

DOBLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (RAAS)

EL VALOR DE LA PROTEINURIA Y DEL BLOQUEO DEL RAAS EN LA ENFERMEDAD
RENAL PROTEINÚRICA

Numerosos estudios han demostrado que tratar a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) diabética o no-diabética y albuminuria clínica con un IECA o un ARB reduce la proteinuria y enlentece la progresión de la ERC, y que a mayor reducción de la proteinuria, mayor es el beneficio.

Un análisis post-hoc del estudio RENAAL (Reduction in End Points in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) reveló que el efecto antiproteinúrico del losartan confirió beneficios renoprotectores que excedieron los beneficios del control de la presión arterial en sujetos con nefropatía diabética.

de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004; 65: 2309–2320.

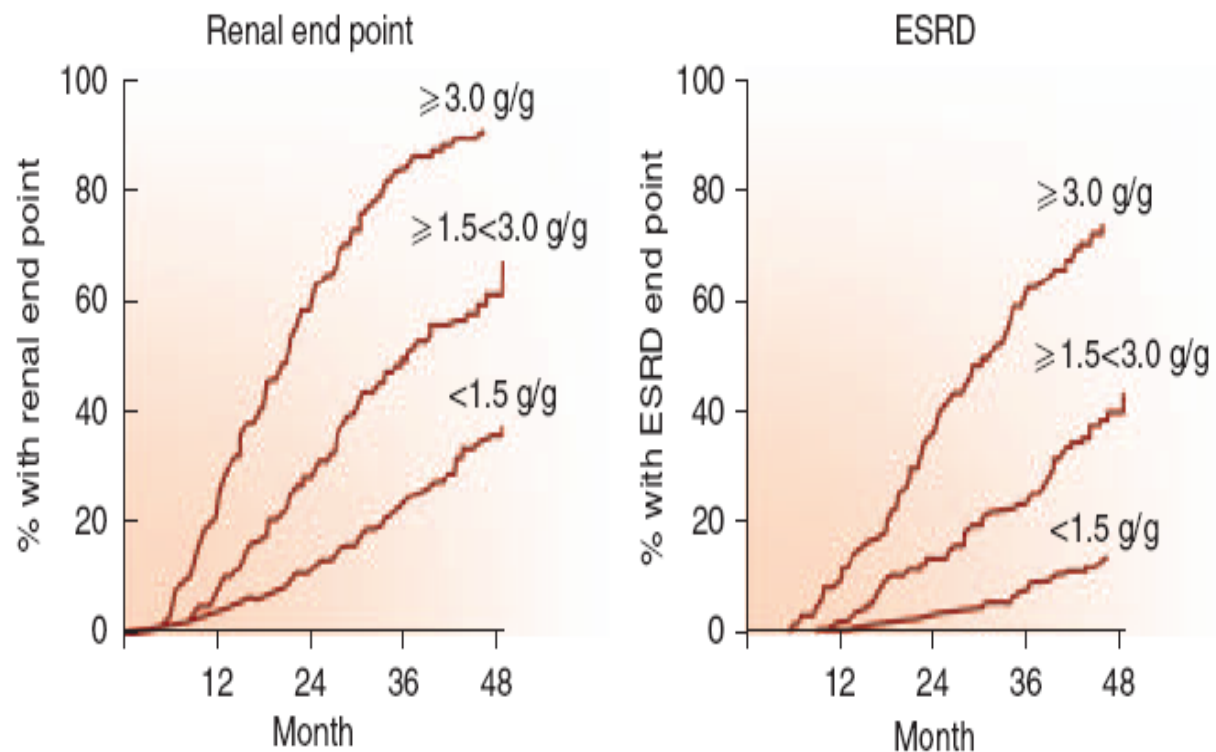


Figure 1 | Kaplan-Meier curves for renal end points and end-stage renal disease (ESRD) stratified by albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. The high (≥ 3.0 g/g) as well as the intermediate ($\geq 1.5 < 3.0$ g/g) albuminuria groups show significantly more renal events (doubling serum creatinine, ESRD, and/or death) and ESRD than the low (< 1.5 g/g) albuminuria group over a 48-month interval.¹¹

Además de predecir la progresión de la ERC, la albuminuria o la proteinuria, son marcadores establecidos de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La reducción en la albuminuria confiere una disminución significativa en los eventos CV.

Por el estudio RENAAL se demostró que la albuminuria es el factor más importante en predecir el riesgo CV en pacientes con nefropatía por diabetes tipo 2.

de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110: 921–927.

Este estudio demostró que a los 6 meses iniciales del inicio del protocolo, la reducción de la albuminuria fue el único predictor de outcomes CV entre los factores de riesgo considerados.

Los outcomes a los 6 meses fueron:

Reducción del 18% en el riesgo CV por cada 50% de reducción en la albuminuria,

Reducción del 27% en el riesgo de insuficiencia cardíaca por cada 50% de reducción en la albuminuria.

de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110: 921–927

Por otros estudios también se sabe que la reducción en la abuminuria y de la proteinuria se correlacionan con una caída en el riesgo de riesgos combinados, incluyendo la muerte. Más aún, estas reducciones ocurren independientemente de las reducciones en la presión arterial.

Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001; 134: 629–636.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005; 45: 198–202.

Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1540–1546.

Anavekar NS, Gans DJ, Berl T et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. Kidney Int Suppl 2004; 92: 550–555.

Norris KC, Greene T, Kopple J et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2928–2936.

La proteinuria es una herramienta útil para predecir los eventos incidentes CV, renales y de mortalidad, y puede ser empleado evaluar la eficacia de un adecuado bloqueo del RAAS.

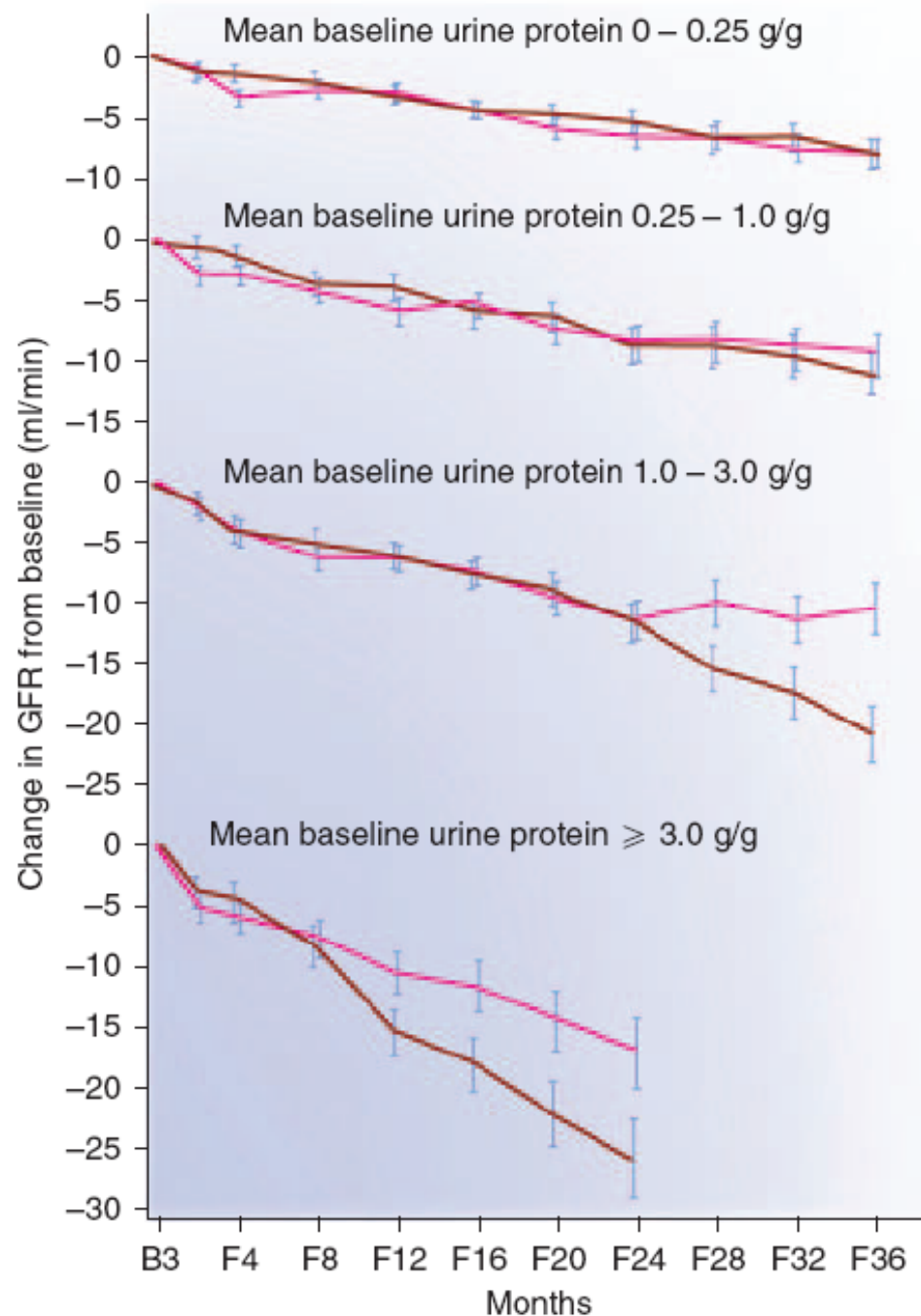
ENFERMEDAD RENAL PROTEINÚRICA Y DOBLE BLOQUEO DEL RAAS

Cuando se evalúa el impacto del doble bloqueo del RAAS en la progresión de la ERC CKD proteinúrica, es importante notar que el intervalo de tiempo requerido para manifestar los efectos renoprotectores de la reducción de la presión arterial por sí sola depende del nivel basal de albuminuria, como fuera reseñado por Peterson et al.

Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995; 123: 754–762

Por lo tanto, el beneficio renal del doble bloqueo del RAAS en la ERC con mínima proteinuria, similar a la del estudio ONTARGET, puede evidenciarse sólo después de los 36 meses, y se necesita de un seguimiento mayor para poder determinar el impacto verdadero de una terapia combinada en esta población.

La mayoría de los estudios que evalúan los efectos renoprotectores de un doble bloqueo del RAAS son demasiado cortos como para hacer conclusiones precisas sobre un efecto protector a largo plazo.



Caída estimada del VFG del basal a lo largo del tiempo en sujetos con ERC.

Se comparan grupos con TA usual (PAM 107-113 mmHg) y baja (TAM 92-98 mmHg).

Individuos con alto grado de albuminuria (>3 g/d) consiguieron una estabilización del VFG a los 3-4 meses.

Individuos con albuminuria moderada (1-3 g/d) lograron una estabilización del VFG con control de la TA a los 24 meses.

Individuos con baja albuminuria (0.25-1 g/d) experimentaron una estabilización del VFG a los 24-32 meses.

Individuos con los niveles más bajos de albuminuria (<0.25 g/d) no lograron una estabilización del VFG durante los 36 meses que duró el estudio.

Por qué?...esto puede deberse a los distintos efectos en los que la Angiotensina II interviene en el glomérulo: hemodinámicos (efecto rápido) y estructurales (efecto lento)

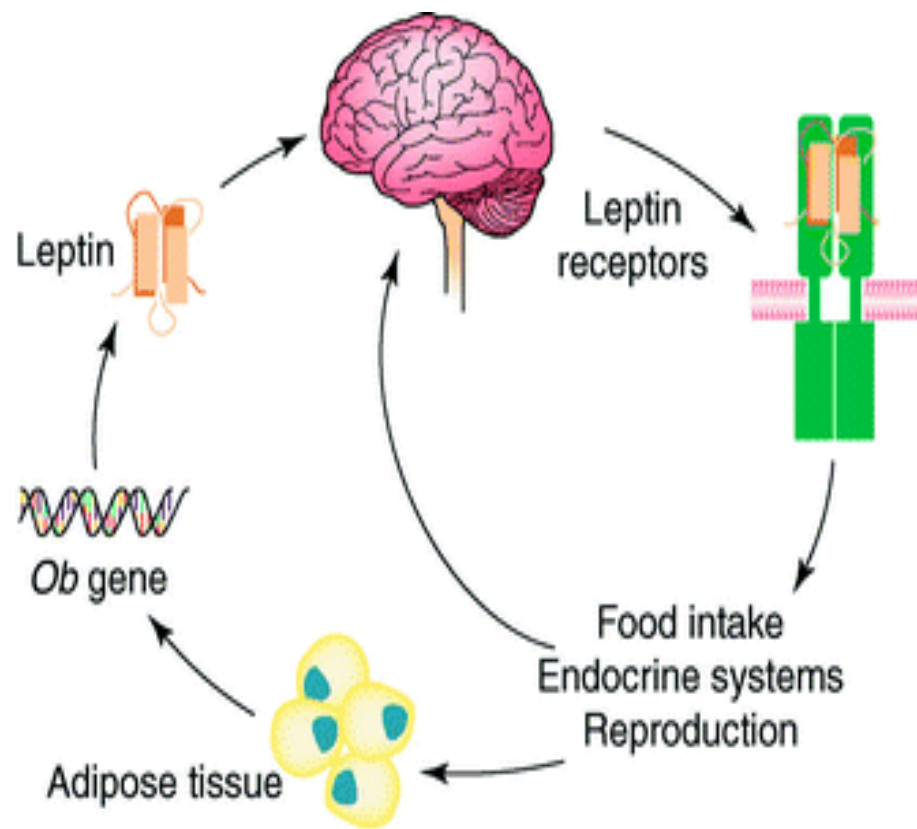
Por qué el doble bloqueo del RAAS otorga un efecto renoprotector adicional en los pacientes con nefropatía con proteinuria?

Recientemente, Park et al. identificaron vías 'non-ACE' responsables de la mayor parte de la producción de angiotensina II en riñones de ratones diabéticos tipo 2 deficientes del receptor de leptina.

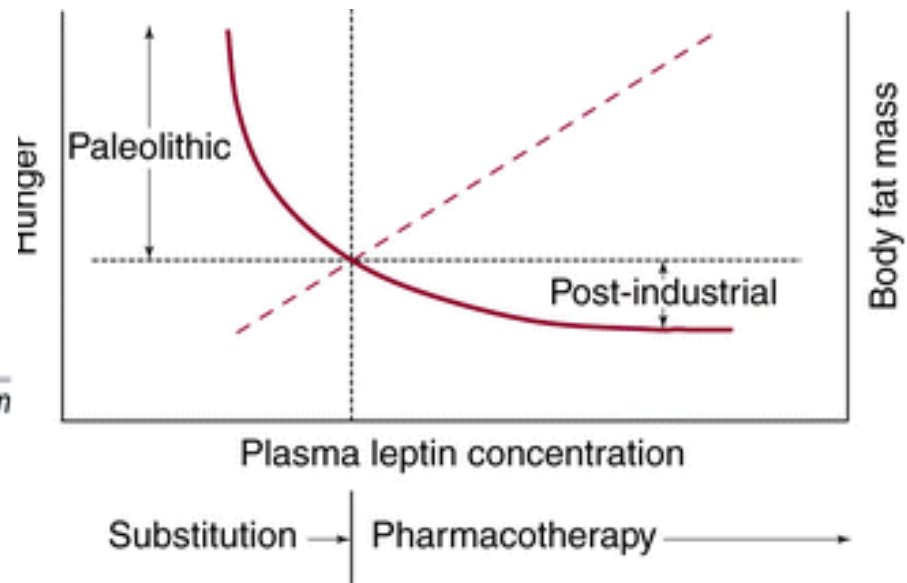
La inhibición de estas enzimas 'non-ACE' abolieron la respuesta de la arteriola aferente a la conversión intrarenal de angiotensina I a angiotensina II en los riñones diabéticos, pero no en los controles.

Esto aportaría una explicación plausible de los efectos superiores de una combinación IECA/ARB en la nefropatía diabética en humanos.

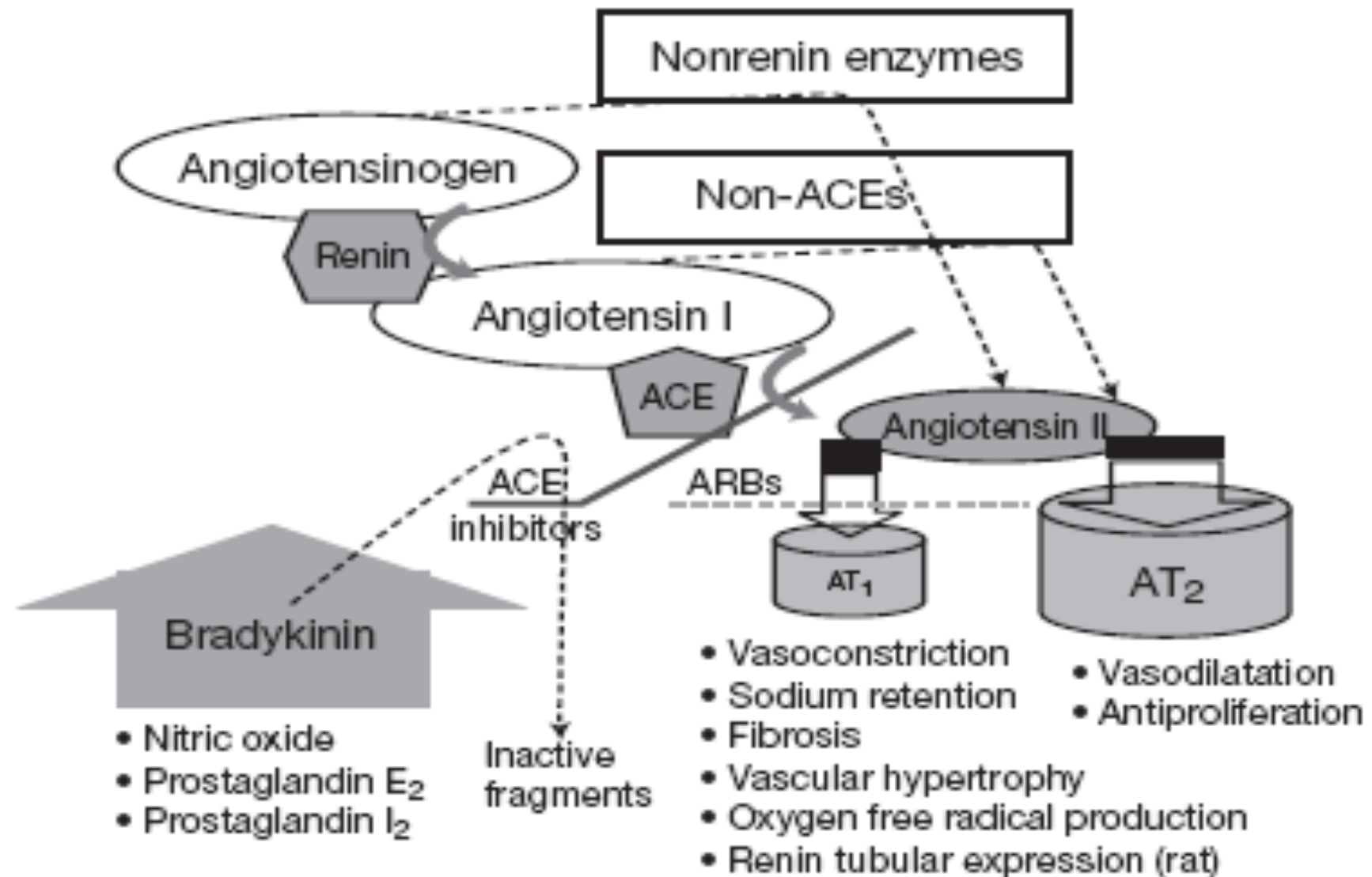
Park S, Bivona BJ, Kobori H et al. Major role for ACE-independent intrarenal II ANG formation in type II diabetes. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 298: F37–F48



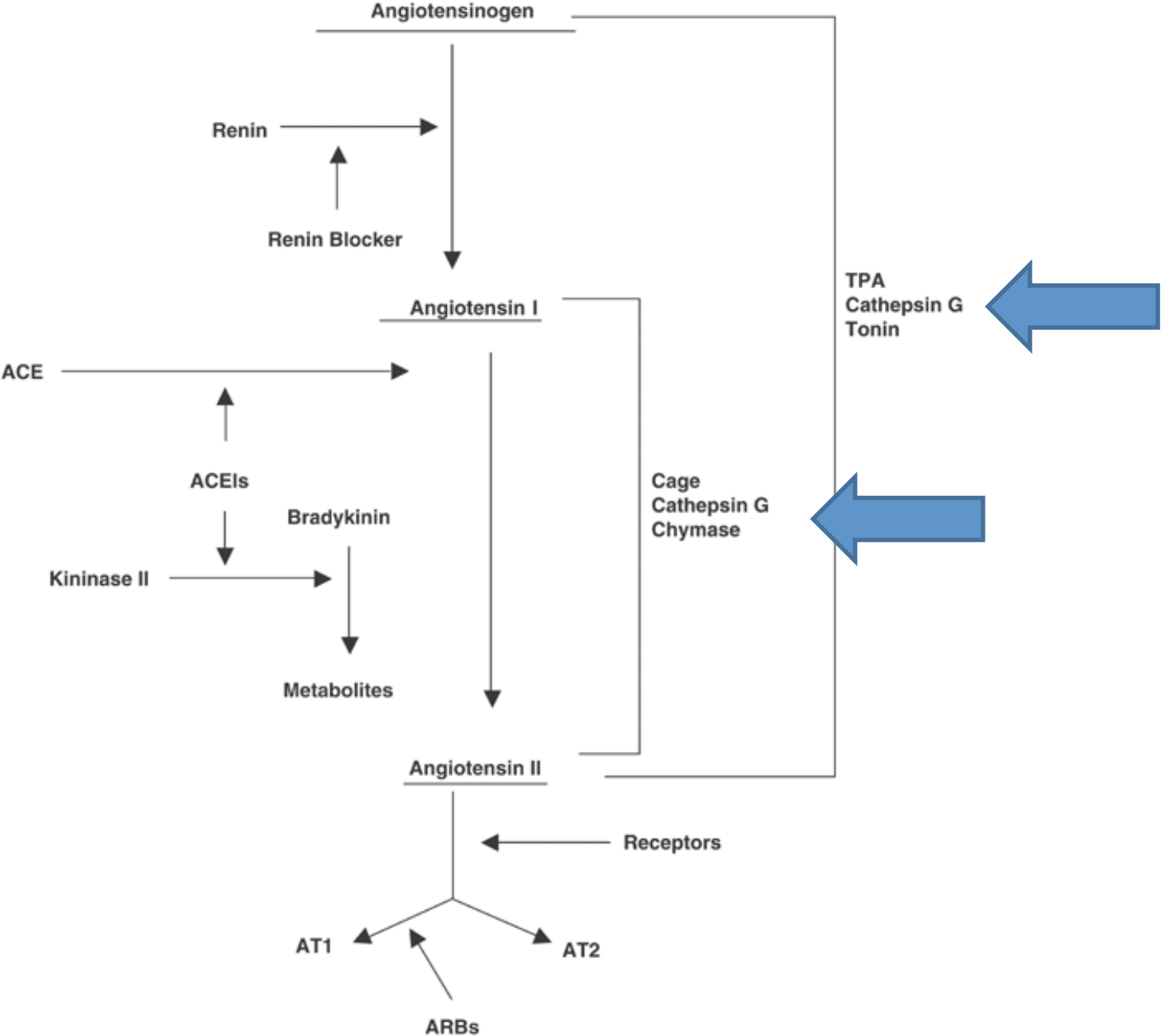
TRENDS in Ecology & Evolution



TRENDS in Ecology & Evolution



Classical and Alternate Pathways of Angiotensin II Formation



Lesiones estructurales y cambios hemodinámicos glomerulares afectan la permeabilidad de la pared capilar a las macromoléculas.

La filtración de proteínas está influenciada no sólo por las propiedades intrínsecas de la membrana basal, sino también por otros determinantes del VFG:

El flujo plasmático capilar glomerular (QA)

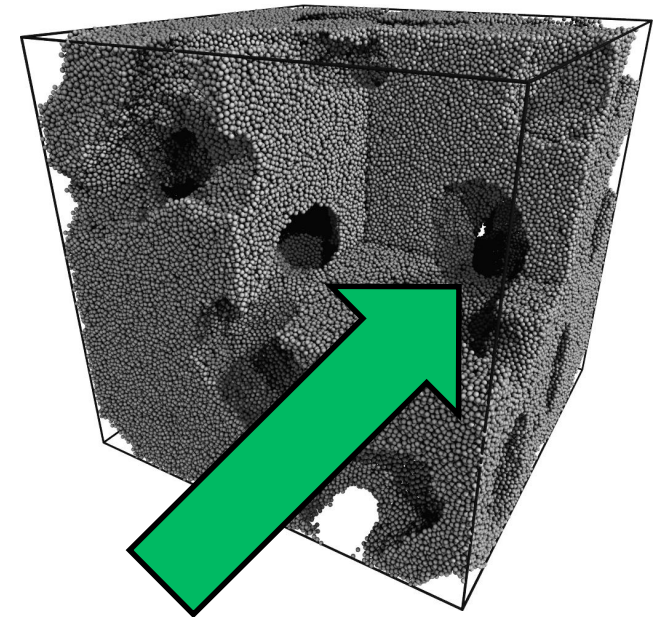
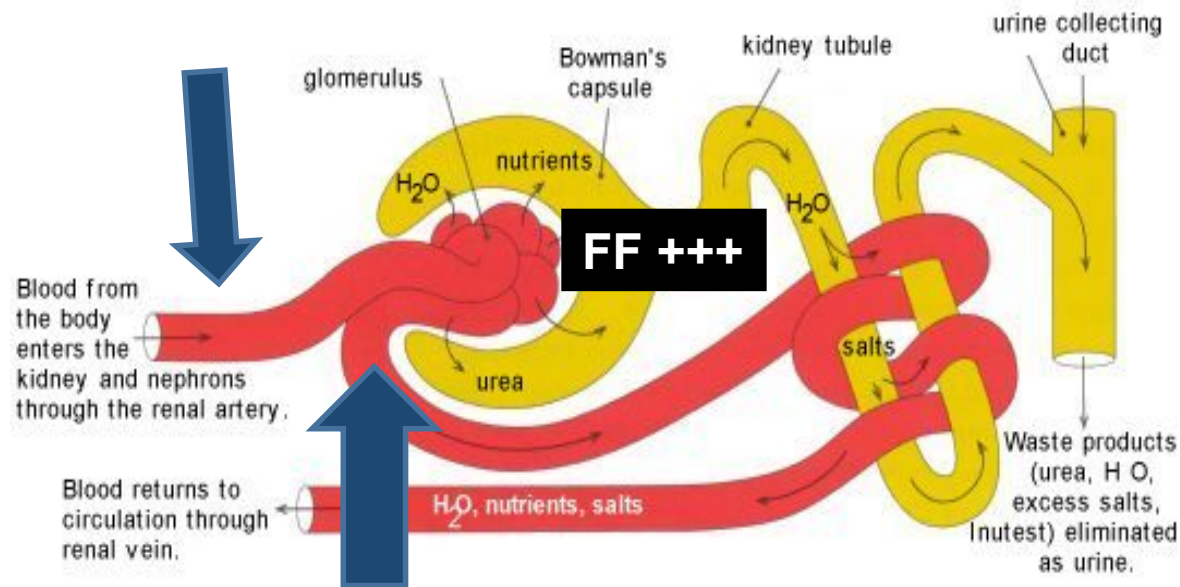
La diferencia de presión hidráulica transcapilar glomerular (ΔP)

La concentración de proteínas plasmáticas a nivel de la arteriola aferente

Se ha visto que un aumento selectivo en el QA hasta cierto nivel, disminuye el clearance fraccional de macromoléculas, por una desproporción entre la elevación del flujo sobre el soluto.

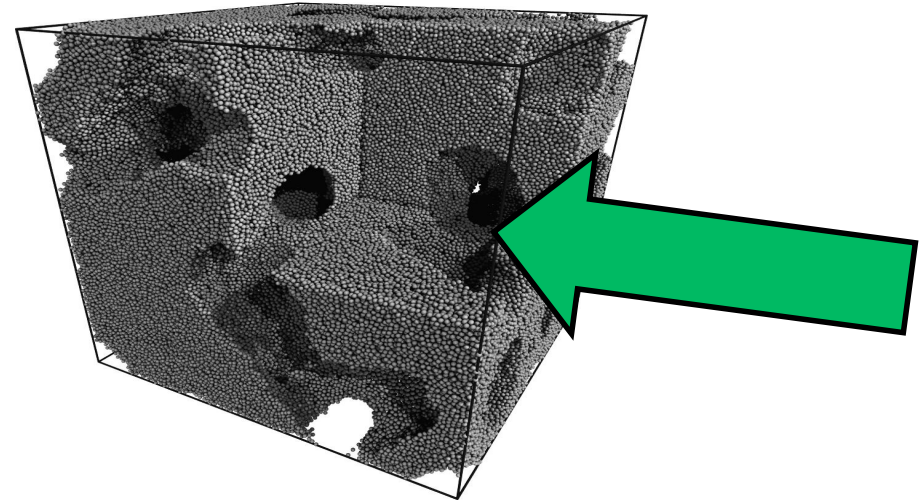
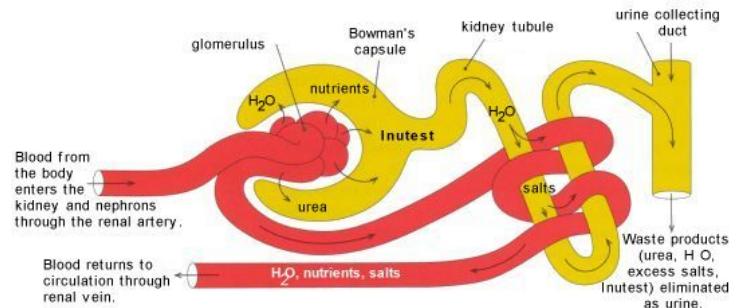
Una disminución en el QA tiene el efecto opuesto.

La infusión iv de angiotensina II produce proteinuria, concomitante y parcialmente relacionada a cambios hemodinámicos caracterizados por una disminución importante del QA y por un aumento en el ΔP , con la elevación de la fracción de filtrado. El grado de proteinuria se correlaciona con los cambios en el QA y en la fracción filtrada.



La infusión iv de angiotensina II también aumenta la fracción filtrada a través de los poros grandes no selectivos. De esta forma, los cambios en el ΔP juegan un papel importante en los elementos filtrados.

Los IECAs y los ARB no sólo reducen la proteinuria total, sino que también pueden corregir el aumento en la fracción filtrada a través de la vía de shunt por los poros grandes, reduciendo el clearance de proteínas de alto peso, como la IgG.



Por otro lado, estas drogas no explican sus efectos antiproteinúricos sólo por sus acciones hemodinámicas, y se ha visto que pueden disminuir la proteinuria en modelos animales independientemente de cambios intraglomerulares de presión .

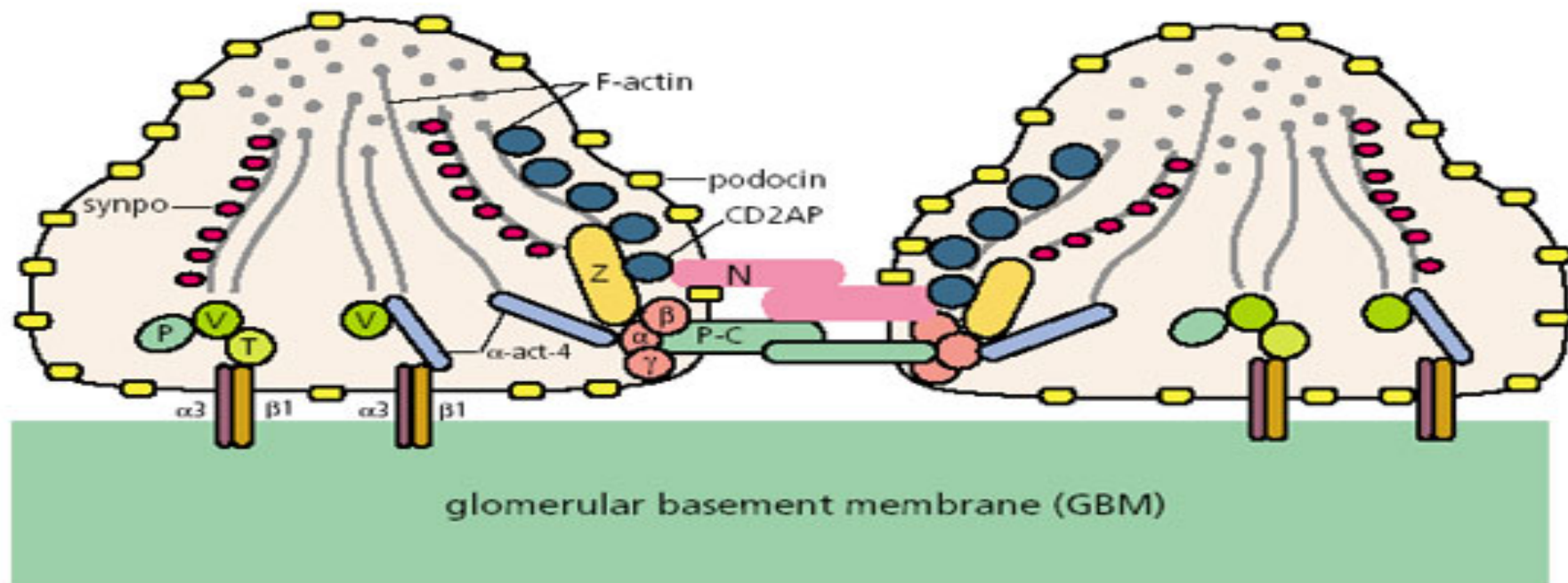
Por último, los efectos duraderos de estas drogas en glomerulonefritis en humanos no pudieron ser revertidos por la administración de angiotensina II, a pesar de una caída dosis dependiente del flujo plasmático renal y un aumento de la presión arterial media, de la resistencia vascular renal y la fracción de filtrado.

Los IECASs y los ARB producen cambios reversibles en la estructura y función de la pared capilar glomerular y de las células mesangiales y de la matriz, al inhibir la acción de la angiotensina II:

Reordenan y estabilizan las hendiduras diafragmáticas, al polimerizar la actina en el citoesqueleto de los podocitos

Reducen la síntesis del TGF- β , colágenos I y III

Reducen la hipertrofia celular inducida por la angiotensina II



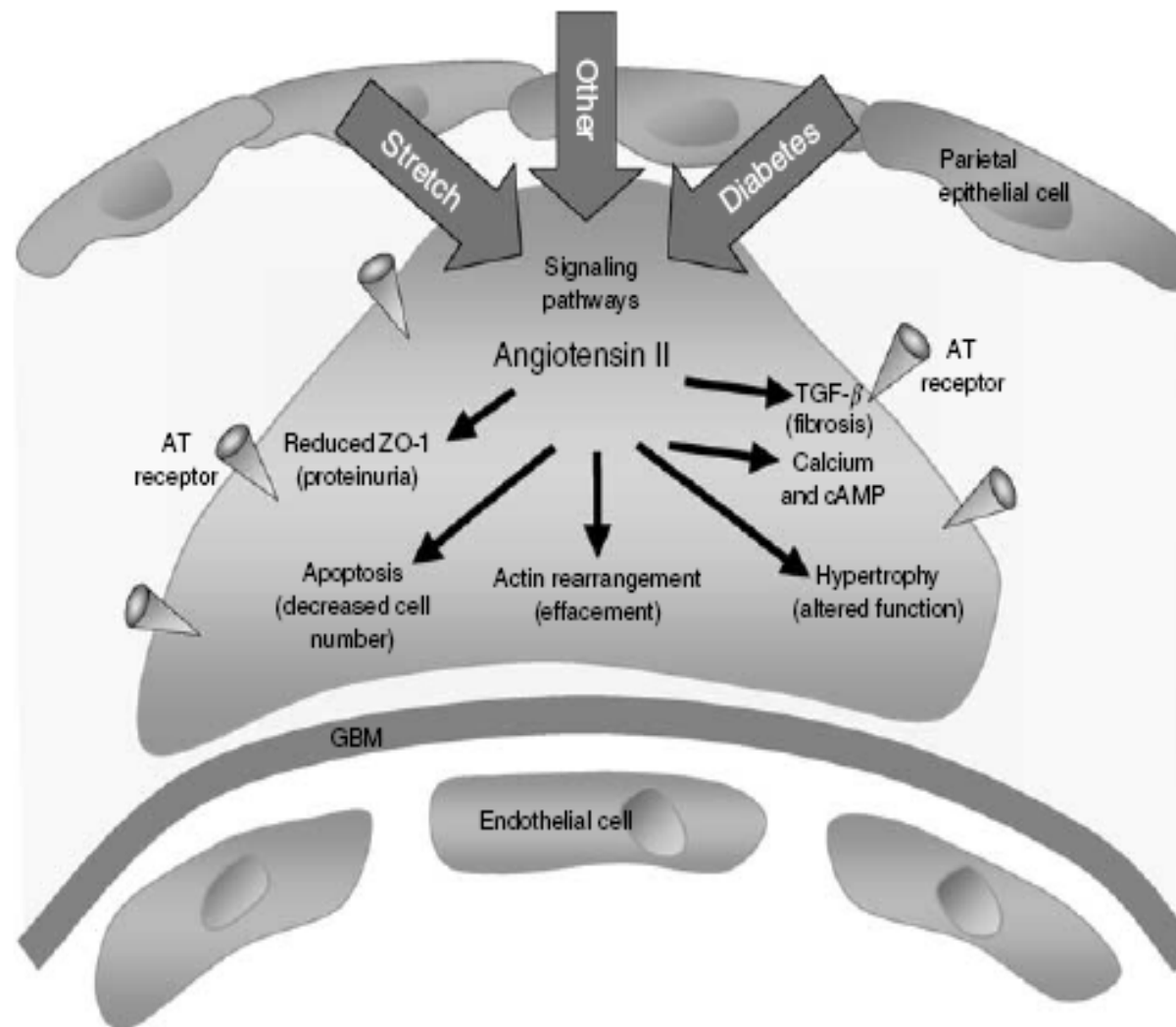


Figure 3 | Injurious effects of angiotensin II on podocytes. The numerous deleterious actions of angiotensin II (AT) and its receptor are shown, providing the rationale for the use of angiotensin-converting enzyme Inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with proteinuria.

Es el doble bloqueo del RAAS con un IECA/ARB superior a la monoterapia para reducir la proteinuria?

Un meta-análisis reciente que incluyó pacientes con o sin diabetes y con microalbuminuria or proteinuria determinó que la reducción de la proteinuria asociada con el doble bloqueo del RAAS fue más importante que la lograda con cada agente por separado.

En este meta-análisis, 5 de los 7 ensayos (71.4%) que comparaban terapia combinada versus cada agente por separado (IECA o ARB) favorecieron el tratamiento combinado para conseguir una reducción en la proteinuria a los 5-12 meses .

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148: 30–48.

Sólo 2 de los 7 trabajos (28.6%) demostraron aumentos en el grado de proteinuria durante los 5–12-meses.

Uno de estos trials se llevó a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 con HTA y microalbuminuria, similar en el perfil de los participantes del estudio ONTARGET.

En total, la terapia combinada redujo la proteinuria en un 20–25% más que cada droga por separado.

La mayoría de los estudios a corto plazo han señalado una caída adicional de la presión arterial sistólica y diastólica cuando un ARB se agregaba al IECA y viceversa, independientemente de la dosis de la primera droga.

Aunque el efecto hipotensor del doble bloqueo del RAAS es menor al logrado con un IECA o ARB más un BCC o diurético, los efectos antiproteinúricos del doble bloqueo del RAAS son mayores e independientes del control de la TA

Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433–2446.

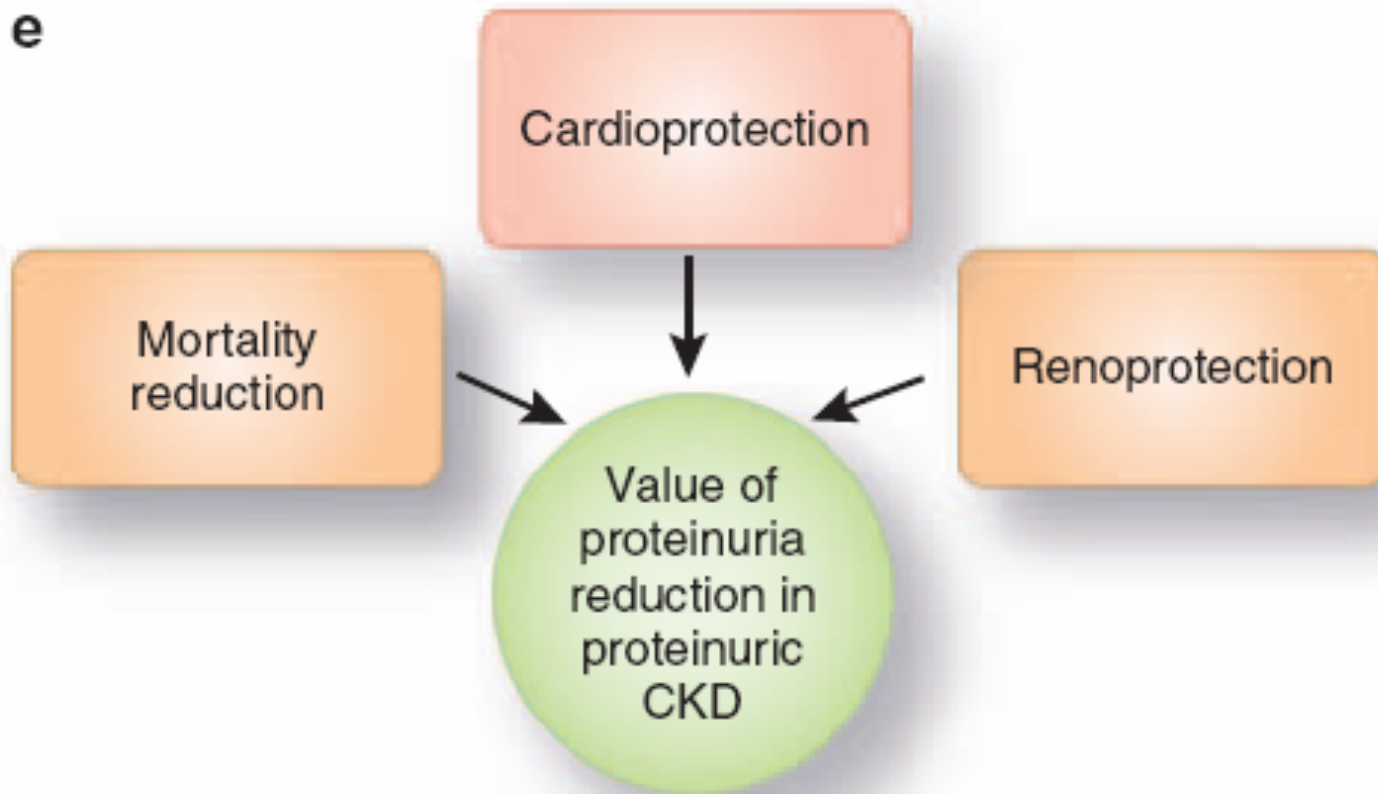
Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. Diabet Med 2007; 24: 486–493.

Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM et al. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. Diabetes Care 2005; 28: 2106–2112.

El estudio AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) demostró que el agregado de aliskiren al losartán en pacientes con nefropatía 2 diabética redujo la relación albúmina-creatinina en un 20%, sin cambios significativos en la TA.

En resumen, las características de los agentes bloqueantes del RAAS, solos o combinados, pueden conferir efectos pleiotrópicos adicionales que trascienden los beneficios renales o cardíacos propios de una reducción del control de la TA.

e



The clinical implications of antiproteinuric therapy

MAS ALLÁ DE LAS COMBINACIONES DE IECA/ARB

Los antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides y los DRI están gradualmente encontrando su nicho.

El estudio AVOID evaluó el agregado del aliskiren al losartan y resultó en una reducción del 20% de la albuminuria (95% CI, 9–30, $P < 0.001$) con una caída $> 50\%$ en 24.7% de los sujetos que recibieron aliskiren en comparación con el 12.5% de los que recibieron placebo ($P < 0.001$).

La reducción de la proteinuria por el bloqueo ARB/DRI (aliskiren y losartan) ocurrió independientemente de los efectos sobre la TA.

Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433–2446.

Role of aliskiren in blood pressure control and renoprotection

Hernán Trimarchi

Department of Medicine, Division of Nephrology, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Aliskiren and the kidney: beyond hypertension

Hernán Trimarchi¹ and Marcelo Orías²

Have we fallen off target with concerns surrounding dual RAAS blockade?

Michael R. Lattanzio¹ and Matthew R. Weir¹

¹*Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA*

Kidney International (2010) **78**, 539–545; doi:10.1038/ki.2010.225;
published online 28 July 2010

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 10, 2008

VOL. 358 NO. 15

Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk
for Vascular Events

The ONTARGET Investigators*

ONTARGET

Un análisis crítico del estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan alone and in combination with ramipril Global Endpoint Trial) da información que atenta contra la potencia y la aplicabilidad de los resultados a la población renal.

El ONTARGET fue llevado a cabo en sujetos predominantemente no-proteinúricos (albúmina/creatinina urinaria media de 7.2 mg/g) con función renal preservada (tasa de filtrado glomerular estimada media de 73.6 ml/min) con bajo ritmo de progresión de ERC (tasa de declinación del VFG de 1 ml/min/año).

La proporción de diabéticos (36.7-38%) e hipertensos (68.5-69%) fue baja para sacar conclusiones nefrológicas..

Históricamente, los trials renales mayores que hacen firmes conclusiones en relación a la progresión de ERC incluyen poblaciones con eVFG <60 ml/min y/o macroalbuminuria.

ONTARGET y hemodiálisis (HD):

La necesidad de HD fue determinada arbitrariamente y los datos sobre los eventos relacionados con la HD fueron recolectados por medio de cuestionarios.

Los resultados del ONTARGET también pudieron haber sido influenciados por falta de calibración en las determinaciones de creatinina sérica, y en un método de dosaje uniforme.

La confirmación de los casos de 'doubling of serum creatinine' no se hizo, como es habitual en todos los trials mayores.

Tampoco se hicieron los ajustes apropiados en los amplios cocientes de albúmina/creatinina urinarios.

El estudio ONTARGET carece de la potencia para detectar diferencias en los resultados renales.

Como se esperaba por los bajos niveles basales de albuminuria, el óbito fue el componente principal de los end points compuestos que llevó al outcome renal primario (84% de todos los eventos).

Un end point secundario de HD y duplicación de la creatinina fue similar con telmisartan (n=189) y ramipril (n=174), y más frecuente con terapia combinada (n=212, $P < 0.038$ vs ramipril, pero la $P = NS$ vs telmisartan).

3 de los 165 casos reportados de HD fueron luego retractados, además de 3 casos en los que información sobre la HD no se pudo obtener.

El análisis contó todas las HD (agudas y crónicas), y por lo tanto no reflejó cómo los eventos se acumularon.

La proporción de pacientes que requirieron HD crónica fue muy baja (0.36–0.40%), y varió muy poco entre los 3 brazos.

Table 4. Secondary and Other Outcomes.

Outcome	Ramipril (N= 8576)	Telmisartan (N= 8542)	Combination Therapy (N= 8502)	Telmisartan vs.	Combination Therapy
				Ramipril	vs. Ramipril
			<i>relative risk (95% CI)</i>		
Revascularization	1269 (14.8)	1290 (15.1)	1303 (15.3)	1.03 (0.95–1.11)	1.04 (0.97–1.13)
Hospitalization for angina	925 (10.8)	954 (11.2)	952 (11.2)	1.04 (0.95–1.14)	1.04 (0.95–1.14)
Worsening or new angina	567 (6.6)	536 (6.3)	538 (6.3)	0.95 (0.84–1.07)	0.96 (0.85–1.08)
New diagnosis of diabetes*	366 (6.7)	399 (7.5)	323 (6.1)	1.12 (0.97–1.29)	0.91 (0.78–1.06)
Any heart failure	514 (6.0)	537 (6.3)	478 (5.6)	1.05 (0.93–1.19)	0.94 (0.83–1.07)
New atrial fibrillation†	570 (6.9)	550 (6.7)	537 (6.5)	0.97 (0.86–1.09)	0.96 (0.85–1.07)
Renal impairment‡	871 (10.2)	906 (10.6)	1148 (13.5)	1.04 (0.96–1.14)	1.33 (1.22–1.44)§
Renal failure requiring dialysis	48 (0.6)	52 (0.6)	65 (0.8)	1.09 (0.74–1.61)	1.37 (0.94–1.98)

* The numbers of patients included in this analysis were 5427 in the ramipril group, 5294 in the telmisartan group, and 5280 in the combination-therapy group.

† This category includes only patients who did not have atrial fibrillation at baseline: 8296 in the ramipril group, 8259 in the telmisartan group, and 8218 in the combination-therapy group.

‡ No specific definitions were used. A determination of renal impairment was based on the clinical investigator's report of an event that led to the discontinuation of a study drug.

§ P<0.001.

Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial



Johannes F E Mann, Roland E Schmieder, Matthew McQueen, Leanne Dyal, Helmut Schumacher, Janice Pogue, Xingyu Wang, Aldo Maggioni, Andrzej Budaj, Suphachai Chaithiraphan, Kenneth Dickstein, Matyas Keltai, Kaj Metsärinne, Ali Oto, Alexander Parkhomenko, Leopoldo S Piegas, Tage L Svendsen, Koon K Teo, Salim Yusuf, on behalf of the ONTARGET investigators

Lancet 2008; 372: 547-53

	Ramipril	Telmisartan	Ramipril+ telmisartan	Telmisartan vs ramipril p	Ramipril+telmisartan vs ramipril p
eGFR, baseline	73.7 (19.3)	73.6 (19.9)	73.4 (19.5)	0.915	0.388
eGFR change baseline to 6 weeks	-2.14 (12.9)	-2.51 (13.2)	-4.01 (13.3)	0.070	<0.0001
eGFR change baseline to 2 years	-1.96 (15.1)	-3.05 (15.1)	-5.12 (15.7)	<0.0001	<0.0001
eGFR change 6 baseline to final	-2.82 (17.2)	-4.12 (17.4)	-6.11 (17.9)	<0.0001	<0.0001
eGFR change 6 weeks to final	-1.17 (17.1)	-2.06 (17.1)	-2.49 (17.4)	0.0032	<0.0001

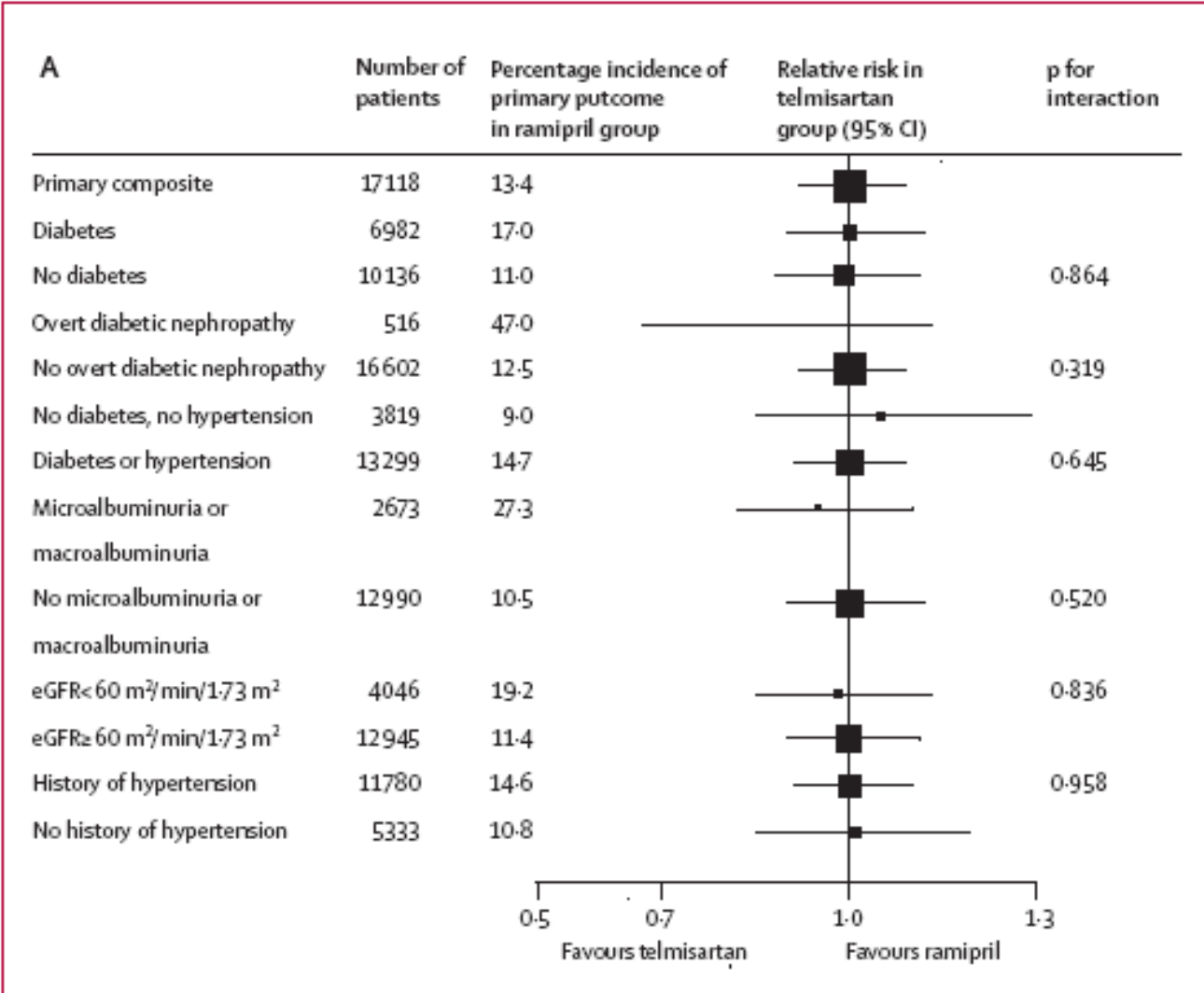
eGFR=estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m² [SD]). Number of participants with measurements=25551 at baseline, 24970 at 6 weeks, 22573 at 2 years, 19601 at study end.

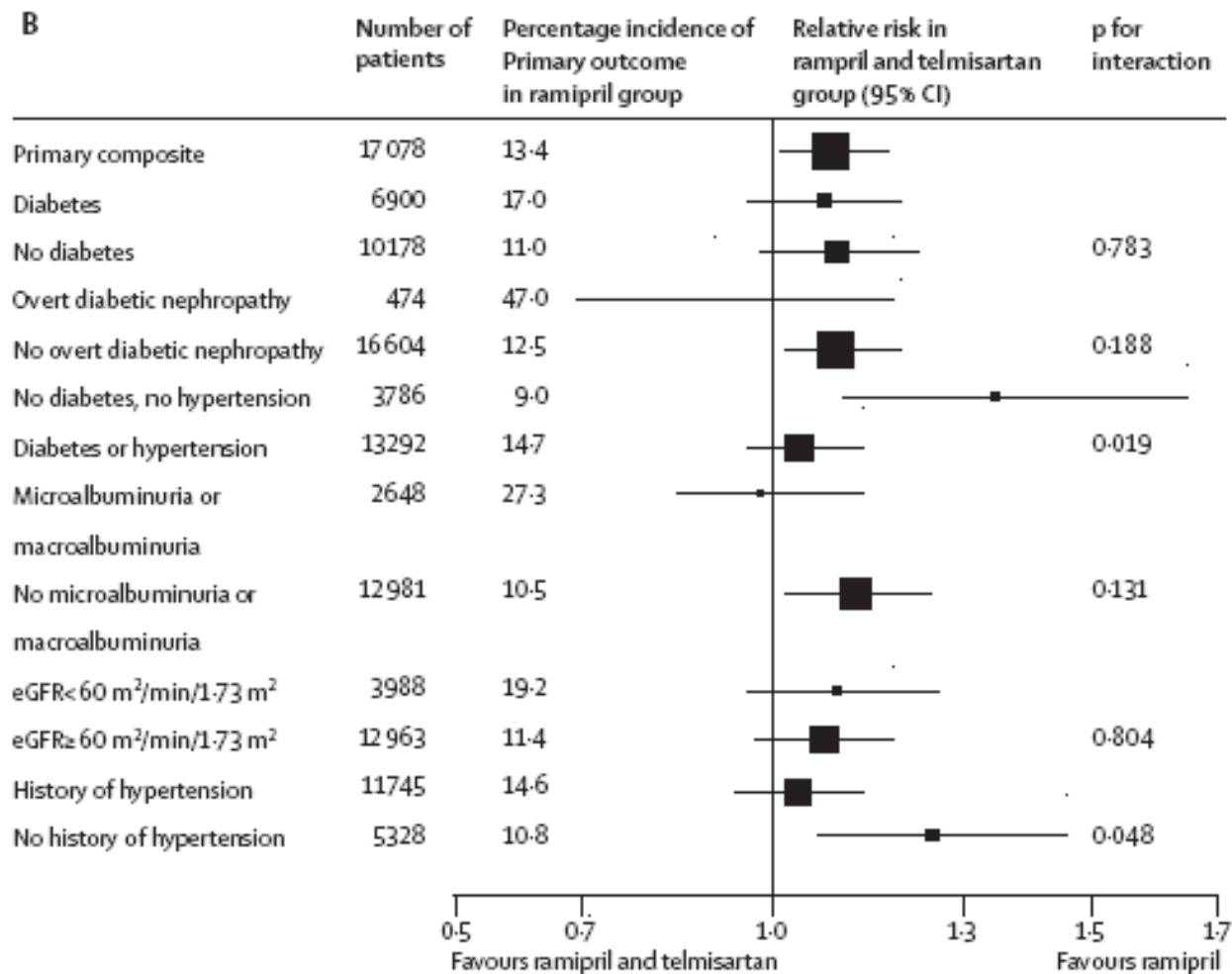
Table 1: Estimated glomerular filtration rate at baseline and changes of eGFR

	Ramipril n (%)	Telmisartan n (%)	Ramipril+ telmisartan n (%)	Telmisartan vs ramipril HR (95% CI)	p	Ramipril+ telmisartan vs ramipril HR (95% CI)	p
All dialysis, doubling, death	1150 (13.4)	1147 (13.4)	1233 (14.5)	1.00 (0.92-1.09)	0.968	1.09 (1.01-1.18)	0.037
All dialysis and doubling	174 (2.03)	189 (2.21)	212 (2.49)	1.09 (0.89-1.34)	0.420	1.24 (1.01-1.51)	0.038
All dialysis	48 (0.56)	51 (0.60)	63 (0.74)	1.07 (0.72-1.58)	0.747	1.33 (0.92-1.94)	0.133
All death	1014 (11.8)	989 (11.6)	1065 (12.5)	0.98 (0.90-1.07)	0.641	1.07 (0.98-1.16)	0.144
Doubling	140 (1.63)	155 (1.81)	166 (1.95)	1.11 (0.88-1.39)	0.378	1.20 (0.96-1.50)	0.110
Acute dialysis	13 (0.15)	20 (0.23)	28 (0.33)	1.55 (0.77-3.11)	0.221	2.19 (1.13-4.22)	0.020
Chronic dialysis	33 (0.39)	31 (0.36)	34 (0.40)	0.94 (0.58-1.54)	0.817	1.05 (0.65-1.69)	0.854

Dialysis=at least one dialysis. Chronic dialysis=more than 2 months. Acute dialysis=2 months or less. Doubling=doubling of serum creatinine from baseline values. HR=hazard ratio. Reasons for acute dialysis were reported as severe infection (n=22), volume depletion (n=9), post-surgery (n=7), drugs (n=5), specific renal diseases (n=5), and other reasons (n=23). In three of 165 originally reported cases of dialysis,^a detailed analysis revealed that no dialysis took place. In three of the 162 cases of dialysis, we got no information on duration of dialysis. Investigators could report several reasons for acute dialysis.

Table 2: Incidence of primary and secondary renal outcomes and of its components





La progresión a macroalbuminuria, una buena estimación de la renoprotección comparada con la reducción de la proteinuria, disminuyó significativamente más con el doble bloqueo que con la monoterapia.

Mann JF, Schmieder RE, McQueen M 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: 547-553

Como se preveía, la caída inicial del eVFG del basal a las 6 semanas fue significativamente mayor con el doble bloqueo del RAAS con IECA/ARB.

Tal reducción en el eVFG es una manifestación de una caída de las presiones intraglomerulares y es en general considerada como un marcador de bloqueo efectivo y de la vitalidad del RAAS.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction, and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330: 877–884. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 1256–1261.

La caída sostenida del eVFG (ml/min/año) de 6 semanas a 56 meses (4.7 años) fue de 0.27 (ramipril), 0.44 (telmisartan), y 0.53 (combinación).

Estas caídas sostenidas en el eVFG son en realidad menores a las esperadas en relación a la caída de la función renal en relación a la edad: (0.6–1.1 ml/min/año).

Aunque la caída en la función renal en el brazo con doble bloqueo del estudio ONTARGET fue levemente mayor que en el brazo control, esto no puede considerarse una pérdida mayor de la función renal, y más importante aún, no se correlaciona con los outcomes renales de los estudios nefrológicos mayores diseñados ad-hoc.

Extended hypotensive episodes could have contributed to the adverse renal events because participants of the ONTARGET study were recruited from a population with presumably a reduced autoregulatory capacity by the kidneys. Also, people with unknown renal artery stenosis might be more likely to show a greater decrease in GFR with combination therapy than with ACE inhibitors, although there are few reliable clinical data that address this aspect. Moreover, visualising the renal vasculature in most patients might not be practical before starting treatment.

The present analysis has some limitations. First, only a subgroup had overt diabetic nephropathy at baseline, the hallmark of risk for a substantial continuous decline in GFR. The occurrence of dialysis and of doubling of serum creatinine was low. The effect estimates for the renal events had, therefore, wide CIs and were generally of borderline significance. Nevertheless, the number of primary renal outcomes is larger than numbers reported in several previous major renal trials.^{9,10,12} Serum creatinine was measured locally, and the local methods were not calibrated to a standard.⁸ However, the lack of

cardiovascular therapy in a high proportion.^{6,7} The effects of combination therapy of an ACE inhibitor with an ARB might be different in a less well-treated population. Also possible is that combination therapy prevents progressive renal failure and dialysis better than ACE inhibitors or ARB alone in people with specific proteinuric renal diseases.

Aunque la hiperkalemia > 5.5 mEq/L fue mayor en el grupo combinado (283 en ramipril vs 287 telmisartán vs 480 en el de doble bloqueo, $P < 0.001$ de 1 vs 3), sólo 2 pacientes requirieron HD aguda por la hiperkalemia en el grupo 3.

Además, el riesgo de ERCT fue similar en todos los grupos, a pesar del ligero aumento en la incidencia de HD aguda en el grupo 3.

Por lo tanto, el riesgo absoluto, más que el relativo de eventos adversos renales es mínimo y no debería evitar el uso combinado.

SEGURIDAD

ONTARGET: Mayor incidencia de hiperkalemia (>5.5 mEq/L) en el grupo combinado que en los otros grupos: (5.6% vs 3.4% vs 3.3%, 3-2-1).

Esto en parte podría explicarse por la baja prevalencia del empleo de diuréticos en el grupo 3. (27.6%).

Una revisión retrospectiva de la hiperkalemia asociada con el doble bloqueo del RAAS encontró poca evidencia de que el potasio > 5.5 mEq/L se asoció con eventos adversos.

Weir M, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensinaldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 531–548.

El mensaje clave del ONTARGET debería decir que a pesar de un riesgo aumentado de la kalemia con el doble bloqueo , la incidencia absoluta permanece baja, y que en aquellos casos con riesgo de padecerlo, deberían tener los electrolitos monitoreados periódicamente.

Citando a Parving et al.:

‘the ONTARGET study, which investigated dual RAAS blockade in a population at low risk for CKD progression, applying insufficiently measured renal endpoints, confounded by death and acute hemodialysis, has resulted in inconclusive evidence and misinterpretation of the role of dual RAAS blockade and the importance of albuminuria as a valid surrogate end point for renal disease’.

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: 1663–1671.

ONTARGET also raised concerns that dual RAAS blockade may hasten CKD progression. It is important to realize that the ONTARGET renal subanalysis was not powered to evaluate renal outcomes; indeed, of the nearly 3500 individual composite end point events, only 600 were specifically renal, and death from any cause was the key driver of the result.

A well-conducted, prospective trial in patients with advanced, proteinuric CKD is still necessary to definitely determine the efficacy of combination RAAS blockade on CKD progression.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) and Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin- Converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D) are two ongoing trials examining the long-term, renal effects of dual RAAS blockade in diabetic nephropathy.

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: 1663–1671.

Fried LF, Duckworth W, Zhang JH et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 361–36

CONCLUSION

The role of dual RAAS blockade to achieve valuable renal end points seems promising in individuals with proteinuric CKD, particularly diabetic nephropathy.

In addition, the ability of dual RAAS blockade to confer cardiac protection in individuals with CHF has substantial implications. This is evident in the literature whether looking at the ACE inhibitor/ARB combination or a combination of these drugs with a mineralocorticoid receptor antagonist or DRI.

These benefits will have to be balanced against the slightly higher risk of hyperkalemia and tolerability concerns with combination therapy.

Reduction of albuminuria, in conjunction with, or even independent of blood pressure, may be the common thread that equates to better outcomes in these select populations and should be considered an invaluable measure of therapeutic success.

The authors, herein, discourage the indiscriminate refrain from dual RAAS blocker use. Conversely, the application of dual RAAS inhibition, in selected populations, should be championed for its ability to accord cardiovascular and renal protection beyond that achievable through monotherapy. It seems that the time has come to rescue dual RAAS blockade from the shadow cast by misconstrued data.

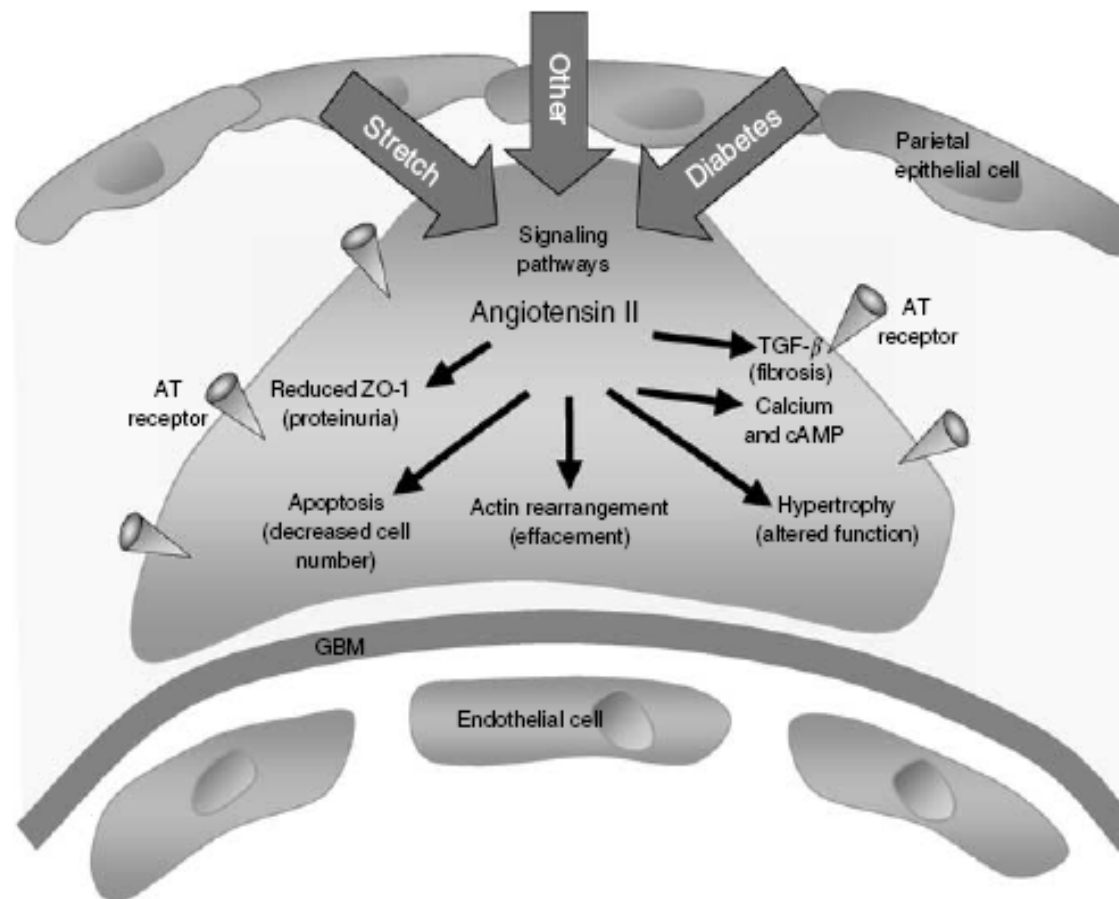


Figure 3 | Injurious effects of angiotensin II on podocytes. The numerous deleterious actions of angiotensin II (AT) and its receptor are shown, providing the rationale for the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with proteinuria.

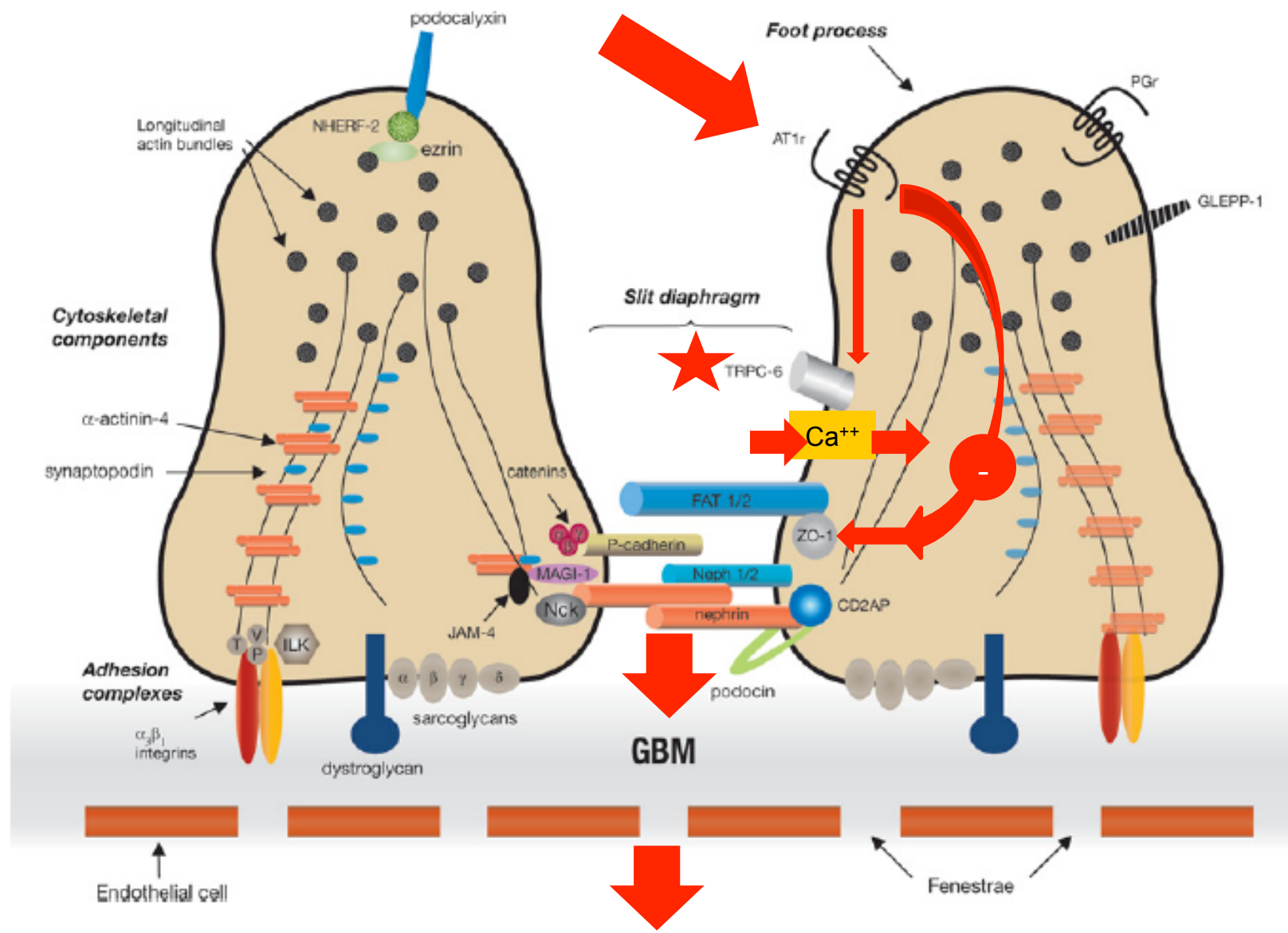


Figure 1 Key molecular components of the podocyte **PROTEINURIA**

CDP 7 46446 2

ABBEY ROAD

THE BEATLES

- 1 COME TOGETHER
- 2 SOMETHING
- 3 MAXWELL'S SILVER HAMMER
- 4 OH! DARLING
- 5 OCTOPUS'S GARDEN
- 6 I WANT YOU (She's So Heavy)
- 7 HERE COMES THE SUN
- 8 BECAUSE
- 9 YOU NEVER GIVE ME YOUR MONEY

- 10 SUN KING
- 11 MEAN MR MUSTARD
- 12 POLYTHENE PAM
- 13 SHE CAME IN THROUGH THE BATHROOM WINDOW
- 14 GOLDEN SLUMBERS
- 15 CARRY THAT WEIGHT
- 16 THE END
- 17 HER MAJESTY

CDP 7 46446 2



UK: CD-PCS 7088
STEREO
www.darktown.com

℗ 1969 Original Sound Recordings made by EMI Records Ltd. © 1969 EMI Records Ltd.
Digitally re-mastered ℗ 1987 by EMI Records Ltd.

BEATLES

ABBEY ROAD N



Apple



EMI Records Ltd.

THE BEATLES

ABBEY ROAD

CDP 7 46446 2