

¿Añadir un antagonista del receptor mineralocorticoide a un bloqueo simple con IECA o ARA II mejora el pronóstico de la nefropatía diabética?

Sun LJ, Sun YN, Shan JP, Jiang JR. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2017;8:609-18.

Análisis crítico: Juan A. Martín Navarro, Vladimir Petkov Stoyanov, María José Gutiérrez Sánchez, María del Carmen Jiménez Herrero

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario del Tajo. Aranjuez, Madrid

NefroPlus 2017;9(2):45-47

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Revisión sistemática y metaanálisis de seguridad.

■ Fuente de datos

Búsqueda en Embase, en registro central de ensayos clínicos de Cochrane y en PubMed desde enero de 2002 hasta junio de 2016 en inglés complementado con revisión de listas de referencias, búsquedas manuales en revistas relevantes y correspondencia directa con los autores. Palabras utilizadas en la búsqueda: aldactone, bloqueo de receptor mineralocorticoide, antagonista de aldosterona, nefropatía diabética, albuminuria, índice de filtración glomerular y proteinuria.

■ Criterios de inclusión de estudios

Estudios aleatorizados controlados que comparasen la evolución de pacientes con nefropatía diabética (ND) tratados con monoterapia (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II [ARA II]) frente a pacientes tratados con doble terapia (IECA o ARA II más antagonistas de receptores de mineralocorticoides [ARMC] incluyendo espironolactona, eplerenona y finerenona).

■ Criterios de exclusión de estudios

Casos aislados, comentarios, artículos de revisión, resúmenes, series de casos y estudios de grupos de cohortes sencillas.

■ Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada por 2 autores siguiendo la lista de verificación de revisiones sistemáticas de la Cochrane Database. Las discrepancias se resolvieron por consenso o invitando a otros revisores.

■ Evaluación de la calidad

Se indica un riesgo de sesgo bajo evaluado independientemente por 2 autores mediante la herramienta Revman 5.3. Se tuvo en cuenta la generación de secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de los participantes y el personal, el cegamiento de la evaluación de los resultados, los datos de resultados incompletos, los informes selectivos de resultados y otras fuentes potenciales de sesgo.

■ Tratamiento de los resultados

Las variables de resultado fueron la excreción de albúmina urinaria (EAU), el índice de EAU/creatinina (EAU/Cr), las variaciones del filtrado glomerular (FG), la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD). Se evaluó como efecto indeseable el riesgo de desarrollar hiperpotasemia (HP). En parámetros dicotómicos (HP) se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) mediante modelos binarios de efecto aleatorio para metaanálisis. En parámetros continuos (FG, EAU, etc.), la diferencia media (DM) y los IC del 95%. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas χ^2 e I^2 . Se evaluaron los resultados no heterogéneos ($I^2 < 50\%$) mediante un modelo de efectos fijos y los heterogéneos ($I^2 > 50\%$) mediante un modelo de efectos aleatorizados. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Representación gráfica mediante diagrama de bosques.

■ Promoción

No declaran conflicto de intereses. Estudio sufragado por el Departamento de Investigación Científica del Hospital Xinhua en China (No. 13YJ15).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se evaluaron 772 citas, reducidas a 18 que incluían ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECC) con un total de 1.786 pacientes. Siete estudios (n = 287) contemplaban la EUA; 4 la EUA/Cr, de estos, solo 3 proporcionaban datos desde el inicio hasta el fin del estudio; 11 estudios comparaban la evolución del FG; 10 estudios daban datos sobre la PA, pero solo 3 desde el inicio al fin del estudio; 16 estudios (n = 1.684) indicaban la presencia de HP (tabla 1).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La terapia dual con IECA o ARA II + ARMC mejora la EUA y la EUA/Cr, no supone cambios en el FG, disminuye la PAS y la PAD y eleva considerablemente el riesgo de HP en pacientes con ND.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La inhibición simple del sistema renina-angiotensina-aldosterona no siempre consigue mejorar la evolución de la ND. Se acepta que es debido al escape de aldosterona, por ello resulta importante estudiar si el doble bloqueo añadiendo un antagonista específico de los receptores mineralocorticoides mejoraría el pronóstico de la enfermedad. En este caso se presenta un metaanálisis rigurosamente diseñado, pero lastrado por problemas estructurales serios. Los estudios incluidos son heterogéneos, de pequeño tamaño y seguimiento temporal y no resultan homogéneos en dosis y esquemas terapéuticos, ni distingue entre diabetes mellitus tipo 1/tipo 2. Especialmente interesante parece la inclusión de la finerenona, principio activo más selectivo que la espironolactona y de mayor potencia que la eplerenona, aunque solo un estudio está realizado con ella. Otro dato interesante es la estabilidad del FG ante un doble bloqueo pese al aumento de riesgo de HP.

Tabla 1. Comparación de monoterapia (IECA o ARA II) frente a terapia dual (IECA o ARA II + ARMC) en nefropatía diabética

	n	DM	IC del 95%	p	RR	Heterogeneidad
Descenso EUA	287	-69,38	(-103,53 a -35,22)	< 0,0001		No (χ^2 : 7,84; I^2 : 23%; p = 0,25)
Descenso EUA/Cr		-215,74	(-409,22 a -22,26)	0,03		Sí (χ^2 : 61,09; I^2 : 95%; p < 0,00001)
% descenso EUA/Cr		-14,71	(-29,03 a -0,39)	0,04		No (χ^2 : 1,47; I^2 : 0%; p = 0,48)
Cambio en FG		-2,48	(-4,96 a 0,0)	0,05		No (χ^2 : 3,73; I^2 : 0%; p = 0,96)
Cambio FG de inicio a fin		4,32	(-3,58 a 12,23)	0,28		Sí (χ^2 : 3,35; I^2 : 70%; p = 0,07)
Cambio PAS	296/281	-5,61	(-9,38 a -1,84)	0,004		Sí (χ^2 : 29,05; I^2 : 69%; p = 0,006)
Cambio PAD	296/281	-2,17	(-4,23 a -0,11)	0,004		Sí (χ^2 : 31,31; I^2 : 71%; p = 0,003)
HP				< 0,00001	3,74 (2,3-6,09)	No (χ^2 : 8,98; I^2 : 0%; p = 0,62)

ARA II: antagonista del receptor AT1 de angiotensina II; ARMC: antagonista del receptor mineralocorticoide; DM: diferencia media; EUA: excreción urinaria de albúmina; EUA/Cr: índice de excreción urinaria de albúmina/creatinina; FG: filtrado glomerular; HP: hipopotasemia; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RR: riesgo relativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidimos con los autores en que el doble bloqueo parece controlar la ND asumiendo un mayor riesgo de HP. La evaluación de la HP es imprecisa al contemplarla como una variable dicotómica y no variable. Para sacar conclusiones de mayor peso sería necesario un estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo y doble ciego más homogéneo en los criterios de inclusión y en los esquemas terapéuticos y con una potencia estadística más elevada.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefropatía diabética.

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Aldosterona. Receptor mineralocorticoide. Albuminuria. Nefropatía diabética. Inhibidores de enzima de conversión de angiotensina. Antagonistas de receptores tipo 2 de angiotensina. Bloqueo dual. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hipertensión. Revisión sistemática. Metaanálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>). GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil—