

## PREGUNTA CLÍNICA N° 27

**¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCION EN LA HIPERTENSION CON NEFROPATIA DIABETICA?**

Fecha de edición: Septiembre 2014

### 1 RESUMEN

#### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Hipertensos adultos con nefropatía diabética
<b>Intervención</b>	Agentes antihipertensivos
<b>Comparación</b>	Placebo/otros agentes antihipertensivos
<b>Resultados</b>	
<b>Tipo de estudio</b>	

#### 2. Introducción.

En la guía HTA anterior (2007) al igual que en la de DM (2008), en base principalmente a una revisión sistemática (Strippoli 2006), se hacía la siguiente recomendación:

- Los pacientes hipertensos con DM y nefropatía deberían ser tratados con un IECA. El ARA II será el tratamiento alternativo (A)

#### 3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

##### 3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
	<p>En pacientes con Diabetes e HTA y enfermedad cardiovascular o renal, incluida microalbuminuria o con factores de riesgo cardiovascular añadidos se recomienda un IECA o ARA II como terapia inicial (Grado A)</p> <p>En los pacientes diabéticos con HTA en los que no se alcanzan los objetivos de PA con monoterapia a</p>		La edición de la Guía de 2014 mantiene las mismas recomendaciones

	dosis estándar debe añadirse tratamiento antihipertensivo. En el caso de terapia combinada con un IECA es preferible la asociación con un CA-DHP a hidroclorotiazida (Grado A).		
<b>SIGN Diabetes 2010</b>	Los pacientes con DM tipo 2 y microalbuminuria deben ser tratados con un IECA o un ARA II independientemente de la PA (Grado A)  Los IECA y/o ARA II son los fármacos de elección en pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria ( $\geq 0.5$ g/día, <i>equivalente aproximadamente a una ratio proteina/creatinina de 50 mg/mmol</i> ) para reducir la tasa de progresión de la enfermedad renal crónica ( Grado A)	Strippoli 2006	
<b>NICE Type 2 Diabetes 2009</b>	Iniciar tratamiento con un IECA titulando con precaución hasta dosis plenas, en todos los pacientes con excreción albúmina aumentada ( $> 2.5$ mg/mmol en hombres, $> 3.5$ mg/mmol en mujeres). Sustituir por un ARA II si mala tolerancia al IECA.	Strippoli 2006	

**Resumen GPC Base:**

Además de las Guías base de referencia, se revisa la guía de la KDIGO<sup>1</sup>, de 2012, que utiliza el método GRADE para realizar sus recomendaciones. Esta guía realiza las siguientes recomendaciones en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica - no diálisis dependiente:

- Recomiendan que si la excreción urinaria de albúmina es  $< 30$  mg/24 h (o equivalente) y PA  $> 140/90$ , tratar para mantener una PA  $\leq 140/90$  (*Evidencia de calidad moderada*)
- Sugieren que si la excreción urinaria de albúmina es  $> 30$  mg/24 h (o equivalente) y PA  $> 130/80$ , tratar para mantener una PA  $\leq 130/80$  (*Evidencia de calidad muy baja*)
- Sugieren utilizar un ARA II o un IECA si la excreción urinaria de albúmina es 30-300 mg/24 h (o equivalente) (*Evidencia de calidad muy baja*)
- Recomiendan utilizar un ARA II o un IECA si excreción urinaria de albúmina es  $> 300$  mg/24 h (o equivalente) (*Evidencia de calidad moderada*)

Las guías consultadas son consistentes en considerar a IECA o ARA II como los fármacos de elección en pacientes con nefropatía diabética.

**3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta\*.**

<b>Criterios</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
Las guías base responden a la pregunta	X parcialmente	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

**Conclusión:**  
Se actualiza la pregunta

<b>Estrategia a seguir</b>	Marcar con X
Adopción GPC/ Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	X

### 3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

<b>Criterios selección estudios</b>	RS, ECAs, Cohortes
<b>Período de búsqueda</b>	2007-2013 (diciembre)
<b>Bibliografía de expertos</b>	No
<b>Bases de datos y estrategia de búsqueda</b>	<b>Ver Anexo I.</b>

*\* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03*

## 4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

### 1. GRADE Evidence Profile.

#### 4.1.1. IECA

##### *IECA vs Placebo (Subgrupos pacientes con nefropatía diabética)*

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IECA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
11	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>1</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	439/3584 (12.2%)	460/3580 (12.8%)	RR 0.91 (0.7 to 1.18)	12 fewer per 1000 (from 39 fewer to 23 more)	 BAJA	CRITICA
<b>Mortalidad total subgrupo pacientes con microalbuminuria (diabéticos o no)</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias <sup>3</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>4</sup>	serious <sup>5</sup>	none	161/1723 (9.3%)	208/1717 (12.1%)	RR 0.79 (0.66 to 0.96)	25 fewer per 1000 (from 5 fewer to 41 fewer)	 MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>6</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	141/2443 (5.8%)	133/2469 (5.4%)	RR 1.07 (0.85 to 1.35)	4 more per 1000 (from 8 fewer to 19 more)	 BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: IAM (no fatal)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	56/2627 (2.1%)	62/2613 (2.4%)	RR 0.90 (0.63 to 1.28)	2 fewer per 1000 (from 9 fewer to 7 more)	 BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 4: Hospitalización por ICC</b>												
1	randomised	no	no serious	no serious	very	none	49/55	48/58	RR 1.08	7 more per 1000		IMPORTANTE

	ed trials	serious risk of bias <sup>7</sup>	inconsistency <sup>6</sup>	indirectness	serious <sup>2</sup>		3 (8.9%)	7 (8.2%)	(0.74 to 1.54)	(from 21 fewer to 44 more)	BAJA	NT
<b>Desenlace 5: ACV</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>6</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	118/2443 (4.8%)	116/2469 (4.7%)	RR 1.03 (0.8 to 1.32)	1 more per 1000 (from 9 fewer to 15 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 6: Enfermedad renal terminal</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>5</sup>	none	36/3252 (1.1%)	49/3303 (1.5%)	RR 0.73 (0.48 to 1.1)	4 fewer per 1000 (from 8 fewer to 1 more)	MODERADA	CRITICA
<b>Enfermedad renal terminal subgrupo pacientes con macroalbuminuria (diabéticos o no)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>8</sup>	serious <sup>9</sup>	none	46/384 (12%)	78/377 (20.7)	RR 0.60 (0.43 to 0.83)	83 fewer per 1000 (from 35 fewer to 118 fewer)	MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 7: Duplicación creatinina sérica</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>10</sup>	no serious indirectness	serious <sup>5</sup>	none	98/3304 (3%)	135/3330 (4.1%)	RR 0.69 (0.44 to 1.09)	13 fewer per 1000 (from 23 fewer to 4 more)	BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 8: Variable combinada resultados renales (muerte, diálisis o trasplante renal)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>11</sup>	no serious inconsistency <sup>6</sup>	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	23/207 (11.1%)	42/202 (20.8%)	RR 0.53 (0.33 to 0.86)	98 fewer per 1000 (from 29 fewer to 139 fewer)	BAJA	CRITICAL
<b>Desenlace 9: Progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria</b>												
7	randomised trials	serious <sup>12</sup>	serious inconsistency <sup>13</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	123/855 (14.4%)	174/375 (21%)	RR 0.48 (0.27 to 0.85)	109 fewer per 1000 (from 32 fewer to 154 fewer)	BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> P=0.16; I2=38%

<sup>2</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)

<sup>3</sup> El estudio HOPE (análisis post hoc) es el que contribuye fundamentalmente al análisis. Resto de estudios, OSA incierta y sin análisis por ITT en la mayoría de ellos. El ECA HOPE general incluía pacientes de alto riesgo cardiovascular, 80% con historia de enfermedad coronaria y 38% DM

<sup>4</sup> En 7 de los 9 ECAs los pacientes incluidos son diabéticos (DM tipo1 o tipo 2) y en el HOPE, el 58% de los pacientes con microalbuminuria eran diabéticos

<sup>5</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

<sup>6</sup> No aplicable

<sup>7</sup> Análisis post hoc (HOPE)

<sup>8</sup> 1 estudio en pacientes DM, otros dos no descrito. Al menos 54 % de los pacientes DM, la mayoría hipertensos

<sup>9</sup> Pocos eventos

<sup>10</sup> P=0.03; I2=58%

<sup>11</sup> Método aleatorización no descrito; ocultación secuencia incierta

<sup>12</sup> OSA no clara y sin análisis por ITT en cinco de los ECA

<sup>13</sup> P=0.05; I2=56%

**IECA vs ARA II**

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ. Publication No. 11(12)- EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality									Importance
			No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IECA	ARB	
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
4	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious <sup>1</sup>	very serious <sup>2</sup>	none	7/257 (2.7%)	6/277 (2.2%)	RR 1.04 (0.37 to 2.95)	1 more per 1000 (from 14 fewer to 42 more)	   BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular</b>												
4	randomised trials	no serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious <sup>1</sup>	very serious <sup>2</sup>	none	3/257 (1.2%)	3/277 (1.1%)	RR 0.88 (0.19 to 4.13)	1 fewer per 1000 (from 9 fewer to 34 more)	   BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: IAM (no fatal)</b>												
2	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious	very serious <sup>2</sup>	none	6/181 (3.3%)	9/172 (5.2%)	RR 0.62 (0.23 to 1.68)	20 fewer per 1000 (from 40 fewer to 36 more)	   BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 4: Insuficiencia cardiaca congestiva</b>												
2	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious	very serious <sup>2</sup>	none	7/181 (3.9%)	9/172 (5.2%)	RR 0.72 (0.28 to 1.87)	15 fewer per 1000 (from 38 fewer to 46 more)	   BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 5: Enfermedad renal terminal o resultados renales</b>												
0	no evidence available					none	-	-	-	-		CRITICA
<b>Desenlace 6: Abandono estudio por efectos adversos</b>												

4	randomised trials	no serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	37/257 (14.4%)	27/277 (9.7%)	RR 1.35 (0.86 to 2.13)	34 more per 1000 (from 14 fewer to 110)	 BAJA	IMPORTA NT
---	-------------------	------------	--------------------------	-------------------------	---------------------------	------	-------------------	------------------	---------------------------	---	----------	---------------

<sup>1</sup> La mayoría de los estudios son en pacientes con DM

<sup>2</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable).

### IECA vs CA

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACE inhibitors	Calcium channel blockers	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad cardiovascular</b>												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	16/635 (2.5%)	13/389 (3.3%)	RR 0.75 (0.36 to 1.57)	8 fewer per 1000 (from 21)	 MUY BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad total</b>												
5	randomised trials	serious <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	42/774 (5.4%)	33/533 (6.2%)	RR 0.75 (0.48 to 1.16)	15 fewer per 1000 (from 32)	 MUY BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: ACV</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias <sup>5</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	123/2098 (5.9%)	111/1845 (6%)	RR 1.00 (0.78 to 1.28)	0 fewer per 1000 (from 13)	 MUY BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 4: Insuficiencia cardiaca congestiva</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias <sup>5</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2,6</sup>	serious <sup>7</sup>	none	211/1969 (10.7%)	182/1733 (10.5%)	RR 1.09 (0.91 to 1.32)	9 more per 1000 (from 9 fewer to 27 more)	 BAJA	IMPORTA NT
<b>Desenlace 5: Enfermedad renal terminal</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias <sup>5</sup>	serious <sup>8</sup>	serious indirectness <sup>2,6</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	124/2029 (6.1%)	111/1794 (6.2%)	RR 0.82 (0.57 to 1.19)	11 fewer per 1000 (from 27)	 MUY BAJA	CRITICA

<sup>1</sup> OSA no clara en dos de los ECA y sin análisis ITT en uno de los ECA, dos no ciego. Análisis post hoc del AASK que es el que contribuye fundamentalmente al análisis.

<sup>2</sup> Los estudios de mayor peso excluyen la DM. El AASK en pacientes afroamericanos

<sup>3</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable).

<sup>4</sup> OSA no clara en tres de los ECA y sin análisis ITT en dos de los ECA, dos no ciego. Análisis post hoc del AASK contribuye al análisis.

<sup>5</sup> Análisis post hoc de AASK y ALLHAT contribuyen en su mayor parte al análisis






<sup>6</sup> El AASK y el ALLHAT

<sup>7</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (daño apreciable).

<sup>8</sup> P= 0.16; I<sup>2</sup>=46%

### IECA vs BB

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACE inhibitors	Betablockers	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	none	37/540 (6.9%)	52/540 (9.6%)	RR 0.71 (0.48 to 1.07)	28 fewer per 1000 (from 50 fewer to 7 more)		CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	14/488 (2.9%)	13/492 (2.6%)	RR 1.08 (0.51 to 2.28)	2 more per 1000 (from 13 fewer to 34 more)		CRITICA
<b>Desenlace 3: ACV</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	23/436 (5.3%)	23/441 (5.2%)	RR 1.01 (0.58 to 1.78)	1 more per 1000 (from 22 fewer to 41 more)		CRITICA
<b>Desenlace 4: Insuficiencia cardiaca congestiva</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	20/436 (4.6%)	22/441 (5%)	RR 0.92 (0.51 to 1.66)	4 fewer per 1000 (from 24 fewer to 33 more)		IMPORTANTE
<b>Desenlace 5: Enfermedad renal terminal</b>												
3	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	77/540 (14.3%)	92/540 (17%)	RR 0.81 (0.5 to 1.33)	32 fewer per 1000 (from 85 fewer to 56 more)		CRITICAL

<sup>1</sup> El mayor peso lo tiene el AASK

<sup>2</sup> Todos los estudios excluyen la DM.

<sup>3</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable).

<sup>4</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable).



<sup>5</sup> Un ensayo no ciego, otro con OSA no clara y sin análisis por ITT.

***IECA vs Diuréticos***

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACE Inhibitors	Diuretics	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	1/286 (0.35%)	2/284 (0.7%)	RR 0.50 (0.05 to 5.44)	4 fewer per 1000 (from 7 fewer to 31 more)		CRITICA
<b>Desenlace 2: ACV</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>5</sup>	serious <sup>6</sup>	none	99/1533 (6.5%)	157/2613 (6%)	RR 1.07 (0.84 to 1.37)	4 more per 1000 (from 10 fewer to 22 more)		CRITICA
<b>Desenlace 3: Insuficiencia cardiaca congestiva</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>5</sup>	serious <sup>6</sup>	none	191/1533 (12.5%)	259/2613 (9.9%)	RR 1.26 (1.05 to 1.5)	26 more per 1000 (from 5 more to 50)		CRITICA
<b>Desenlace 4: Enfermedad renal terminal</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>5</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	70/1533 (4.6%)	124/2613 (4.7%)	RR 0.96 (0.72 to 1.28)	2 fewer per 1000 (from 13 fewer to 13 more)		CRITICA

<sup>1</sup> NESTOR. OSA no clara, no análisis por ITT.

<sup>2</sup> Nefropatía diabética (ensayo NESTOR)

<sup>3</sup> El IC ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable).

<sup>4</sup> Análisis post hoc del ALLHAT

<sup>5</sup> ALLHAT: 33 % DM; no estudia específicamente pacientes con nefropatía diabética o proteinuria.

<sup>6</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

4.1.2. ARA II

***ARA II vs placebo***

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ARB	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	432/2711 (15.9%)	415/5231 (7.9%)	RR 1.04 (0.92 to 1.18)	3 more per 1000 (from 6 fewer to 14 more)	MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>3</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	114/992 (11.5%)	112/999 (11.2%)	RR 1.03 (0.8 to 1.31)	3 more per 1000 (from 22 fewer to 28 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: IAM</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious	serious <sup>2</sup>	none	50/751 (6.7%)	68/762 (8.9%)	RR 0.75 (0.53 to 1.06)	22 fewer per 1000 (from 42 fewer to 2 fewer)	MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 4: Hospitalización por ICC</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious	serious <sup>2</sup>	none	89/751 (11.9%)	127/762 (16.7%)	RR 0.71 (0.55 to 0.91)	48 fewer per 1000 (from 15 fewer to 75 fewer)	MODERADA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 5: Enfermedad renal terminal</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious <sup>5</sup>	no serious imprecision	none	232/2322 (10%)	301/2330 (12.9%)	RR 0.77 (0.66 to 0.9)	30 fewer per 1000 (from 13 fewer to 44 fewer)	ALTA	CRITICA
<b>Desenlace 6: Duplicación creatinina sérica</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious <sup>5</sup>	no serious imprecision	none	275/2322 (11.8%)	354/2330 (15.2%)	RR 0.78 (0.68 to 0.9)	33 fewer per 1000 (from 15 fewer to 49 fewer)	ALTA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 7: Progresión de micro a macroalbuminuria</b>												

2	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	no serious	no serious imprecision	none	96/729 (13.2%)	117/375 (31.2%)	RR 0.42 (0.33 to 0.52)	181 fewer per 1000 (from 150 fewer to 209 fewer)	MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------	----------------------	--------------------------	------------	------------------------	------	----------------	-----------------	------------------------	--	----------	------------

<sup>1</sup> La mayoría de los estudios (3 de 4) son en pacientes con DM-2, HTA y macroalbuminuria (3 estudios) o microalbuminuria (un estudio)

<sup>2</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)

<sup>3</sup> Estudio TRASCEND: 41% DM, 81% HTA

<sup>4</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)

<sup>5</sup> OSA no clara en los dos estudios, en uno no se hace análisis por ITT

<sup>6</sup> Dos ensayos: DM-2 + macroalbuminuria

### **ARA II vs CA**

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ARB	Calcium channel blockers	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	87/619 (14.1%)	83/585 (14.2%)	RR 1.03 (0.78 to 1.35)	4 more per 1000 (from 31 fewer to 50 more)	MUY BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 2: ACV</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>3</sup>	very serious <sup>1</sup>	none	44/1376 (3.2%)	40/1344 (3%)	RR 1.07 (0.7 to 1.64)	2 more per 1000 (from 9 fewer to 19 more)	MUY BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: Enfermedad renal terminal</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	82/579 (14.2%)	104/567 (18.3%)	RR 0.77 (0.59 to 1.01)	42 fewer per 1000 (from 75 fewer to 2 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 4: Duplicación creatinina sérica</b>												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	98/579 (16.9%)	144/567 (25.4%)	RR 0.67 (0.53 to 0.84)	84 fewer per 1000 (from 41 fewer to 119 fewer)	MODERADA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 5: Progresión de micro a macroalbuminuria</b>												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>2</sup>	none	4/40 (10%)	5/18 (27.8%)	RR 0.36 (0.11 to 1.18)	178 fewer per 1000 (from 247 fewer to 50 more)	MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

<sup>2</sup> OSA no clara, sin ciego y sin descripción de pérdidas

<sup>3</sup> Pacientes con DM: 42.4% (DM-2)

<sup>4</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

<sup>5</sup> OSA no clara, simple ciego, no claro el análisis por ITT

#### 4.1.3. CALCIOANTAGONISTAS (CA)

##### **CA vs placebo**

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CA	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	84/608 (13.8%)	93/618 (15%)	RR 0.90 (0.69 to 1.19)	15 fewer per 1000 (from 47 fewer to 29 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	38/608 (6.3%)	46/618 (7.4%)	RR 0.83 (0.55 to 1.25)	13 fewer per 1000 (from 33 fewer to 19 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: IAM (no fatal)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	27/608 (4.4%)	47/618 (7.6%)	RR 0.58 (0.37 to 0.92)	32 fewer per 1000 (from 6 fewer to 48 fewer)	MODERADA	CRITICA

										fewer)		
<b>Desenlace 4: Hospitalización por ICC</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	93/567 (16.4%)	72/569 (12.7%)	RR 1.30 (0.97 to 1.72)	38 more per 1000 (from 4 fewer to 91 more)	MODERADA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 5: ACV</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	15/567 (2.6%)	26/569 (4.6%)	RR 0.58 (0.31 to 1.08)	19 fewer per 1000 (from 32 fewer to 4 more)	MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 6: Enfermedad renal terminal</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	104/567 (18.3%)	101/569 (17.8%)	RR 1.03 (0.81 to 1.32)	5 more per 1000 (from 34 fewer to 57 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 7: Duplicación creatinina sérica</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	144/567 (25.4%)	135/569 (23.7%)	RR 1.07 (0.87 to 1.31)	17 more per 1000 (from 31 fewer to 74 more)	BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 8: Variable combinada resultados renales (duplicación creatinina sérica o enfermedad renal terminal o muerte)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	233/567 (41.1%)	222/569 (39%)	RR 1.05 (0.91 to 1.21)	20 more per 1000 (from 35 fewer to 82 more)	BAJA	IMPORTANTE
<b>Desenlace 9: Progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria</b>												
1	randomised trials	serious risk of bias <sup>4</sup>	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	2/26 (7.7%)	7/34 (20.6%)	RR 0.37 (0.08 to 1.65)	130 fewer per 1000 (from 189 fewer to 134 more)	MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)

<sup>2</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

<sup>3</sup> No aplicable

<sup>4</sup> OSA no clara, no análisis por ITT

**CA vs BB**

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Calcium channel blocker	Betablocker	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>1</sup>	very serious <sup>2</sup>	none	14/235 (6%)	42/457 (9.2%)	RR 0.62 (0.31 to 1.22)	35 fewer per 1000 (from 63 fewer to 20 fewer)	MUY BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Enfermedad renal terminal</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>1</sup>	very serious <sup>2</sup>	none	36/217 (16.6%)	73/441 (16.6%)	RR 1.00 (0.7 to 1.44)	0 fewer per 1000 (from 50 fewer to 73 more)	MUY BAJA	CRITICA




<sup>1</sup> El estudio de mayor peso AASK excluye los pacientes diabéticos

<sup>2</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)

**CA vs Diuréticos**

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
--------------------	--	--	--	--	--	--	----------------	--	--------	--	---------	------------

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Calcium channel blockers	Diuretics	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												
0	No evidence available					none	-	-	-	-		CRITICA
<b>Desenlace 2: Enfermedad coronaria (IAM no fatal y enfermedad coronaria fatal)</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	none	194/1516 (12.8%)	318/2613 (12.2%)	RR 1.05 (0.89 to 1.24)	6 more per 1000 (from 13 fewer to 29 more)		CRITICA
<b>Desenlace 3: ACV</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	100/1516 (6.6%)	157/2613 (6%)	RR 1.10 (0.86 to 1.40)	6 more per 1000 (from 8 fewer to 24 more)		CRITICA
<b>Desenlace 4: Enfermedad renal terminal</b>												
1 <sup>1</sup>	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>4</sup>	none	65/1516 (4.3%)	124/2613 (4.7%)	RR 0.90 (0.67 to 1.21)	5 fewer per 1000 (from 16 fewer to 10 more)		CRITICA

<sup>1</sup> Rahman (ALLHAT)-Análisis post hoc de subgrupo participantes con TFG < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Un 33,6% de pacientes son DM

<sup>3</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable).

<sup>4</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)

#### 4.1.4. IECA + ARA II

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

**Bibliography:** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ. Chronic Kidney Disease Stages 1–3: Screening, Monitoring, and Treatment. Comparative Effectiveness Review No. 37. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC075-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ACE inhibitor+ARB	ACE inhibitor or ARB	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Desenlace 1: Mortalidad total</b>												

1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	520/2943 (17.7%)	1033/5990 (17.2%)	RR 1.02 (0.93 to 1.13)	3 more per 1000 (from 12 fewer to 22 more)	MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 2: Mortalidad cardiovascular</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness <sup>4</sup>	very serious <sup>5</sup>	none	317/2943 (10.8%)	654/5990 (10.9%)	RR 0.99 (0.87 to 1.12)	1 fewer per 1000 (from 14 fewer to 12 more)	BAJA	CRITICA
<b>Desenlace 3: Enfermedad renal terminal</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness <sup>4</sup>	serious <sup>3</sup>	none	31/2943 (1.1%)	53/5990 (0.88%)	RR 1.19 (0.77 to 1.85)	2 more per 1000 (from 2 fewer to 8 more)	MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace 4: Duplicación creatinina sérica</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness <sup>4</sup>	serious <sup>3</sup>	none	86/2943 (2.9%)	140/5990 (2.3%)	RR 1.25 (0.96 to 1.63)	6 more per 1000 (from 1 fewer to 15 more)	MODERADA	IMPORTANT
<b>Efectos adversos severos (IECA+ ARA II vs ARA II)</b>												
<b>Bibliography:</b> Fried L, Emanuele N, Zhang J et al. Combined Angiotensin Inhibition in Diabetic Nephropathy. N Engl J Med 2013; 369 (20):1892 -1903 ( VA NEPHRON-D)												
<b>Desenlace 5: Fallo renal agudo</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious	none	130/724 (18%)	80/724 (11%)	HR 1.7 (1.3 to 2.2)	70 more per 1000 (from 31 to 117 more)	ALTA	CRITICAL
<b>Desenlace 6: Hiperpotasemia severa (K &gt; 6 meq/L o que requiriera ingreso , visita a Urgencias o diálisis)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious	none	72/724 (9.9%)	32/724 (4.4)	HR 2.8 (1.8 to 4.3)	75 more per 1000 (from 34 to 132)	ALTA	IMPORTANT

<sup>1</sup> ONTARGET. ECA de calidad. Análisis post-hoc de 8.933 pacientes con TFG ≤60/1.73m<sup>2</sup> o albuminuria)

<sup>2</sup> No aplicable

<sup>3</sup> El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

<sup>4</sup> 49% de pacientes con DM, 77% HTA; enfermedad CV: 70%. En el análisis post hoc: 62.9% de participantes tenían una TFG <60ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 29.5 % microalbuminuria aislada y 7.6% macroalbuminuria aislada

<sup>5</sup> El IC cruza ambos umbrales de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable y/o daño apreciable)





## 2. Resumen de la evidencia.

Los datos provienen de una revisión sistemática<sup>2</sup> de 2012 de la AHRQ para la US Preventive Services Task Force que evalúa entre otros aspectos, el tratamiento de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) estadios 1-3. La búsqueda se realiza hasta noviembre de 2011 y se revisan 110 ECAs, incluyendo tanto la nefropatía diabética como no diabética. Para la comparación IECA vs placebo se hacen análisis por subgrupos según si es nefropatía diabética o no y también en función del grado de proteinuria.

En la búsqueda realizada se encuentran otras dos RS:

Hirst 2012<sup>3</sup> (búsqueda hasta agosto de 2010), estudia el impacto de los inhibidores de el sistema renina angiotensina (IECA- 36 estudios o ARA II-13 estudios ) en la excreción urinaria de albúmina en pacientes con DM tipo 1 (21 estudios) y DM tipo 2 ( 28 estudios) con y sin nefropatía diabética. Incluye 49 ECAs ; no se informa sobre la evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

Maione 2011<sup>4</sup>, con búsqueda hasta abril 2009, incluye 85 ensayos que usan IECA (52 estudios), ARA II (9 estudios) o terapia combinada de los mismos (12 estudios), en pacientes con micro- o macroalbuminuria y uno o más FRCV (diabetes, HTA, dislipemia, tabaquismo, obesidad visceral o historia familiar de enfermedad cardiovascular) con una proporción >70% de pacientes con DM o HTA.

### 4.2.1. IECA

#### IECA vs placebo o no tratamiento

##### a. Resultados en el subgrupo de pacientes con nefropatía diabética:

Los IECA no disminuyeron la mortalidad total o cardiovascular, ni otro tipo de eventos cardiovasculares (IAM, hospitalización por IC, ACV). *Evidencia de calidad baja*.

Considerando los desenlaces renales:

- No hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad renal terminal (*Evidencia de calidad moderada*) ni en la duplicación de la creatinina sérica (*Evidencia de calidad baja*).
- Los IECA fueron superiores en la variable combinada de resultados renales (muerte, diálisis o trasplante renal): RR 0.53 (0.33-0.86). *Evidencia de calidad baja*
- Los IECA redujeron la progresión de micro a macroalbuminuria: RR 0.48 (0.27-0.85). *Evidencia de calidad baja*

Los resultados son consistentes con el análisis del subgrupo de diabéticos de la revisión sistemática de Maione<sup>4</sup> a excepción de la variable duplicación de creatinina sérica en la que los IECA fueron superiores a placebo. En la RS de Hirst<sup>3</sup> también los inhibidores del sistema renina –angiotensina (IECA o ARA II) disminuyeron frente a placebo ( y otros comparadores activos) la progresión de micro a macroalbuminuria en los pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 ; no hubo diferencias significativas en mortalidad.

##### b. Análisis de subgrupos según grado de proteinuria basal

- En los pacientes con microalbuminuria los IECA redujeron la **mortalidad** frente a placebo: **RR 0.79 (0.66-0.96)**. Los resultados se derivan fundamentalmente del estudio HOPE (58% de los pacientes con microalbuminuria eran diabéticos) que incluía pacientes con enfermedad cardiovascular o diabéticos de alto riesgo y donde el 97% de las muertes estaba en el subgrupo de microalbuminuria. *Evidencia de calidad moderada*

La RS de Maione<sup>4</sup> no encuentra diferencias en mortalidad en función del grado de proteinuria.

- En los pacientes con macroalbuminuria (la mayoría de participantes con DM y HTA) los IECA disminuyen el riesgo de **enfermedad renal terminal: RR 0.60 (0.43-0.83)**. *Evidencia de calidad moderada*

El resultado es consistente con la RS de Maione<sup>4</sup>.

### **IECA vs ARA II**

No se encuentran diferencias en mortalidad total o cardiovascular ni en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares ni en abandonos por efectos adversos (*Evidencia de calidad baja*).

No hay información para eventos renales.

La RS de Maione<sup>4</sup> tampoco encuentra diferencias en ninguna de las variables estudiadas.

### **IECA vs CA**

No se encuentran diferencias en mortalidad ni en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares o renales (riesgo de enfermedad renal terminal), *Evidencia de calidad de la evidencia muy baja*.

### **IECA vs BB**

No se encuentran diferencias en mortalidad ni en ninguna de las variables de resultado cardiovasculares o renales (riesgo de enfermedad renal terminal), *Evidencia de calidad baja muy baja*.

### **IECA vs diuréticos**

El análisis se basa en el ensayo ALLHAT (análisis post hoc). No se dan diferencias en las variables de mortalidad, ictus y enfermedad renal terminal, pero el riesgo de insuficiencia cardiaca es mayor para los IECA RR 1.26 (1.05-1.5). *Evidencia de calidad baja o muy baja*.

## **4.2.2. ARA II**

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

La evidencia procede fundamentalmente de pacientes diabéticos con HTA y macroalbuminuria, salvo el ensayo TRANSCEND (41% DM).

En comparación con placebo/no tratamiento, los ARA II no disminuyeron la mortalidad total, el IAM (*Evidencia de calidad moderada*) o la mortalidad cardiovascular (*Evidencia de calidad baja*), pero sí la hospitalización por IC (RR 0.71 IC 0.55-0.91). *Evidencia de calidad moderada*.

Considerando los desenlaces renales:

Los ARA II disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (variable crítica), RR 0,77 (0.66-0.90); de duplicación de creatinina sérica, RR 0.78 (0.68-0.9) y de progresión de micro a macroalbuminuria, RR 0.42 (0.33-0.52). *Evidencia de calidad alta*.

Estos datos son consistentes parcialmente con la RS de Maione 2011<sup>4</sup>, en la que los ARA II vs placebo no disminuyen la mortalidad por todas las causas ni los eventos cardiovasculares fatales, pero sí los no fatales: RR 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 progresión de micro a macroalbuminuria).

### **ARA II vs CA**

- No se dan diferencias en mortalidad total o eventos cardiovasculares (ictus, variable combinada). *Evidencia de calidad muy baja*.

Considerando los outcomes renales:

- Los ARA II no disminuyen el riesgo de enfermedad renal terminal (variable crítica). RR: 0,77 (0.59-1.01), *Evidencia de calidad baja*
- Los ARA II disminuyen el riesgo de duplicación de creatinina sérica. RR: 0.67 (0.53-0.84). *Evidencia de calidad moderada*
- Los ARA II no disminuyen el riesgo de progresión de micro a macroalbuminuria. *Evidencia de calidad muy baja*

### 4.2.3. CALCIOANTAGONISTAS ( CA)

#### CA vs placebo

Los datos proceden principalmente de pacientes diabéticos hipertensos con albuminuria.

- No se encuentran diferencias en mortalidad total o cardiovascular (*Evidencia de calidad baja*) ni en ACV u hospitalización por IC (*Evidencia de calidad moderada*)
- Los CA fueron superiores a placebo en la reducción de IAM no fatal. RR: 0.58 (0.37-0.92). *Evidencia de calidad moderada*
- No hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad renal terminal ni resto de desenlaces renales (duplicación creatinina, progresión de micro a macroalbuminuria o variable renal combinada). *Evidencia de calidad baja*

#### CA vs BB

No se dan diferencias en mortalidad ni en enfermedad renal terminal. *Evidencia de calidad muy baja*.

#### CA vs diuréticos

Los datos provienen de un análisis post-hoc del ALLHAT. No hay datos para mortalidad.

No se dan diferencias significativas en otras variables cardiovasculares o renales. *Evidencia de calidad baja*

### 4.2.4. IECA + ARA II

#### IECA+ARA II vs IECA o ARA II en monoterapia

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 o mortalidad cardiovascular. *Evidencia de calidad moderada*
- No se observan diferencias en las variables renales: Enfermedad renal terminal (*Evidencia de calidad moderada*) o duplicación de creatinina sérica (*Evidencia de calidad moderada*), sin embargo los RR de éstas últimas son desfavorables a la combinación. RR 1.19 (0.77-1.84) y RR 1.25 (0.96-1.63), respectivamente.

En cuanto a los **efectos adversos**, en la rama de terapia combinada :

- Se da un aumento significativo del índice de abandono por efectos adversos . RR: 1.17 (1.10-1.25)
- El riesgo de efectos adversos específicos es también significativamente mayor :  
*Fallo renal*: RR 1.95 (1.09-3.49);  
*Hiperpotasemia* : RR 1.65 (1.4-1.95)  
*Hipotensión*: RR 1.66 (1.29-2.12)  
*Síncope*: RR 2.44 (0.75-8)  
*Tos*: RR 1.72 (1.34-2.20)

Estos hallazgos son consistentes con la RS de Makani 2013<sup>5</sup> que evalúa la eficacia y seguridad de la doble inhibición del SRA ( IECA + ARA II, IECA + Aliskiren o ARA II + Aliskiren) frente a monoterapia ( IECA o ARA II o Aliskiren) en pacientes con trastornos diversos, incluyendo: HTA, diabetes, microalbuminuria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o infarto de miocardio ( ver **Pregunta 21**-Terapia combinada farmacológica en HTA)

Posteriormente, el ECA NEPHRON-D<sup>6</sup> confirma los datos de incremento de riesgo de efectos adversos severos asociados a la terapia combinada de IECA +ARA II. El estudio evalúa la seguridad y eficacia del tratamiento con ARA II (losartán)+IECA (lisinopril) en comparación con ARA II en monoterapia para retrasar la progresión de la nefropatía diabética con proteinuria. Incluye 1648 pacientes con DM tipo 2, una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) entre 30-89.9 ml/min por 1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal y una ratio albúmina-creatinina en orina ≥300mg/g. El estudio se detuvo antes de tiempo por razones de seguridad.

En cuanto a los efectos adversos observados, la asociación de IECA con ARA II produjo frente a ARA II en monoterapia:

- Incremento del riesgo de fallo renal agudo: HR 1.7 (1.3-2.2). *Evidencia de calidad alta*
- Incremento de riesgo de hiperpotasemia severa ( $K^+ > 6 \text{ meq/L}$  o que requiriera ingreso, visita a Urgencias o diálisis): HR 2.8 (1.8-4.3). *Evidencia de calidad alta*

En relación a la eficacia; no hubo diferencias significativas en la variable principal del estudio (variable combinada de reducción de la TFG, progresión a enfermedad renal terminal o muerte) entre ambas ramas de tratamiento. La terapia combinada presentó un tendencia hacia el beneficio en la variable en la secundaria (variable combinada de reducción de la TFG o progresión a enfermedad renal terminal), que se redujo con el tiempo. No hubo beneficio en mortalidad o eventos cardiovasculares

### 5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

**Pregunta N° 27 : ¿ CUAL ES LA PAUTA DE TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO EN EL PACIENTE CON NEFROPATIA DIABETICA?**

*Población: HTA-NEFROPATIA DIABETICA*  
*Intervención: Anti HTA*  
*Comparación: Placebo/otros antiHTA*  
*Perspectiva: Clínica*

Criterios. Calidad: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia?																																																																																																																																																																																																		
Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																																																																																																																																																																															
<b>CALIDAD</b>	<table border="1"> <tr> <td><b>C-1</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-2</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-3</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-4</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-5</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-6</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-7</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-8</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-9</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-10</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>C-11*</b></td> <td></td> </tr> </table>	<b>C-1</b>		<b>C-2</b>		<b>C-3</b>		<b>C-4</b>		<b>C-5</b>		<b>C-6</b>		<b>C-7</b>		<b>C-8</b>		<b>C-9</b>		<b>C-10</b>		<b>C-11*</b>		<table border="1"> <tr> <td><i>Desenlaces críticos/importantes:</i></td> <td>C-1</td> <td>C-2</td> <td>C-3</td> <td>C-4</td> <td>C-5</td> <td>C-6</td> <td>C-7</td> <td>C-8</td> <td>C-9</td> <td>C-10</td> <td>C-11</td> </tr> <tr> <td>1.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td colspan="12"><i>Subgrupo microalbuminuria</i></td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>6.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td colspan="12"><i>Subgrupo macroalbuminuria</i></td> </tr> <tr> <td>7.</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>8. Variable combinada renal</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>9. Progresión de micro a macroalbuminuria</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>10. Abandono por efectos adversos</td> <td colspan="11"></td> </tr> <tr> <td>11. Efectos adversos severos</td> <td colspan="11"></td> </tr> </table> <p><i>A: alta, Mo: moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</i></p>	<i>Desenlaces críticos/importantes:</i>	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	1.												<i>Subgrupo microalbuminuria</i>												2.												3.												4.												5.												6.												<i>Subgrupo macroalbuminuria</i>												7.												8. Variable combinada renal												9. Progresión de micro a macroalbuminuria												10. Abandono por efectos adversos												11. Efectos adversos severos												<p>C-1: IECA vs placebo                      C-2: IECA vs ARA II                      C-3: IECA vs CA                      C-4: IECA vs BB                      C-5: IECA vs diuréticos                      C-6: ARA II vs placebo                      C-7: ARA II vs CA                      C-8: CA vs placebo                      C-9: CA vs BB                      C-10: CA vs diurético                      C-11: IECA+ARAII vs IECA o ARA II</p>	
	<b>C-1</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-2</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-3</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-4</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-5</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-6</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-7</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-8</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-9</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-10</b>																																																																																																																																																																																																	
	<b>C-11*</b>																																																																																																																																																																																																	
<i>Desenlaces críticos/importantes:</i>	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11																																																																																																																																																																																							
1.																																																																																																																																																																																																		
<i>Subgrupo microalbuminuria</i>																																																																																																																																																																																																		
2.																																																																																																																																																																																																		
3.																																																																																																																																																																																																		
4.																																																																																																																																																																																																		
5.																																																																																																																																																																																																		
6.																																																																																																																																																																																																		
<i>Subgrupo macroalbuminuria</i>																																																																																																																																																																																																		
7.																																																																																																																																																																																																		
8. Variable combinada renal																																																																																																																																																																																																		
9. Progresión de micro a macroalbuminuria																																																																																																																																																																																																		
10. Abandono por efectos adversos																																																																																																																																																																																																		
11. Efectos adversos severos																																																																																																																																																																																																		

Criterios. Beneficios y riesgos: ¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?						
Juicio	Detalles del juicio				Evidencia disponible	Información adicional
<b>B E N E F I C I O S Y R I E S G O S</b>	<b>C-1</b>					
	<b>C-2</b>					
	<b>C-3</b>					
	<b>C-4</b>					
	<b>C-5</b>					
	<b>C-6</b>					
	<b>C-7</b>					
	<b>C-8</b>					
	<b>C-9</b>					
	<b>C-10</b>					
	<b>C-11</b>					
		<p><b>Desenlaces críticos:</b> C-1 C-2 C-3 C-4 C-5 C-6 C-7 C-8 C-9 C-10 C-11</p> <p>1. Subgrupo microalbuminuria</p> <p>2.</p> <p>3.</p> <p>4.</p> <p>5.</p> <p>6. Subgrupo macroalbuminuria</p> <p>7.</p> <p>8. Variable combinada renal</p> <p>9. Progresión de micro a macroalbuminuria</p> <p>10. Abandono efectos adversos</p> <p>11. Efectos adversos severos</p> <p><i>* <b>B &gt;&gt; R</b>: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes; <b>B&gt;R</b>: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes; <b>B=R</b>: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados; <b>B&lt;R</b>: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios <b>B&lt;&lt;R</b>: Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</i></p> <p><i>** <b>B-I/M</b>: Beneficio importante/Modesto; <b>P-B</b>: Poco beneficio; <b>SE</b>: Sin efecto; <b>P-R</b>: Pocos riesgos/ inconv; <b>R</b>: Riesgos/incon importantes/Modestos</i></p>				<p>C-1: IECA vs placebo                      C-2: IECA vs ARA II                      C-3: IECA vs CA                      C-4: IECA vs BB                      C-5: IECA vs diuréticos                      C-6: ARA II vs placebo                      C-7: ARA II vs CA                      C-8: CA vs placebo                      C-9: CA vs BB                      C-10: CA vs diurético                      C-11: IECA+ARAII vs IECA o ARA II</p>

	<b>Criterios</b>	<b>Juicio</b>	<b>Detalles del juicio</b>	<b>Evidencia disponible</b>	<b>Información adicional</b>	
<b>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</b>	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes  Opiniones probablemente similares	De acuerdo  De acuerdo		El tratamiento antihipertensivo es un tratamiento con efectos adversos poco graves en general y bien aceptado por los pacientes.
<b>RECURSOS</b>	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?		Los costes de la intervención son bajos  Los beneficios son importantes	De acuerdo  De acuerdo		En general, se considera que el coste de los antihipertensivos es bajo en relación a los costes ocasionados por los eventos evitados. Sin embargo, existen diferencias que pueden ser importantes en el coste entre los distintos medicamentos.



<b>Balace de las consecuencias</b>	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-1 IECA vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-2 IECA vs ARA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-3 IECA vs CA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-4 IECA vs BB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-5 IECA vs diur tiaz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-6 ARA II vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-7 ARA II vs CA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-8 CA vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-8 CA vs BB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-9 CA vs diur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-10 IECA+ARA II vs IECA o ARA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Recomendación	<i>No se recomienda la opción</i>	<i>Se sugiere no considerar la opción</i>	<i>Se sugiere considerar la opción</i>	<i>Se recomienda la opción</i>
C-1 IECA vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-2 IECA vs ARA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-3 IECA vs CA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-4 IECA vs BB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-5 IECA vs diur tiaz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-6 ARA II vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-7 ARA II vs CA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-8 CA vs placebo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-9 CA vs BB*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-10 CA vs diurético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C-11 IECA+ARA II vs IECA o ARA II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Redacción de la recomendación:**

**Se recomienda el tratamiento con IECA a los pacientes hipertensos con nefropatía diabética. En caso de intolerancia al IECA se recomienda utilizar un ARA II.**

**Se recomienda no utilizar la combinación de IECA + ARA II o Aliskiren + IECA o ARA II**

**Razonamiento/Justificación de la recomendación:**

Existe evidencia de calidad moderada de que los IECA en comparación con placebo disminuyen la incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía, pero la evidencia proviene de ensayos clínicos realizados en pacientes con proteinuria, en su mayoría diabéticos e hipertensos.

Existe evidencia de calidad alta de que los ARA II comparados con placebo disminuyen la incidencia de enfermedad renal terminal y el riesgo de duplicación de creatinina sérica en pacientes con nefropatía; la evidencia procede fundamentalmente de pacientes diabéticos con macroalbuminuria.

Tanto los IECA como los ARA II disminuyen frente a placebo el riesgo de progresión de micro a 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 frente a placebo o ARA II (calidad de la evidencia baja), en mortalidad y eventos cardiovasculares, pero hay evidencia de calidad moderada de que los IECA comparados con placebo, disminuyen la mortalidad en pacientes diabéticos de alto riesgo con microalbuminuria.

Tampoco se encuentran diferencias en mortalidad o IAM entre ARA II frente a placebo ,pero sí en la disminución de hospitalización por IC , a favor de los ARA II ( calidad de la evidencia moderada)

La evidencia es insuficiente para determinar si otros grupos de antihipertensivos son eficaces frente a placebo para disminuir el riesgo de sufrir eventos renales. Los CA fueron superiores a placebo en la reducción de IAM no fatal ( calidad de la evidencia moderada)

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).

Por otro lado, en términos generales, los fármacos antihipertensivos tienen pocos efectos adversos graves y son bien aceptados por los pacientes y se considera que el coste de los mismos, incluyendo la monitorización de efectos adversos, es bajo en relación a los costes por los eventos evitados. No obstante, existen diferencias que pueden ser importantes en el coste entre los diferentes medicamentos.

En cuanto a la doble inhibición del SRA ; la combinación de los IECA y ARA II aumenta la incidencia de efectos adversos severos así como la combinación de cualquiera de ellos con Aliskiren ( ver pregunta 21).

---

**Consideraciones para la implementación:** Considerar los costes de los distintos tratamientos

---

**Factibilidad:** Es factible en nuestro medio

---

**Evaluación y prioridades de investigación:** Comparaciones directas entre distintos grupos de fármacos y según niveles de proteinuria y grado de insuficiencia renal

---

## Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Pubmed u Ovid)	<p>1 exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ (38376)                  2 ((angio\$ or ACE\$) adj3 inhibit\$.tw. (57938)                  3 exp Calcium Channel Blockers/ (69701)                  4 (calcium\$ adj2 (block\$ or antag\$ or inhibit\$)).tw. (34182)                  5 exp Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/ (12059)                  6 (angio\$ adj2 (block\$ or antag\$)).tw. (9423)                  7 (ARB or sartan\$).tw. (2553)                  8 exp diuretics/ or exp indapamide/ (66811)                  9 (diuretic\$ or indapamide\$).tw. (29172)                  10 exp adrenergic alpha-antagonists/ or exp adrenergic beta-antagonists/ (110320)                  11 ((alpha\$ or beta\$) adj2 (antag\$ or block\$)).tw. (63106)                  12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (343425)                  13 exp Blood Pressure/ (238521)                  14 ((systolic\$ or blood\$) adj2 pres\$).tw. (219710)                  15 exp Hypertension/ (200080)                  16 hyperten\$.tw. (283484)                  17 13 or 14 or 15 or 16 (568878)                  18 exp Diabetes Mellitus/ (291811)                  19 exp Diabetes Complications/ (97265)                  20 diab\$.tw. (353374)                  21 18 or 19 or 20 (403432)                  22 12 and 17 and 21 (8529)                  23 limit 22 to yr="2009 - 2012" (1660)                  24 limit 23 to "reviews (maximizes specificity)" (52)                  25 limit 24 to updatrange="mesz(20121112144631-20121112144631]" (0)                  26 remove duplicates from 25 (0)                  27 exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/ (38376)                  28 ((angio\$ or ACE\$) adj3 inhibit\$.tw. (57938)                  29 exp Calcium Channel Blockers/ (69701)                  30 (calcium\$ adj2 (block\$ or antag\$ or inhibit\$)).tw. (34182)                  31 exp Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/ (12059)                  32 (angio\$ adj2 (block\$ or antag\$)).tw. (9423)                  33 (ARB or sartan\$).tw. (2553)                  34 exp diuretics/ or exp indapamide/ (66811)                  35 (diuretic\$ or indapamide\$).tw. (29172)                  36 exp adrenergic alpha-antagonists/ or exp adrenergic beta-antagonists/ (110320)                  37 ((alpha\$ or beta\$) adj2 (antag\$ or block\$)).tw. (63106)                  38 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 (343425)                  39 exp Blood Pressure/ (238521)                  40 ((systolic\$ or blood\$) adj2 pres\$).tw. (219710)                  41 exp Hypertension/ (200080)                  42 hyperten\$.tw. (283484)                  43 39 or 40 or 41 or 42 (568878)                  44 exp Diabetes Mellitus/ (291811)                  45 exp Diabetes Complications/ (97265)                  46 diab\$.tw. (353374)                  47 44 or 45 or 46 (403432)                  48 38 and 43 and 47 (8529)                  49 limit 48 to yr="2009 - 2012" (1660)                  50 limit 49 to "reviews (maximizes specificity)" (52)</p>	2008 – diciembre 2013

<p>Embase (Ovid)</p>	<p>2 ((angio\$ or ACE\$) adj3 inhibit\$.tw. (75018)                  3 exp Calcium Channel Blockers/ (171635)                  4 (calcium\$ adj2 (block\$ or antag\$ or inhibit\$)).tw. (43170)                  5 exp Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers/ (4475)                  6 (angio\$ adj2 (block\$ or antag\$)).tw. (12848)                  7 (ARB or sartan\$.tw. (4767)                  8 exp diuretics/ or exp indapamide/ (255115)                  9 (diuretic\$ or indapamide\$.tw. (37446)                  10 exp adrenergic alpha-antagonists/ or exp adrenergic beta-antagonists/                  (286162)                  11 ((alpha\$ or beta\$) adj2 (antag\$ or block\$)).tw. (81307)                  12 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (717077)                  13 exp Blood Pressure/ (342593)                  14 ((systolic\$ or blood\$) adj2 pres\$.tw. (278930)                  15 exp Hypertension/ (420202)                  16 hyperten\$.tw. (376394)                  17 13 or 14 or 15 or 16 (821042)                  18 exp Diabetes Mellitus/ (512911)                  19 exp Diabetes Complications/ (512911)                  20 diab\$.tw. (485039)                  21 18 or 19 or 20 (602198)                  22 12 and 17 and 21 (27412)                  23 limit 22 to yr="2009 - 2012" (9127)                  24 limit 23 to "reviews (maximizes specificity)" (127)</p>	<p>2008- diciembre 2013</p>
<p>Cochrane (Willey)</p>	<p>2 (calcium\$ adj2 (block\$ or antag\$ or inhibit\$)).tw. (549)                  3 (angio\$ adj2 (block\$ or antag\$)).tw. (346)                  4 (ARB or sartan\$.tw. (88)                  5 (diuretic\$ or indapamide\$.tw. (562)                  6 ((alpha\$ or beta\$) adj2 (antag\$ or block\$)).tw. (965)                  7 ((systolic\$ or blood\$) adj2 pres\$.tw. (2486)                  8 hyperten\$.tw. (2715)                  9 diab\$.tw. (3578)                  10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (1894)                  11 8 and 9 and 10 (326)                  12 limit 11 to yr="2012" [Limit not valid in DARE; records were retained]                  (102)</p>	<p>- 2013</p>
<p>Evidence Updates</p>	<p>Blood pressure and chronic kidney disease                  Blood pressure and chronic kidney disease                  Hypertension and chronic kidney disease                  Hypertension and chronic kidney disease                  [ All disciplines                  [ Treatment                  [ Adults, Geriatrics</p>	<p>2008-2013</p>

## Anexo II. ForestPlot.

No aplicable

## Anexo III. Costes

No aplicable

## Anexo IV. Evaluación: EvidenceUpdates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Fink HA, 2012	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

## Anexo V. Bibliografía.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;2:337–414.
2. 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.
3. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, 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.* Apr 2012;81(7):674-683.
4. 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.
5. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013-01-28 11:38:21 2013;346.
6. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* Nov 14 2013;369(20):1892-1903.