

PREGUNTA 25

¿Cuál es el tratamiento antihipertensivo de elección en los pacientes con nefropatía diabética?

Lourdes Barutell Rubio, Rosario Iglesias González

La nefropatía diabética (ND) ocurre en el 20-40 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2) de los 20 a 25 años del inicio de la enfermedad, es un factor de riesgo independiente de muerte prematura por enfermedad cardiovascular y la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal. La albuminuria persistente en rango de 30 a 299 mg/g es un indicador temprano de ND en la DM1 y un marcador para el desarrollo de ND en la DM2, y es un marcador bien establecido de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular¹.

En la actualidad existe una clara evidencia de que el tratamiento antihipertensivo (particularmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) puede reducir la tasa de progresión en pacientes con DM1 y ND.

En los pacientes con DM2 y ND hay datos de la eficacia renoprotectora de los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2). Sin embargo, los IECA parecen tener un beneficio similar².

En la ND establecida los estudios IDNT³ y RENAAL⁴ han demostrado un claro beneficio de los ARA2 en términos de renoprotección para un grado de control de presión arterial similar (IDNT: irbesartán frente a amlodipino o placebo; RENAAL: 50-100 mg/día de losartán frente a placebo).

Un análisis *post hoc* del estudio RENAAL⁵ mostró que el factor de riesgo más relevante para la progresión de la nefropatía fue el mayor grado de proteinuria tanto al inicio del estudio como a los seis meses de tratamiento. Por ello, uno de los objetivos adicionales del tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético es intentar conseguir la máxima reducción de la proteinuria.

La elección entre IECA o ARA2 en la diabetes no se puede hacer basándonos en estudios, ya que no hay análisis comparativos en pacientes diabéticos, salvo

el estudio DETAIL⁶, que mostró igual eficacia en ambos.

El estudio ONTARGET⁷, que incluyó a diabéticos con microalbuminuria y afectación de órgano diana, exploró los posibles beneficios del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mostró que el telmisartán es tan efectivo como el ramipril en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Combinar telmisartán y ramipril no ofreció ningún beneficio adicional y se asoció con una mayor proporción de efectos adversos. También en el estudio VA NEPHRON-D, que combinó losartán con lisinopril o placebo, se constataron los efectos adversos de la terapia dual⁸.

Tampoco se ha demostrado beneficio al combinar aliskiren (un inhibidor directo de la renina) con IECA o ARA2 en el estudio ALTITUDE y sí un aumento de los efectos adversos, incluyendo accidente cerebrovascular no fatal, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión arterial, por lo que el ensayo se suspendió precozmente^{9,10}.

En un metaanálisis se demuestra beneficio en usar IECA/ARA2 en todos los resultados en la DM2, incluyendo enfermedad renal terminal y duplicación de creatinina en suero, en comparación con otros antihipertensivos (principalmente antagonistas del calcio) y placebo, sin diferencias en la presión arterial, por lo que se sugiere un efecto renoprotector específico¹¹.

No se recomienda usar IECA o ARA2 en prevención primaria de la ND en pacientes normotensos y normoalbuminúricos, pero se sugiere su uso en pacientes normotensos con albuminuria ≥ 30 mg/g con alto riesgo de ND o de su progresión^{1,12}.

Para conseguir los objetivos propuestos, por lo general es necesario combinar los IECA y ARA2 con otros fármacos¹³. Un subanálisis del estudio ACCOMPLISH muestra que la asociación de un

IECA con un antagonista del calcio, en lugar de una tiazida, es más eficaz en la prevención de la duplicación de creatinina y enfermedad renal terminal, aunque menos eficaz en la prevención de la proteinuria¹⁴.

En resumen, el tratamiento farmacológico inicial de elección en la ND será un IECA, y se cambiará a un ARA2 en caso de intolerancia o efectos secundarios.

Los objetivos del tratamiento son el control de la presión arterial y la reducción de la excreción urinaria de albúmina.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	Los IECA y ARA2 son eficaces en la disminución de la progresión de la enfermedad renal caracterizada por microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM1 y DM2
2++ IECA 1+ ARA2	Los IECA y ARA2 son más eficaces que otros antihipertensivos en evitar la progresión de la enfermedad renal caracterizada por macroalbuminuria en pacientes hipertensos con DM1 y DM2
1++	No se recomienda usar IECA o ARA2 para prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes normotensos y normoalbuminúricos
Grado de recomendación	Recomendación
A	El tratamiento farmacológico de elección al inicio, en pacientes diabéticos e hipertensos, será un IECA o, en caso de intolerancia o efectos secundarios, un ARA2
A	No se recomienda prescribir de forma rutinaria bloqueo dual (IECA y ARA2, o combinar uno de ellos con un inhibidor directo de la renina) para evitar la progresión de la enfermedad renal o para la prevención de eventos cardiovasculares
B	No se recomienda un IECA o un ARA2 para la prevención primaria de nefropatía diabética en pacientes diabéticos que tienen presión arterial normal y sin albuminuria
C	Se sugiere un IECA o ARA2 para el tratamiento de un paciente con albuminuria de 30-299 mg/día
A	Se recomienda un IECA o ARA2 para el tratamiento de un paciente con albuminuria \geq 300 mg/día
✓	Cuando se utilizan los IECA, ARA2 o diuréticos, se debe monitorizar la creatinina sérica y los niveles de potasio, para valorar el desarrollo de aumento de creatinina o de variaciones en el potasio
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IECA: inhibidores de la enzima convertida de angiotensina.	

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 9. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S58-66.
2. Bakris G, Glasscock R, Nathan D, Forman P. Treatment of diabetic nephropathy. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-nephropathy> [último acceso: 22 de febrero de 2015].
3. 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;345:861-69.
4. 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;345:851-60.
5. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. Kidney Int 2004;65:2309-20.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in

type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.

7. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dagenais GR, Fox K, Simoons ML, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
8. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Richard A, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
10. St Peter WL, Odum LE, Whaley-Connell AT. To RAS or Not to RAS? The evidence for and cautions with renin-angiotensin system inhibition in patients with diabetic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2013;33(5):496-514.
11. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of RAS blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:566-78.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):850-86.
13. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
14. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.