

PREGUNTA CLÍNICA N°18

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN LA HTA CON NEFROPATÍA DIABÉTICA?

Fecha de edición: Agosto 2014

RESUMEN

1. Introducción.

En la GPC a actualizar, se recomienda la utilización de IECA como tratamiento inicial y los ARA II como tratamiento alternativo (A).

2. Resumen respuesta en GPCs base.

Las guías consultadas (CHEP 2012, Diabetes SIGN 2010, Diabetes NICE 2009) son consistentes en considerar a IECA o ARA II como los fármacos de elección en pacientes con nefropatía diabética

3. Resumen de la evidencia.

La búsqueda bibliográfica encuentra varias revisiones sistemáticas(1-4); se selecciona por ser la más actual y completa en cuanto a fármacos estudiados la de la AHRQ(1) para la US Preventive Services Task Force que evalúa entre otros aspectos, el tratamiento de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadios 1-3. La búsqueda se realiza hasta noviembre de 2011 y se revisan 110 ECAs, incluyendo tanto la nefropatía diabética como no diabética. Para la comparación IECA vs placebo se hacen análisis por subgrupos según si es nefropatía diabética o no y también en función del grado de proteinuria.

IECA

En **comparación con placebo/no tratamiento** y en el subgrupo de nefropatía diabética, los IECA no disminuyen la mortalidad total o cardiovascular ni otro tipo de eventos cardiovasculares (IAM, ACV, hospitalización por IC).
Evidencia de calidad baja.

Considerando los desenlaces renales, los IECA no disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (*Evidencia de calidad moderada*) ni la duplicación de la creatinina sérica (*Evidencia de calidad baja*); los IECA fueron superiores a placebo en la variable combinada de resultados renales (muerte, diálisis o trasplante renal) y en el riesgo de progresión de micro a macroalbuminuria (*Evidencia de calidad baja*).

Los resultados son consistentes con otra revisión sistemática, Malone 2011(2), a excepción de la variable duplicación de la creatinina sérica en la que los IECA fueron superiores a placebo.

En cuanto al análisis según el grado de proteinuria basal, los IECA redujeron la mortalidad en ***pacientes con microalbuminuria***. *Evidencia de calidad moderada.*

En los ***pacientes con macroalbuminuria***, los IECA disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal. *Evidencia de calidad moderada.*

En comparación con los ARA II, no se encuentran diferencias en mortalidad total o cardiovascular ni en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares ni en abandonos por efectos adversos (*Evidencia de calidad baja*).

No hay información para los desenlaces renales. La RS de Maione(2) tampoco encuentra diferencias en ninguna de las variables estudiadas.

En comparación otros antihipertensivos, no se encuentran diferencias en mortalidad ni en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares o renales entre los IECA comparados con calcioantagonistas, betabloqueantes (*Evidencia de calidad muy baja*) o diuréticos, salvo en el riesgo de insuficiencia cardiaca que es mayor para los IECA, en base a un análisis post hoc del ensayo ALLHAT. *Evidencia de calidad baja.*

ARA II

Comparación con placebo o no tratamiento.

La evidencia procede fundamentalmente de pacientes diabéticos con HTA y macroalbuminuria, salvo el ensayo TRANSCEND (41% DM).

Los ARA II no disminuyen la mortalidad o el IAM, pero sí la hospitalización por IC. *Evidencia de calidad moderada.*

Considerando los desenlaces renales, los ARA II disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal, de duplicación de creatinina sérica (*Evidencia de calidad alta*) y de progresión de micro a macroalbuminuria (*Evidencia de calidad moderada*).

Estos datos son consistentes parcialmente con la RS de Maione(2), en la que los ARA II versus placebo no disminuyen la mortalidad por todas las causas ni los eventos cardiovasculares fatales, pero sí los no fatales.

En esta RS también se disminuye el riesgo de enfermedad renal terminal y de otros desenlaces renales (duplicación de creatinina y progresión de micro a macroalbuminuria).

En comparación con los calcioantagonistas, no se dan diferencias en mortalidad total o eventos cardiovasculares (ictus, variable combinada). *Evidencia de calidad muy baja.*

Considerando los resultados renales los ARA II no disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (*Evidencia de calidad baja*) ni el riesgo de progresión de micro a macroalbuminuria (*Evidencia de calidad muy baja*); los ARA II disminuyen el riesgo de duplicación de creatinina sérica. RR: 0.67 (0.53-0.84). *Evidencia de calidad moderada*

Calcioantagonistas (CA)

En comparación con placebo, no se encuentran diferencias en mortalidad total o cardiovascular (*Evidencia de calidad baja*), ni en ACV u hospitalización por IC; sin embargo, los CA fueron superiores en la reducción de IAM no fatal. *Evidencia de calidad moderada*. Tampoco hay diferencias en eventos renales (*Evidencia de calidad baja*).

En comparación con otros antihipertensivos, no se dan diferencias en mortalidad ni enfermedad renal terminal entre CA frente a betabloqueantes (*Evidencia de calidad muy baja*), frente a diuréticos (análisis post-hoc del ALLHAT) no hay datos de mortalidad y no se observan diferencias en otras variables cardiovasculares o renales (*Evidencia de calidad baja*).

IECA+ARA II

Comparación de la terapia combinada de IECA + ARAII frente a IECA o ARA II en monoterapia.

Un análisis del ensayo ONTARGET proporciona datos de la comparación entre la terapia combinada frente a IECA o ARA II, considerando el grupo de monoterapia sin tener en cuenta el grupo farmacológico.

No se dan diferencias en las variables de mortalidad o mortalidad cardiovascular (*Evidencia de calidad moderada*), ni en las variables renales, enfermedad renal terminal o duplicación de creatinina sérica (*Evidencia de calidad moderada*), sin embargo los RR de éstas últimas son desfavorables a la combinación. RR 1.19 (0.77-1.84) y RR 1.25 (0.96-1.63), respectivamente.

En cuanto a los **efectos adversos**, en la rama de terapia combinada, se da un aumento significativo del índice de abandono por efectos adversos así como de riesgo de efectos adversos específicos: Fallo renal, hiperpotasemia, hipotensión, síncope, tos.

Estos hallazgos son consistentes con la RS de Makani 2013(4) que evalúa la eficacia y seguridad de la doble inhibición del SRA (IECA + ARA II, IECA + Aliskiren o ARA II + Aliskiren) frente a monoterapia (IECA o ARA II o Aliskiren) en pacientes con trastornos diversos, incluyendo: HTA, diabetes, microalbuminuria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o infarto de miocardio (ver **Pregunta 21**-Terapia combinada farmacológica en HTA).

Posteriormente, el ECA VA NEPHRON-D(5) confirma los datos de incremento de riesgo de efectos adversos severos asociados a la terapia combinada de IECA +ARA II. El estudio evalúa la seguridad y eficacia del tratamiento con ARA II (losartán)+IECA (lisinopril) en comparación con ARA II en monoterapia para retrasar la progresión de la nefropatía diabética con proteinuria. El estudio se detuvo antes de tiempo por razones de seguridad.

La asociación de IECA con ARA II produjo frente a ARA II en monoterapia, un incremento del riesgo de fallo renal agudo HR: 1.7 (1.3-2.2) y de hiperpotasemia severa ($K^+ >6\text{meq/L}$ o que requiriera ingreso, visita a Urgencias o diálisis) HR: 2.8 (1.8-4.3). *Evidencia de calidad alta*

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:

El balance entre beneficios y riesgos es favorable para las comparaciones frente a placebo, que en esta patología se han estudiado sobre todo para IECA y ARA II. Los fármacos antihipertensivos tienen pocos efectos adversos graves en general y son bien aceptados por los pacientes. En términos generales, se considera que el coste de los antihipertensivos, incluyendo la monitorización de efectos adversos, es bajo en relación a los costes por los eventos evitados. No obstante, existen diferencias que pueden ser importantes en el coste entre los diferentes medicamentos.

No hay evidencia de calidad alta para las comparaciones entre distintos antihipertensivos incluyendo IECA versus ARA II, ni en las variables críticas ni en la mayoría de las variables importantes por lo que se puede decir que el balance de las consecuencias es incierto para dichas comparaciones. Los ARA II, tienen en general un coste superior al de los IECA, lo que inclina la balanza hacia su consideración como alternativa cuando los IECA no se toleren.

En el caso de la combinación IECA + ARA II o Aliskiren + IECA o ARA II, el balance de las consecuencias se muestra desfavorable, ya que la combinación no mejora los desenlaces renales ni cardiovasculares y sí aumentan los efectos adversos severos, incluyendo el fallo renal.

Razonamiento justificación de la recomendación:

Existe evidencia de calidad moderada de que los IECA en comparación con placebo disminuyen la incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía, pero la evidencia proviene de ensayos clínicos realizados en pacientes con proteinuria, en su mayoría diabéticos e hipertensos.

Existe evidencia de calidad alta de que los ARA II comparados con placebo disminuyen la incidencia de enfermedad renal terminal y el riesgo de duplicación de creatinina sérica en pacientes con nefropatía; la evidencia procede fundamentalmente de pacientes diabéticos con macroalbuminuria.

La evidencia es insuficiente para conocer si existen diferencias en resultados renales entre los IECA y ARA II.

No se encuentran diferencias entre IECA frente a placebo o ARA II (calidad de la evidencia baja), en mortalidad y eventos cardiovasculares, pero hay evidencia de calidad moderada de que los IECA comparados con placebo, disminuyen la mortalidad en pacientes diabéticos de alto riesgo con microalbuminuria.

Tampoco se encuentran diferencias en mortalidad o IAM entre ARA II frente a placebo, pero sí en la disminución de hospitalización por IC, a favor de los ARA II (calidad de la evidencia moderada)

La evidencia es insuficiente para determinar si otros grupos de antihipertensivos son eficaces frente a placebo para disminuir el riesgo de sufrir eventos renales. Los CA fueron superiores a placebo en la reducción de IAM no fatal (calidad de la evidencia moderada)

Las comparaciones entre IECA o ARA II con el resto de grupos de antihipertensivos no dan resultados favorables en ninguno de los resultados críticos (calidad de la evidencia baja o muy baja).

En cuanto a la doble inhibición del SRA (combinación de los IECA y ARA II o cualquiera de ellos con Aliskiren) aumenta la incidencia de efectos adversos severos.
Recomendación: Se recomienda el tratamiento con IECA a los pacientes hipertensos con nefropatía diabética. En caso de intolerancia al IECA se recomienda utilizar un ARA II. Se recomienda no utilizar la combinación de IECA + ARA II o Aliskiren + IECA o ARA II
Consideraciones para la implementación: Considerar los costes de los distintos tratamientos
Factibilidad: Es factible en nuestro medio.
Evaluación y prioridades para la investigación: Comparaciones directas entre distintos grupos de fármacos y según niveles de proteinuria y grado de insuficiencia renal.

5. Bibliografía.

1. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2012;156(8):570-81.
2. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, Mitchell R, Johnson D, Mann JF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2827-47.
3. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(7):674-83.
4. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346.
5. 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(20):1892-903.