesaria para dar inicio a la investigación, recopilando inicialmente el número de casos totales evaluados por el Servicio de Nefrología del Hospital México que utilizan la combinación o la monoterapia en estudio, mediante un listado de pacientes obtenido a través del sistema de cómputo del servicio de Farmacia del Hospital México.

Posteriormente, se procedió a seleccionar una muestra de casos en los que las fechas de prescripción de las terapias se encontraron entre los años 2004-2006 y que además cumplieron con los criterios de inclusión. La información analizada

fue extraída de los expedientes, los cuales fueron proporcionados por el Hospital México con la autorización del Comité de Ética Local.

Se verificaron los valores iniciales y finales de laboratorio referentes a la función renal de cada paciente (proteinuria) y las dosis utilizadas para cada uno de los medicamentos en estudio en el periodo antes citado, procediéndose a valorar los resultados y a obtener las conclusiones asociados a los mismos, todos los pacientes estaban desde al menos un año con el tratamiento.

Resultados

Se analizaron los expedientes de una muestra de la población de diabéticos nefrópatas que

cumplieron con los criterios de inclusión. El parámetro utilizado para medir la mejoría o descontrol de la función renal en esta población fue la proteinuria, ésta, cuantificada durante el período de estudio y adjunta en los exámenes de laboratorio presentes en los expedientes.

Las características de la población así como las combinaciones de medicamentos y dosis utilizadas se muestran en las Tablas No 1 y No 2. La distribución por género de los pacientes en el grupo con monoterapia o control, así como el grupo en estudio, es homogénea. La mayoría de los pacientes en ambos grupos se encontraban entre 60-79 años. Al igual que la distribución por género, la distribución por edades también fue muy similar.

Tabla # 1
Características de los pacientes del presente estudio.

Características de los pacientes	Grupo Control Enalapril*	Grupo de Estudio Enalapril + Irbersartan*
No de Pacientes	15	15
Género		
Masculino	8 (0.53)	9 (0.60)
Femenino	7 (0.47)	6 (0.40)
Edad		
40-49	3 (0.20)	3 (0.20)
50-59	1 (0.06)	1 (0.06)
60-79	11 (0.74)	8 (0.54)

() * Número y proporción de pacientes.

Tabla # 2

Dosis utilizadas de medicamentos en la población en estudio

Dosis de medicamento(s) utilizados diariamente	Grupo Control Enalapril*	Grupo de Estudio Enalapril + Irbersartan*
Enalapril 20 mg	8 (0.54)	N/A
Enalapril 40 mg	7 (0.46)	N/A
Irbersartan 300 mg + Enalapril 40 mg	N/A	5 (0.34)
Irbersartan 300 mg + Enalapril 20 mg	N/A	1 (0.06)
Irbersartan 150 mg + Enalapril 40 mg	N/A	7 (0.47)
Irbersartan 150 mg + Enalapril 20 mg	N/A	2 (0.13)

() * Número y proporción de pacientes, no se tomó en cuenta la frecuencia de administración de las dosis de los medicamentos. N/A: No Aplica.

Los cambios en la función renal en pacientes con monoterapia y

tratamiento combinado se muestran en la Tabla No 3 y No 4.

Tabla # 3

Número de pacientes y proporción de los mismos con deterioro o mejoría de la función renal total y mejoría de la función renal según la dosis de medicamento utilizado.

	Grupo Control Enalapril*	Grupo de Estudio Enalapril + Irbersartan*
Mejoría de la función Renal	6 (0.40)	11 (0.73)
Deterioro de la función Renal	9 (0.60)	4 (0.27)
Mejoría de la Función Renal Según dosis utilizadas de medicamento(s) diariamente		
	Grupo Control Enalapril*	Grupo de Estudio Enalapril + Irbersartan*
Enalapril 20 mg	3 (0.5)	N/A
Enalapril 40 mg	3 (0.5)	N/A
Irbersartan 300 mg + Enalapril 40 mg	N/A	4 (0.36)
Irbersartan 300 mg + Enalapril 20 mg	N/A	1 (0.10)
Irbersartan 150 mg + Enalapril 40 mg	N/A	4 (0.36)
Irbersartan 150 mg + Enalapril 20 mg	N/A	2 (0.18)

() * Proporción de pacientes, no se tomó en cuenta la frecuencia de administración de las dosis de los medicamentos. Las diferencias encontradas en mejoría de la función renal son estadísticamente significantes, con un 95% Intervalos de Confianza (IC), no así las mejoría según dosis. Se utilizó una prueba de diferencia de proporciones, el seguimiento fue durante dos años y los pacientes habían consumido los medicamentos por al menos seis meses previos. N/A: No aplica.

Tabla # 4

Número de pacientes y proporción de los mismos con mejoría de la función renal, según grupo etario y género.

Mejoria de la Función Renal según grupos etarios y género	Grupo Control Enalapril*	Grupo de Estudio Enalapril + Irbersartan*
40-49	1 (0.16)	1 (0.09)
50-59	0	6 (0.54)
60-79	5 (0.88)	4 (0.36)
Masculino	2 (0.33)	7 (0.64)
Femenino	4 (0.66)	4 (0.36)

() * Proporción de pacientes, no se tomó en cuenta la frecuencia de administración de las dosis de los medicamentos. N/A: No Aplica

Discusión:

La presente investigación mostró que existe una tendencia general a que la función renal en pacientes con nefropatía diabética que utilizan el tratamiento combinado IECA – ARA II mejore (IC 95%), más que la monoterapia con IECA. Esto es congruente con los datos de la literatura [7,9,13,16] donde, adicionalmente, se cuantifica una mejoría en los valores de la proteinuria para pacientes que utilizan el tratamiento combinado [8,13,16,18]. La evidencia de la literatura señala que, la dosis si puede llegar a aportar una diferencia en la respuesta buscada, en este caso la mejoría o disminución en el deterioro de la función renal del paciente diabético tipo II.

Dado que la diabetes mellitus tipo 2 tiene una alta incidencia y prevalencia en Costa Rica, se debe de tener claro que, las opciones terapéuticas que muestren beneficios terapéuticos deben ponerse a disposición de los

profesionales tratantes y pacientes afectados, valorando los costos generados por las nuevas combinaciones y los días de hospitalización que se podrían economizar. A manera de recomendación a partir de la información suministrada, las autoridades de la Caja Costarricense del Seguro Social deberían valorar involucrarse más en temas relacionados, y en un futuro cercano, fomentar la realización de estudios controlados empleando muestras más grandes y homogéneas. De esta manera, podría lograrse finalmente la aprobación del uso de esta combinación a nivel institucional de una manera más sencilla y abierta a un mayor grupo de especialistas. Desafortunadamente, por el tamaño de la muestra analizada, no se pueden obtener más conclusiones significativas. Datos obtenidos aquí, no difieren con respecto a lo reportado en la literatura.

Agradecimientos:

Al Dr. Carlos Chaverri, Médico Nefrólogo, Director del Servicio de

Nefrología del Hospital México, por la colaboración en la realización de este trabajo.

Bibliografía:

1. Braunwald, E. *et al.*, Harrison: Principios de Medicina Interna. Décimo sexta edición, Vol. No 2. USA: Mc Graw Hill; 2004.
2. Guyton, A. *et al.*, Tratado de Medicina Interna. Décima primera edición, USA: Mc Graw Hill; 2006.
3. Goodman, *et al.* Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Décimo primera edición. USA: Mc Graw Hill; 2006.
4. Kincaid, P., Fairley, K. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 17: 597-601.
5. Mogensen, C., Neldam, S., Tikkanen I., *et al.* Randomized Controlled trial of dual blockade of renin – angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non- insulin dependent diabetes: The Candesartán and Lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br. Med.* 2000; 321:1440-1444.
6. Reza A, Brenner B.: Impact of Renin Angiotensin System Blockade on Renal Function in Health and Disease: An End or a Beginning?. *Seminars in Nephrology.* 2004; 24: 141-146.
7. Rossing K., Christensen P., Jensen B., Parving, H. Dual blockade of the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care.* 2002; 25: 95-100.
8. Zeeuw, D., Remuzzi, G., Keane, W. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney International.* 2004; 65:2309-2320.
9. Zoccali, V., Valvo, E., Rosso, D., *et al.* Antiproteinuric effect of losartán in patients with renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 234-235.
10. Gavin, J. Type 2 Diabetes. Disponible en: American Diabetes Association home page: <http://www.diabetes.org/type-2-diabetes.jsp>. accesado marzo, 2006.
11. Brenner, B., Cooper, M., *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM.* 2001;345(12): 861-869.
12. Edmund, J.L., Lawrence, G.H., Clarke, W. *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbersartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM.* 2001;345(12): 851-860.
13. Rossing, K., Jensen, B., Christensen, P., *et al.* Dual blockade of the rennin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2002; 25: 95-100.
14. Parvings, H., Lehnert, Hendrik., Brochner-Mortensen, J., *et al.* The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM.* 2001; 345(12): 870-878.

15. Remuzzi, G., Shieppati, A., Rugennenti, P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *NEJM*. 2002; 345(15): 1145-1151.
16. Coca, A., Calvo, C., Garcia-Puig, J., et al. A multicenter, randomized, double blind comparison of the efficacy and safety of irbersartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension. The MAPAVEL Study. 16th Meeting of the American Society of hypertension. San Francisco, California, May 15-16,2001.
17. Mogensen, C.E Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J. Intern Med.* 2003; 254:45-66.
18. Mackinnon, M., Shurraw, S., Akbari, A., et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systemic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 8-20.

Correspondencia:

Dr. José Miguel Chaverri Fernández.

Centro Nacional de Información de Medicamentos. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica. Apartado Postal 2060 San José, Costa Rica. Tel. 207-5735 Fax 207-5700. Correo electrónico: jmchaverri@farmacia.ucr.ac.cr