

El enalapril también retarda la progresión de nefropatía en diabéticos normotensos y normoalbuminúricos

Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. Ravid M, Levi Z, Bar-Dayan Y et al. *Ann Intern Med* 1998;128:982-88

Objetivo

Evaluar el efecto del tratamiento prolongado con enalapril en la función renal y la albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT 2).

Diseño

Estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo. Seguimiento a seis años.

Lugar

Ocho centros ambulatorios coordinados por el departamento de medicina de un hospital universitario, Israel.

Pacientes

Se incluyeron 156 pacientes con diagnóstico de DBT 2 luego de los 40 años con tensión arterial y albuminuria normales. La tensión arterial media promedio era <107 mmHg y la excreción de albúmina <30 mg/24hs.

Intervención

Enalapril, 10 mg/día vs. placebo.

Medición de resultados principales

Albuminuria de 24 hs, clearance de creatinina, tensión arterial, y hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Fuente de financiamiento: Beca de Investigación Yehudit y Avi Tyomkin. Israel

Resultados principales

Variable	Grupo Enalapril	Grupo Placebo	p	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Albuminuria inicial (SD) mg/d	11.6 (7)	10.8 (8)	NS		
Albuminuria a los 6 años (SD)	15.8 (8)	26.5 (10)	0.001		
Desarrollo de microalbuminuria a los 6 años	6.5%	19%	0.04	12.5% (2-23%)	8 (4-50)

El tratamiento con enalapril redujo la albuminuria de 24 hs. de 11.6 +/- 7 mg/d al inicio a 9.7 +/- 6 mg/d a los dos años. Luego la albuminuria aumentó gradualmente hasta llegar a 15.8 +/- 8 mg/d a los seis años. En el grupo placebo la albuminuria aumentó de 10.8 +/- 8 a 26.5 +/- 10 mg/d a los seis años. La HbA1c se redujo modestamente en ambos grupos, y en ambos grupos se mantuvo la normotensión. La declinación anual promedio del clearance de creatinina fue de 0.04 ml/s en el grupo placebo y de 0.025 en el grupo enalapril (p significativa luego del cuarto año).

Conclusiones

El enalapril atenúa la declinación de la función renal y reduce el grado de albuminuria en pacientes con DBT 2 normotensos y normoalbuminúricos.

COMENTARIO

La microalbuminuria es un precoz marcador de nefropatía en los pacientes diabéticos. Es un predictor independiente de progresión de nefropatía, así como de morbilidad cardiovascular¹.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) han demostrado retardar la progresión de nefropatía en pacientes diabéticos con microalbuminuria inicial, ya sean normo o hipertensos²⁻⁵. La limitación más seria de este trabajo es la imposibilidad de realizar un análisis por intención de tratar* ya que no tuvieron un seguimiento completo de los pacientes que abandonaron el estudio (de todos modos, estos fueron 38 pacientes de los 194 randomizados originalmente, con características similares a los que finalizaron el estudio y distribuidos en ambos grupos de manera similar). El aporte de este estudio es contestar la siguiente pregunta: ¿Son eficaces los IECA en pacientes con DBT2 normotensos y normoalbuminúricos? La respuesta de este estudio es afirmativa: el enalapril retarda la progresión de microalbuminuria comparado con el placebo. La siguiente pregunta es: ¿cuál es la magnitud del efecto? Para evaluar esto hay que ver las cosas en su justa medida. Este estudio toma como punto final un resultado intermedio* (microalbuminuria). A pesar de que la microalbuminuria puede evolucionar a largo plazo (más de diez años

en promedio) a insuficiencia renal, este resultado final* no es evaluado en el trabajo (para ello serían necesarios más pacientes o más años de seguimiento). Teniendo esto en cuenta, hacen falta tratar a 8 pacientes con DBT2 normotensos, normoalbuminúricos por un período de seis años para prevenir que uno desarrolle microalbuminuria, pero no podemos inferir directamente su efecto en el desarrollo de insuficiencia renal. Este efecto es modesto si se lo compara al tratamiento con IECA en pacientes con microalbuminuria o nefropatía declarada⁵⁻⁷.

Es importante destacar también que el grupo enalapril tuvo una tensión arterial menor que el placebo, y no se puede saber con certeza cuál es el mecanismo de protección (si es el enalapril por sí mismo o si es por el hecho de bajar la tensión arterial).

En conclusión, este estudio muestra un beneficio modesto y estadísticamente significativo de los IECA en la protección de nefropatía en DBT2 normotensos y normoalbuminúricos y con un similar control glucémico (HbA1C similares en ambos grupos). Son necesarios estudios a más largo plazo para observar si este efecto persiste y retarda la nefropatía manifiesta. Hasta ese momento, la indicación de IECA en estos diabéticos de bajo riesgo debe ser individualizada.

*Ver Glosario

Dr. Federico Augustovski

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

1. Dinneen SF, Gerstein H. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-18
2. Björck S, Mulec H, Johnsen SA y cols. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339-43
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, y cols. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62
4. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J y cols. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;303:81-7
5. Warrle M, Chatellier G, Leblanc H y cols. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1988;297:1092-5
6. Liebowitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, y cols. Renal protective effect of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994;45:S150-5
7. Ravid M, Savin H, Jutrin I y cols. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:577-81