

**b. Manejo farmacológico**

**Pregunta 5. En adultos con enfermedad renal crónica en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, ¿se debería brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) para prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica?**

***Introducción:***

A la par del manejo no farmacológico, se instauran estrategias farmacológicas con el fin de prevenir la progresión de la ERC. Entre las estrategias para prevenir la progresión se encuentra el control de las comorbilidades, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM), e hipertensión arterial (HTA) (2, 21, 22).

La HTA es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la ERC (1). Se estima que aproximadamente 80 a 95% de pacientes con ERC cursan con HTA y un estudio desarrollado en una de las redes de atención del seguro social de salud, EsSalud, reportó que 55.9% de los pacientes con ERC tenía HTA, por lo que es importante formular un esquema antihipertensivo adecuado (9, 65). Dentro de las opciones de manejo antihipertensivo se encuentra el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II), los cuales además de lograr una reducción en los niveles de presión arterial, podrían tener un efecto en la prevención del desarrollo de falla renal al evitar la hiperfiltración, esclerosis glomerular y reducir los niveles de albuminuria o proteinuria (66). Sin embargo, hay incertidumbre respecto a su beneficio en pacientes con ERC en estadios 1 al 3, por lo que el GEG consideró pertinente realizar una pregunta sobre si se deberían brindar IECA o ARA-II para prevenir la progresión de la enfermedad renal en este grupo de pacientes.

***Desarrollo de las recomendaciones:***

Durante abril de 2019 se realizó una búsqueda sistemática de RS en el buscador PubMed, en la cual se encontraron cinco RS: Sharma et al. 2011 (67), Fink et al. 2012 (68), Geng et al. 2014 (69), Wang et al. 2018 (70), Mishima et al. 2019 (71). El GEG consideró que la RS de Sharma et al. 2011 y la de Fink et al. 2012 evaluaron específicamente estudios desarrollados en pacientes con ERC en estadio 1 al 3, mientras que las restantes RS proporcionaron evidencia indirecta sobre los desenlaces críticos a evaluar en diferentes subpoblaciones (reducción de albuminuria o proteinuria, eventos adversos). En base a ello, se consideró utilizar la RS de Fink et al. 2012 como principal fuente de evidencia debido a que evaluó específicamente a pacientes con ERC en estadios 1 al 3, incluyó mayor cantidad de estudios que la RS de Sharma et al. 2011 y fue considerada como una RS de calidad aceptable (AMSTAR-2: 14/16).

La RS de Fink et al. 2012 evaluó la eficacia de IECA o ARA-II en comparación con placebo o no tratamiento en adultos con ERC en estadio 1 al 3 para prevenir la progresión de la ERC, evitar la mortalidad, y prevenir eventos cardiovasculares. Los autores encontraron 19 y 5 ECA que evaluaron la eficacia de IECA y ARA-II, respectivamente. La población estuvo compuesta por adultos con ERC en estadio 1 al 3 con hipertensión arterial y diabetes mellitus, la mayoría de los cuales cursaba con albuminuria (A2-A3). La RS reportó que tanto IECA como ARA-II redujeron el riesgo de progresión a falla renal en comparación con placebo o no tratamiento (07 ECA; n=; RR: 0.65, IC 95%: 0.49 – 0.88, y 03 ECA; n=; RR: 0.77, IC 95%: 0.66 – 0.90, respectivamente), sobre todo en aquellos que cursaron con macroalbuminuria (03 ECA para IECA; n=; RR: 0.60, IC 95%: 0.43 – 0.83). Ninguna de las intervenciones redujo la mortalidad de manera general (18 ECA; n=;

RR: 0.91, IC 95%: 0.79 – 1.05, y 04 ECA; n=; RR: 1.04, IC 95%: 0.92 – 1.18, respectivamente) pero en un análisis de subgrupos, la terapia con IECA redujo la mortalidad en pacientes que cursaban con microalbuminuria (10 ECA; n= ; RR: 0.79, IC 95%: 0.66 – 0.96) (68).

La RS de Mishima et al. 2019 evaluó la eficacia de IECA o ARA-II en comparación con placebo o controles activos en adultos hipertensos con ERC, sin diabetes mellitus, con o sin proteinuria para prevenir los eventos de falla renal (progresión al estadio de falla renal, duplicación de creatinina sérica o reducción de la TFG en 50%), reducción de proteinuria o albuminuria, y eventos cardiovasculares. Los autores reportaron los resultados en cuatro subgrupos, de los cuales son de interés los subgrupos de pacientes con proteinuria-albuminuria (> 0.5 g/día [o razón g/creatinina] de proteinuria ó > 300 mg/día [o razón g/creatinina] de albuminuria) y sin ella. La RS encontró que en el subgrupo de pacientes con proteinuria-albuminuria, aquellos que recibieron IECA o ARA-II tuvieron menor riesgo de eventos de falla renal en comparación con aquellos que recibieron placebo (05 ECA; n=1262; RR: 0.58, IC 95%: 0.47 – 0.71), mientras que los ECA no brindaron información sobre este efecto en el subgrupo de pacientes sin proteinuria-albuminuria. En adición, tanto en el subgrupo de pacientes con y sin proteinuria-albuminuria, el uso de IECA o ARA-II redujo significativamente la albuminuria y proteinuria en comparación con placebo (06 ECA; n=1197, DM: -0.49 g/día, IC 95%: -0.69 a -0.30 g/día, y 01 ECA; n=864; DM: -6.00 g/día, IC 95%: -9.69 a -2.31 g/día, respectivamente). En contraste, reportaron que en el grupo de pacientes con proteinuria-albuminuria, el uso de IECA o ARA-II incrementó el riesgo de hipercalemia (14 ECA, n=2356, RR: 2.01 , IC 95%: 1.07 – 3.77) pero no se asoció con eventos de hipotensión (08 ECA; n=1557; RR: 1.21, IC 95%: 0.64 – 2.28) (71).

La RS de Geng et al. evaluó la eficacia del uso de ARA-II para la reducción de proteinuria y albuminuria en comparación con el placebo en pacientes con ERC normotensos (< 140/90 mmHg) con o sin diabetes mellitus que cursaban con albuminuria. Los autores incluyeron ocho ECA, cinco de los cuales abordaron principalmente pacientes con microalbuminuria y los tres restantes abordaron pacientes con proteinuria manifiesta. La RS encontró que en aquellos pacientes que recibieron ARA-II hubo una reducción estadísticamente significativa de la proteinuria en comparación con placebo (08 ECA, n=866, Razón de Medias [RM]: 0.53, IC 95%: 0.44 – 0.64). Por el contrario, los ARA-II no produjeron un cambio significativo en los niveles de creatinina sérica (04 ECA; n=436; DM: -0.00 mg/dL, IC 95%: -0.08 a + 0.07 mg/dL) ni en la velocidad de depuración de creatinina (04 ECA; n=217; DM: +1.55 mL/min, IC 95%: -2.89 a +6.00 mL/min), y mencionan que no se reportaron eventos adversos serios. Finalmente, la RS de Geng et al. también presenta resultados por subgrupos. Los autores reportaron que el uso de ARA-II redujo la proteinuria en pacientes normotensos con nefropatía diabética incipiente, sin nefropatía diabética, en aquellos con microalbuminuria, en aquellos con proteinuria manifiesta, y a un periodo de seguimiento de tres y 12 meses (69).

En base a la evidencia encontrada, el GEG consideró que el balance entre los beneficios y daños de brindar IECA o ARA-II fue a favor de los beneficios. Esto es debido a que la disminución del riesgo de falla renal y disminución de la proteinuria fueron considerados estrategias críticas para disminuir el riesgo de progresión de la ERC, y los beneficios fueron consistentes en los diferentes subgrupos de pacientes, y se encontró beneficio del manejo con estos antihipertensivos en pacientes en etapas incipientes de albuminuria. En contraste, los potenciales riesgos de brindar IECA o ARA-II como tos o hipercalemia no fueron considerados graves tomando las medidas preventivas necesarias como una hidratación adecuada. En base a ello, el GEG decidió emitir una recomendación **a favor** del uso de IECA o ARA-II para evitar la progresión de la ERC. Por otro lado, el GEG consideró que la certeza de evidencia fue moderada, el uso de estos fármacos

podría generar ahorros al disminuir el riesgo de progresión a estadios finales, y es factible de implementar por lo que decidió que la fuerza de la recomendación sea **fuerte**.

***Justificación de las BPC:***

El GEG consideró que, las opciones terapéuticas para conseguir reducir los niveles de presión arterial son amplias en pacientes que cursen con ERC e hipertensión. Sin embargo, el GEG estuvo de acuerdo que dados los beneficios de los IECA o ARA-II para evitar la progresión de ERC, estos fármacos sean considerados como primera opción del esquema terapéutico antihipertensivo, lo cual también ha sido propuesto por la GPC ACP (16).

El GEG considero que, en aquellos pacientes con ERC aparentemente normotensos que cursen con albuminuria, considerar realizar un examen clínico integral con el fin de confirmar o descartar hipertensión arterial que no haya sido diagnosticada previamente. En caso se descarte hipertensión arterial, considerar brindar IECA o ARA-II para reducir la proteinuria-albuminuria (69).

El GEG consideró que si bien puede brindarse IECA o ARA-II de manera inicial, la disponibilidad de los IECA suele ser mayor por lo que, por lo general, son brindados como primera opción. Sin embargo, el GEG consideró que según las preferencias del paciente, contraindicaciones al uso de IECA o presencia de tos luego del uso de IECA, considerar iniciar o realizar el cambio de la terapia por ARA-II, lo cual también fue considerado por la GPC Va-DoD (21).

El GEG consideró que la RS de Fink et al. encontró que el uso combinado de IECA y ARA-II se asoció con un riesgo 95% mayor de tos, hipercalemia, hipotensión e IRA que requiera diálisis en comparación con la monoterapia con ARA-II (RR:1.95, IC 95%: 1.09 – 3.49) (68). En contraste, la RS de Fink et al. encontró que no hubo diferencias entre el uso combinado de estos antihipertensivos y el uso de monoterapia en los desenlaces de progresión a falla renal (RR: 1.00, IC 95%: 0.15 – 6.79) ni mortalidad (RR: 1.03, IC 95%: 0.91 – 1.18) (68). Debido al mayor riesgo de eventos adversos observados y a no encontrar diferencias en los beneficios entre el uso combinado o monoterapia el GEG consideró que debe evitarse el uso combinado de estos fármacos, lo cual también ha sido propuesto por las GPC NICE (22), KDIGO (2) y Va-DoD (21).

**Recomendaciones y BPC:**

<b>Recomendaciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En adultos con ERC en estadio 1 al 3 con hipertensión arterial y/o diabetes mellitus que cursen con albuminuria, recomendamos brindar IECA o ARA-II para evitar la progresión de la ERC.  <b>Recomendación a favor, fuerte</b>  <b>Certeza de evidencia: moderada (⊕⊕⊕⊖)</b></li> </ul>
<b>Puntos de BPC</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En adultos con ERC en estadio 1 al 3 e hipertensión arterial, considerar incluir el uso de IECA o ARA-II como primera opción de esquema terapéutico antihipertensivo dados los beneficios adicionales en la prevención de progresión de ERC.</li> <li>• En adultos con ERC en estadio 1 al 3 normotensos, considerar realizar un examen clínico integral con el fin de confirmar o descartar hipertensión arterial que no haya sido diagnosticada previamente. En caso se descarte hipertensión arterial, considerar brindar IECA o ARA-II cuando se detecte albuminuria (A2 - A3).</li> <li>• En adultos con ERC en estadio 1 al 3, considerar las preferencias del paciente, contraindicaciones al uso de IECA y/o presencia de tos luego del uso de IECA, para decidir iniciar o realizar el cambio de la terapia por ARA-II.</li> <li>• En adultos con ERC en estadio 1 al 3, evitar el uso combinado de IECA y ARA-II para prevenir la progresión de ERC dado que su uso incrementa del riesgo de eventos adversos (tos, hipercalemia, hipotensión, IRA que requiere diálisis) sin ofrecer mayores beneficios en comparación con la monoterapia.</li> </ul>