

## PREGUNTA CLÍNICA Nº24

### ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCIÓN EN LA HTA CON NEFROPATÍA NO DIABÉTICA?

Fecha de edición: Junio 2014

## RESUMEN

### 1. Introducción.

En la GPC a actualizar, se recomienda la utilización de IECA como tratamiento inicial (A) y en caso de intolerancia (efectos secundarios que obliguen a retirar el fármaco) al IECA se recomienda un ARA II (B).

Además como recomendaciones del grupo redactor se recomendaba que el IECA o ARA II sólo se podrán utilizar en ausencia de estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral en riñón único, y que la combinación IECA+ARAII puede ser útil en determinados pacientes, pero su selección debía hacerse en la Atención Especializada.

### 2. Resumen respuesta en GPCs base.

La guía base consultada (CHEP 2012) recomienda en caso de HTA y proteinuria (>500 mg/24h o cociente albúmina/creatinina >30 mg/mmol) la terapia inicial con IECA (grado A) o ARA II si hay intolerancia al IECA (grado B). Los diuréticos tiazídicos se recomiendan como terapia antihipertensiva aditiva (grado D). En pacientes con ERC y retención hídrica, los diuréticos de asa son una alternativa (Grado D). No se recomienda la combinación de IECA + ARA II en pacientes con nefropatía no proteinúrica (grado B).

### 3. Resumen de la evidencia.

La búsqueda bibliográfica encuentra diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis(1-3) que se diferencian entre ellos fundamentalmente en la población a estudio. Se selecciona por ser la más actual y completa en cuanto a fármacos estudiados la revisión sistemática de 2012 de la AHRQ para el US Preventive Services Task Force, y su publicación paralela en el Annals of Internal Medicine(4). La búsqueda se realiza hasta noviembre de 2011 y se revisan 110 ECAs sobre tratamiento de los pacientes con ERC estadios 1-3, incluyendo tanto la nefropatía diabética como no diabética. Para la comparación IECA vs placebo se hacen análisis por subgrupos según si nefropatía diabética o no, y también en función del grado de proteinuria.

#### IECA vs placebo o no tratamiento

En comparación con placebo/no tratamiento y en el subgrupo de nefropatía no diabética o mixta, los IECA no disminuyeron la mortalidad u otro tipo de eventos cardiovasculares (IAM, ictus, hospitalización por IC). *Evidencia de calidad baja o muy baja*. Considerando los desenlaces renales, los IECA disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (variable crítica), RR 0,59 (0.39-0.89). *Evidencia de calidad moderada*. Los resultados son consistentes con otra revisión sistemática(2). En cuanto al análisis según el grado de proteinuria basal, la disminución del riesgo de enfermedad renal terminal se da fundamentalmente en pacientes con proteinuria franca. No se encuentran estudios en pacientes no diabéticos con microalbuminuria.

#### IECA vs ARA II:

La mayoría de los pacientes estudiados son diabéticos. No se encuentran diferencias en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares (*Calidad de evidencia muy baja* para pacientes no diabéticos). No hay información para

los desenlaces renales.

#### **IECA vs otros antihipertensivos:**

No se encuentran diferencias en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares o renales en la comparación entre IECA vs calcioantagonistas, betabloqueantes o diuréticos, salvo en el riesgo de insuficiencia cardiaca que es mayor para los IECA vs diuréticos, en base a un análisis posthoc del ensayo ALLHAT. La calidad de la evidencia es baja o muy baja en prácticamente todos los desenlaces.

#### **ARA II vs placebo o no tratamiento**

La evidencia procede fundamentalmente de pacientes diabéticos, salvo el ensayo TRANSCEND. En comparación con placebo/no tratamiento, los ARA II no disminuyeron la mortalidad, el IAM o el ictus, pero sí la hospitalización por IC (RR 0.71 IC 0.55-0.91). *Evidencia de calidad baja.*

Considerando los desenlaces renales, los ARA II disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (variable crítica), RR 0,77 (0.66-0.90) y de duplicación de creatinina sérica, RR 0.78 (0.68-0.9). *Evidencia de calidad moderada.*

Estos datos son consistentes parcialmente con la RS de Maione(2), en la que los ARA II vs placebo no disminuyen la mortalidad por todas las causas ni los outcomes cardiovasculares fatales, pero sí los eventos no fatales (0.77 (0.61-0.98)). En esta RS también se disminuye el riesgo de enfermedad renal terminal y de otros outcomes renales (duplicación de creatinina, y progreso de micro a macroalbuminuria).

#### **ARA II vs calcioantagonistas**

No se dan diferencias en los outcomes cardiovasculares (*Calidad de evidencia muy baja*). Considerando los desenlaces renales, los ARA II no disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (RR 0,77 (0.59-1.01)), *calidad de evidencia baja*, y disminuyen el riesgo de duplicación de creatinina sérica, RR 0.67 (0.53-0.84). *Evidencia de calidad moderada.*

#### **Calcioantagonistas vs otros antihipertensivos**

No se dan diferencias en ningún desenlace en la comparación calcioantagonistas frente betabloqueantes (*calidad de evidencia baja*), ni frente a diuréticos (*calidad de la evidencia baja*).

#### **IECA+ARA II vs IECA o ARA II em monoterapia**

Los ensayos de IECA + ARA II combinados vs cada uno en monoterapia por separado son ensayos realizados en pacientes con nefropatía diabética. 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 total o mortalidad cardiovascular, calidad de evidencia moderada, ni en las renales de enfermedad renal terminal (calidad de evidencia baja) o duplicación de creatinina sérica (calidad de evidencia baja).

En cuanto a los efectos adversos, en la rama de terapia combinada se da un aumento significativo del índice de abandono por efectos adversos (RR1,17 (1.10-1.25)), siendo el riesgo de efectos adversos específicos también significativamente mayor en la rama de terapia combinada (fallo renal, hiperpotasemia, hipotensión,...).

## 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, aunque para éstos últimos la evidencia es indirecta, ya que se han estudiado preferentemente en pacientes diabéticos. 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 hay evidencias de calidad alta para las comparaciones entre distintos antihipertensivos 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, y en pacientes no diabéticos, la evidencia es indirecta, 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, 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, incluyendo el fallo renal.

### **Razonamiento justificación de la recomendación:**

Existe evidencia de calidad moderada de que los IECA vs placebo disminuyen la incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía no diabética, pero la evidencia proviene de ensayos clínicos realizados en pacientes con proteinuria. Existe evidencia de calidad moderada de que los ARA II disminuyen la incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía, pero la evidencia proviene fundamentalmente de pacientes diabético y 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 o ARA II vs placebo, ni entre ellos en resultados cardiovasculares, pero la calidad de la evidencia es baja o muy baja.

La evidencia es insuficiente para determinar si otros grupos de antihipertensivos son eficaces frente a placebo para disminuir el riesgo de sufrir eventos renales. 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).

### **Recomendación:**

Se recomienda el tratamiento con IECA a los pacientes hipertensos con nefropatía no diabética, primordialmente a los pacientes con proteinuria. En caso de intolerancia al IECA se recomienda utilizar un ARA II.

Se recomienda no utilizar la combinación de IECA + ARA II.

### **Consideraciones para la implementación:**

Estas recomendaciones se dirigen principalmente a la ERC en estadios 1-3, ya que la evidencia evaluada proviene fundamentalmente de estudios realizados en este tipo de pacientes. En pacientes con ERC estadios 4-5 que no están recibiendo tratamiento con IECA o ARA II, si se inician estos fármacos hay que vigilar estrechamente la función renal.

Es posible que en pacientes renales sin proteinuria los IECA o ARA II no ofrezcan beneficios añadidos a su efecto antihipertensivo. En dichos pacientes se podrían considerar otros factores para seleccionar el tratamiento antihipertensivo de inicio (edemas,...).

### **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, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
2. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, 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*. Sep 2011;26(9):2827-2847.
3. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD007751.
4. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, 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*. Apr 2012;156(8):570-581.