

PREGUNTA 30

¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria?

Xavier Mundet Tudurí

Médico de familia. Jefe de Área de docencia formación e investigación.
Ámbito de AP Barcelona Ciudad. Institut Català de la Salut

No es infrecuente que los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 presenten en algún momento evolutivo de la enfermedad daño renal (nefropatía diabética), que se manifiesta por una excreción urinaria de albúmina (EUA) elevada (clásicamente denominada microalbuminuria). El estudio UKPS demostró que la mejor intervención para prevenir la progresión de la enfermedad renal es el estricto control de la presión arterial (PA)¹ y de la glucemia², independientemente del fármaco utilizado. La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda en los pacientes con DM tipo 2 y EUA elevada una PA inferior a 130/80 mmHg y una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) inferior al 7 %.

Más allá del adecuado control de la PA, se han realizado diversos estudios para determinar si algún fármaco antihipertensivo, independientemente de su efecto hipotensor, presenta un beneficio adicional en la prevención de la enfermedad renal y su evolución hacia la insuficiencia renal.

Una reciente revisión Cochrane³ realizada a partir de 26 ensayos clínicos que incluyen a 61 264 pacientes concluye que en presencia de normoalbuminuria, tanto si el paciente es hipertenso como si es normotenso, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), comparados con el placebo (riesgo relativo [RR]: 0,71; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,56-0,89) y los antagonistas del calcio (RR: 0,60; IC del 95 %: 0,42-0,85), reducen el riesgo de evolución a nefropatía (microalbuminuria, proteinuria o ambos), así como el riesgo de muerte en comparación con placebo (RR: 0,71; IC del 95 %: 0,56-0,89). La misma revisión concluye que los beneficios encontrados con los IECA no son aplicables a los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2), de los cuales se requieren más estudios.

En los pacientes que ya presentan una EUA elevada (microalbuminuria) se ha constatado también el beneficio de los IECA, tanto en pacientes con DM tipo 1

(hipertensos y normotensos) como en pacientes con DM tipo 2^{4,5}.

En cuanto a los ARA2, el losartán y el irbesartán han demostrado reducir el riesgo de progresión a fallo renal en pacientes con microalbuminuria^{6,7}. Un reciente metaanálisis ha confirmado este efecto protector de los ARA2⁸.

La revisión Cochrane⁴ concluye que tanto los IECA como los ARA2 son eficaces en cuanto a variables de resultado renales (insuficiencia renal terminal, duplicación de creatinina sérica, progresión de micro a macroalbuminuria y regresión de macro a microalbuminuria).

A pesar de que los dos bloqueantes de la angiotensina (IECA y ARA2) son eficaces en monoterapia, el uso conjunto de ellos no aumenta la eficacia sobre la prevención de la nefropatía diabética. Varios ensayos clínicos recientes han evidenciado que la asociación no solo no es superior a la monoterapia^{9,10}, sino que también aumenta los efectos indeseables¹¹.

Si, a pesar de todo, se considera a un paciente candidato a esta opción de tratamiento combinado, se le debería remitir a la atención especializada.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis¹² donde se comparan directamente los IECA con los ARA2 (además de compararlos con antagonistas del calcio y β -bloqueantes). Se evaluaron variables de resultado, como la muerte por cualquier causa, la hemodiálisis o doblar la creatinina. Los IECA mostraron un efecto superior al de los ARA2, aunque no estadísticamente significativo, respecto a la reducción de cualquiera de los tres eventos.

Como se ha señalado anteriormente, existe evidencia sólida sobre el aumento de riesgo en los pacientes con DM y microalbuminuria mantenida. A estos pacientes se les puede dar prioridad para recibir intervenciones multifactoriales a fin de reducir su morbilidad

cardiovascular. Un ensayo¹³ demostró que una intervención multifactorial que incluye dieta, ejercicio moderado, terapia para dejar de fumar, IECA (dosis equivalente de 100 mg de captopril) y losartán en caso de intolerancia, 100 mg de ácido acetilsalicílico, control de la PA con cifras objetivo de 130 mmHg, control glucémico con objetivo de la HbA_{1c} del 6,5 % y colesterol < 175 mg/dl disminuye el riesgo de la variable combinada compuesta por muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, *bypass*, angioplastias, accidente cerebrovascular, amputación y

cirugía por arteriopatía periférica (*hazard ratio* ajustada: 0,47 [IC del 95 %: 0,22-0,74]; número de pacientes necesario para tratar: 5). Hay que tener en cuenta que esta intervención fue realizada por un equipo multidisciplinar (médico, enfermera y dietista) en un hospital especializado en DM.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Veáse la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	La medida más eficaz para prevenir la nefropatía diabética es el adecuado control de la PA (< 130/80 mm Hg), si la EUA > 30 mg/g, y de la glucemia (HbA _{1c} < 7 %)
1+	En pacientes hipertensos normoalbuminúricos, el tratamiento con IECA ha demostrado prevenir la aparición de nefropatía (microalbuminuria) y la muerte
1+	En pacientes hipertensos con nefropatía, el tratamiento con IECA o ARA2 ha demostrado prevenir la progresión de la nefropatía
1+	La eficacia de los IECA y los ARA2 sobre la nefropatía diabética es similar, y ninguno de ellos muestra una superioridad respecto al otro
1++	La combinación de IECA y ARA2 no aumenta la eficacia de administrarlos en monoterapia, sino que incrementa el riesgo de efectos secundarios
1++	Una intervención multidisciplinar y multifactorial sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular (HbA _{1c} < 6,5 %, PA < 130 mmHg, colesterol < 175 mg/dl, ácido acetilsalicílico, abandono del tabaco, dieta y ejercicio) disminuye la morbilidad asociada a la DM
Grado de recomendación	Recomendación
A	En los pacientes con DM y nefropatía el control adecuado de la PA y de la glucemia enlentece su progresión y disminuye los eventos renales finales
A	Los pacientes diabéticos hipertensos sin nefropatía deberán tratarse preferentemente con IECA
A	Los pacientes con DM y nefropatía (hipertensos y normotensos) deberían ser tratados preferentemente con un IECA. Los ARA2 son el tratamiento alternativo cuando los IECA no se toleran, ya que su eficacia es similar
A	No se recomienda el uso combinado de IECA y ARA2
DGPC	Los IECA-ARA2 deben utilizarse con precaución en pacientes con sospecha de estenosis de la arteria renal. Se recomienda la monitorización de la creatinina plasmática y el potasio a las dos semanas del inicio de un tratamiento
A	En pacientes con DM tipo 2 y nefropatía, se recomienda una intervención multifactorial (medidas sobre estilo de vida y terapia farmacológica) a cargo de un equipo multidisciplinar con una preparación adecuada
ARA2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2, DM: diabetes mellitus; EUA: excreción urinaria de albúmina; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; IECA: enzima convertidora de la angiotensina; PA: presión arterial.	

BIBLIOGRAFÍA

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004136.

4. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin convertint enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progressionof diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006257.
5. 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.
6. Brenner BM, Cooper ME, De ZD, 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(12):861-9.
7. 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(12):851-60.
8. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55(3):566-78.
9. Fernández Juárez G, Luno J, Barrio V, De Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61(2):211-8.
10. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
11. 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(20):1892-903.
12. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.