

¿El bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina, en fases precoces, puede frenar la progresión de la retinopatía y de la nefropatía en la diabetes tipo 1?

Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(1):40-51.

Análisis crítico: **Ramón Saracho Rotaeché**

Servicio de Nefrología. Hospital Santiago. Vitoria

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 5 años de seguimiento.

■ Asignación

- Aleatoria, en bloques de seis, estratificada por sexo y centro participante.

■ Enmascaramiento

- Se especifica que el método utilizado fue doble ciego, no se indica si las personas que realizaron el análisis estadístico conocían o no a qué tratamiento correspondían los tres grupos.

■ Ámbito

- Tres centros universitarios participantes de Montreal y Toronto en Canadá y de Minneapolis, en Minnesota, EE.UU.

■ Pacientes

- Pacientes con diabetes tipo 1, con inicio antes de los 45 años; en caso de comienzo entre los 31 y los 40 años, el IMC debía ser inferior a 26 kg/m²; si el inicio se producía a una edad comprendida entre 40 y 45 años se precisaba un test positivo de ácido glutámico decarboxilasa o de anticuerpos antiislotos; sin evidencia clínica de nefropatía, con filtrado glomerular renal estimado normal, y sin microalbuminuria; con presión arterial inferior a 135/85 mmHg no se realizaba tratamiento hipotensor. Sobre un número potencial de 1.065 sujetos, 707 rehusaron y 73 no cumplían los criterios de inclusión. Fueron aleatorizados 285, en 29 no se realizó biopsia renal final, y quedaron 256 para el análisis de variable principal, 85 en el grupo placebo, 86 en el grupo tratado con enalapril y 85 en el grupo tratado con losartán. Para el estudio de retinopatía se perdieron

62 pacientes, y quedaron 74 en el grupo placebo, 77 en el grupo de tratamiento con enalapril y 72 en el de losartán.

■ Intervenciones

- Se realizó tratamiento con 10 mg de enalapril en un grupo y con 50 mg de losartán en otro grupo, un comprimido al día; las dosis se duplicaron durante el seguimiento, y al cabo de un tiempo medio de 3 años se pasó a 2 comprimidos una vez al día. En el grupo placebo y en el resto se añadió tratamiento antihipertensivo para mantener las cifras inferiores a 130/85 mmHg, con diuréticos, antagonistas del calcio, alfabloqueantes y betabloqueantes. En el grupo placebo, si un comité determinaba que un paciente precisaba bloqueo del sistema renina-angiotensina se sustituyó el enalapril placebo por enalapril real.

■ Variables de resultado

Principal: el cambio anual en la fracción de volumen mesangial/volumen glomerular. Progresión en la escala de retinopatía, dos y tres estadios.

Secundarias: cambios en el filtrado glomerular renal y microalbuminuria.

■ Tamaño de la muestra

- Mediante datos previos en 21 pacientes se estimó que, para un alfa del 5% y beta del 20%, con el supuesto de una reducción en la fracción de volumen mesangial del 50%, se precisarían 285 pacientes, contando una pérdida del 10%.

■ Promoción

Financiado parcialmente por Merck, los NIH y National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS	Enalapril (n = 94)	Losartán (n = 96)	Placebo (n = 95)
Edad, años	30,6 (10,0)	29,3 (12,2)	29,1 (9,1)
Duración de diabetes, años	11,7 (4,9)	10,7 (4,8)	11,2 (4,5)
Microalbuminuria, µg/min	5,1	5,5	4,8
GFR, ml/min/1,73 m ²	129 (20)	131 (18)	126 (22)

Variables principales	Enalapril (n = 77)	Losartán (n = 72)	Placebo (n = 74)
Cambio en la fracción de volumen mesangial, frente a placebo	-0,006 (p = 0,38)	0,010 (p = 0,26)	0 (referencia)

Progresión retinopatía (≥2 estadios), análisis bruto

	Enalapril	Losartán
RAR (%) (IC 95%)	13,2% (-1,5% a 27,8%)	17% (2,5% a 31,5%)
RRR (%) (IC 95%)	35% (-6% a 60%)	45% (6% a 68%)
NNT (IC 95%)	NNTB 8 (NNTH 67 a ∞ a NNTB 4) ^a	6 (4 a 40)

Progresión retinopatía (>3 estadios), análisis bruto

	Enalapril	Losartán
RAR (%) (IC 95%)	8,9% (-4,7% a 22,5%)	15,9% (3,1% a 28,7%)
RRR (%) (IC 95%)	31% (-23% a 62%)	56% (10% a 78%)
NNT (IC 95%)	NNTB 12 (NNTH 22 a ∞ a NNTB 5) ^a	7 (4 a 33)

^aVer Nota metodológica: García López F. «Intervalo de confianza del número necesario para tratar». Nefrología 2006;26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Variables secundarias	Enalapril (n = 94)	Losartán (n = 96)	Placebo (n = 95)
Cambio (5 años-basal) en albuminuria frente a placebo, µg/min	1,0 (p = 0,74)	8,0 (p = 0,007)	0 (referencia)
Cambio (5 años-basal) en GFR frente a placebo, ml/min/1,73 m ²	0,4 (p = 0,88)	-1,5 (p = 0,54)	0 (referencia)

Efectos secundarios	Enalapril (n = 94)	Losartán (n = 96)	Placebo (n = 95)
Tos, pacientes	12	6	4
Alteraciones metabólicas graves, pacientes	7	7	7

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados no apoyan el beneficio del bloqueo del del sistema renina-angiotensina (SRA) como prevención primaria de la nefropatía en la diabetes tipo 1. No existen evidencias que apoyen el uso de estos fármacos en prevención primaria de nefropatía diabética. El tratamiento con enalapril o losartán es beneficioso para reducir el riesgo de progresión de la retinopatía diabética en estos pacientes.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

No se duda del efecto beneficioso del bloqueo del SRA con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la aldosterona II en el tratamiento de la nefropatía diabética establecida. Por otro lado, existen investigaciones que no encuentran reducción, mediante el bloqueo del SRA, en la progresión en fases tempranas de la nefropatía diabética¹.

Los autores estudian la eficacia de estos fármacos en la prevención primaria de ambas complicaciones en sujetos con bajo riesgo de desarrollarlas. La variable principal para medir lesión renal y progresión es histomorfométrica: fracción de volumen mesangial. Las variables secundarias son: fracción de volumen intersticial y datos clínicos, como cambios en el filtrado glomerular renal y aparición de microalbuminuria.

Los resultados son interesantes, ya que ningún fármaco modificó el desarrollo de las lesiones histológicas, frenó el deterioro del filtrado glomerular renal o redujo la incidencia de microalbuminuria.

Sin embargo, ambos tratamientos se asociaron con una disminución comprendida entre el 70 y el 65% del riesgo de progresión de retinopatía, en el análisis ajustado.

Se trata de un estudio difícil de realizar, ya que practicar dos biopsias renales a sujetos en quienes no existe sospecha de nefropatía puede entrañar problemas éticos; se justifica por estudios previos que demuestran la asociación de la histología con el deterioro de la función renal, la hipertensión arterial y la albuminuria.

Dado que el tamaño de la muestra se calculó para la variable principal, el número de casos es bajo para el análisis de la pérdida del filtrado glomerular renal. Los pacientes incluidos tenían un bajo riesgo de desarrollar nefropatía, lo que se confirma porque los cambios histológicos en el grupo placebo fueron inferiores a los esperados según un estudio piloto, lo que cuestiona el cálculo del tamaño de la muestra. Esto puede desviar los resultados hacia la hipótesis nula.

Además, hubo un porcentaje muy elevado (70%) que rehusó participar, lo que puede sesgar la muestra hacia sujetos más cumplidores. El problema de este trabajo reside en que si en el grupo placebo apenas existe progresión histológica (aproximadamente un 84% a los 5 años mantenían un valor normal de la fracción de volumen mensangial), hay pocas oportunidades para que una terapia modifique significativamente dicha progresión. Además, al cabo de 5 años el valor de dicha fracción en el grupo placebo fue de 0,203 (0,050) cuando según una publicación del mismo autor², dicho valor en un grupo control fue de 0,20 (0,03). Sería necesario otro estudio de pacientes con peor evolución, o más largo en el tiempo, para confirmar que el bloqueo del SRA no tiene efecto en esta afección.

Llama la atención que en el grupo tratado con losartán la aparición de microalbuminuria fuera significativamente más frecuente que en placebo; no hay una explicación plausible y serán necesarios otros estudios para confirmar este hallazgo. La utilización de análisis ajustados en los ensayos clínicos está discutida (ver Nota metodológica. «Ajuste de factores pronósticos en el análisis estadístico de los ensayos clínicos». Nefrología 2007;27[Supl 5:19]); en este estudio, las *odds ratios* ajustadas son más favorables al tratamiento en la progresión de retinopatía, mientras que la *odds ratio* bruta no es significativamente distinta de 1 para el grupo de enalapril. En una publicación previa³ no quedaba preespecificada la utilización de análisis ajustados en la estimación de las *odds ratios*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jerums G, Panagiotopoulos S, Premaratne E, Power DA, MacIsaac RJ. Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: a pooled analysis. *Am J Nephrol* 2008;28:614-27.
2. Drummond K, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51(5):1580-7.
3. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. ACE-I and ARBs in early diabetic nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:262-9.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El bloqueo del SRA no es necesario para prevenir la progresión histológica de la nefropatía en sujetos normotensos con diabetes tipo 1, sin alteraciones clínicas. No se puede recomendar su uso en prevención primaria de nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1. Por el contrario, puede reducir el riesgo de progresión de la retinopatía diabética en dichos sujetos. Se precisan más evidencias para recomendar su utilización en prevención primaria de retinopatía.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica

Palabras clave: Sistema renina-angiotensina. Enalapril. Losartán. Nefropatía diabética. Retinopatía diabética. Diabetes tipo 1.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).