

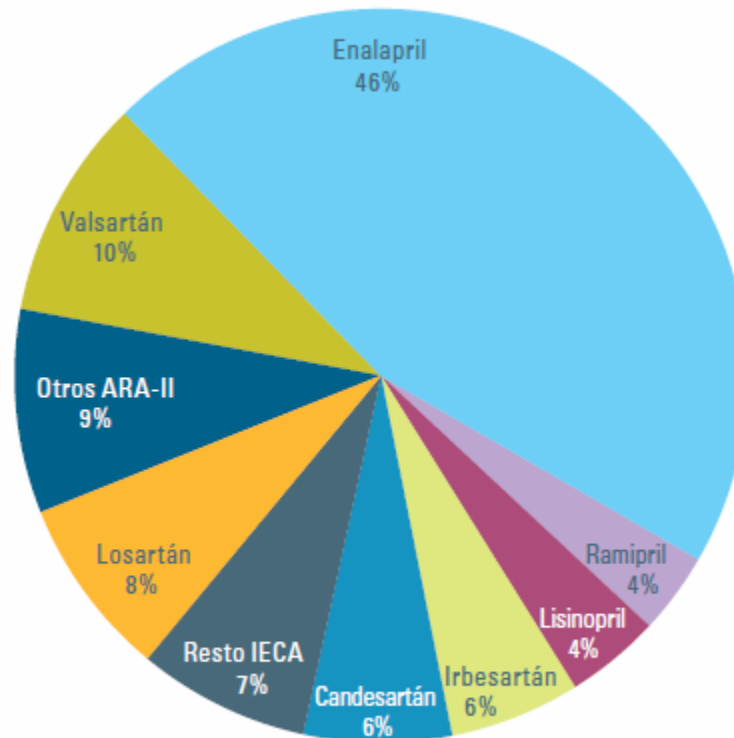
# BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA EN EL PACIENTE DIABETICO TIPO 2

**¿COMO / CON QUÉ?**

JF Gómez Cerezo

# Perfil uso fármacos bloqueadores SRAA 2009

Perfil de utilización por principio activo (% DDD)



**Figura 2:** Consumo de dosis diarias definidas (DDD) de IECA y ARA-II por principio activo (monofármaco y asociaciones) en 2009. Fuente: farm@drid.

# Nefroprotección en el bloqueo del SRAA

ARA - II

LIFE CHARM  
VALUE

TRENDY

LIFE - Diabetes

INNOVATION  
MARVAAL  
IRMA  
DETAIL

Diverse

IDNT  
RENAAL  
ONTARGET  
TRANSCEND



Prediabetes  
Síndrome  
Metabólico

DM tipo2  
HTA

Disfunción  
endotelial

Micro-  
albuminuria

Albuminuria

Engrosamiento  
láminas mesangiales

IRC



ALLHAT  
CAPPP HOPE

TRENDY

BENEDICT  
ADVANCE

DETAIL  
MICRO HOPE

Diverse

ONTARGET

IECA

0 - 25 años

# ¿Cual es el lugar en terapéutica de los ARA II ?

A pesar de las nuevas evidencias aparecidas en los últimos años, ningún ensayo clínico o metaanálisis ha demostrado que haya diferencias de eficacia entre los ARA-II y los IECA en términos de beneficio para la salud.

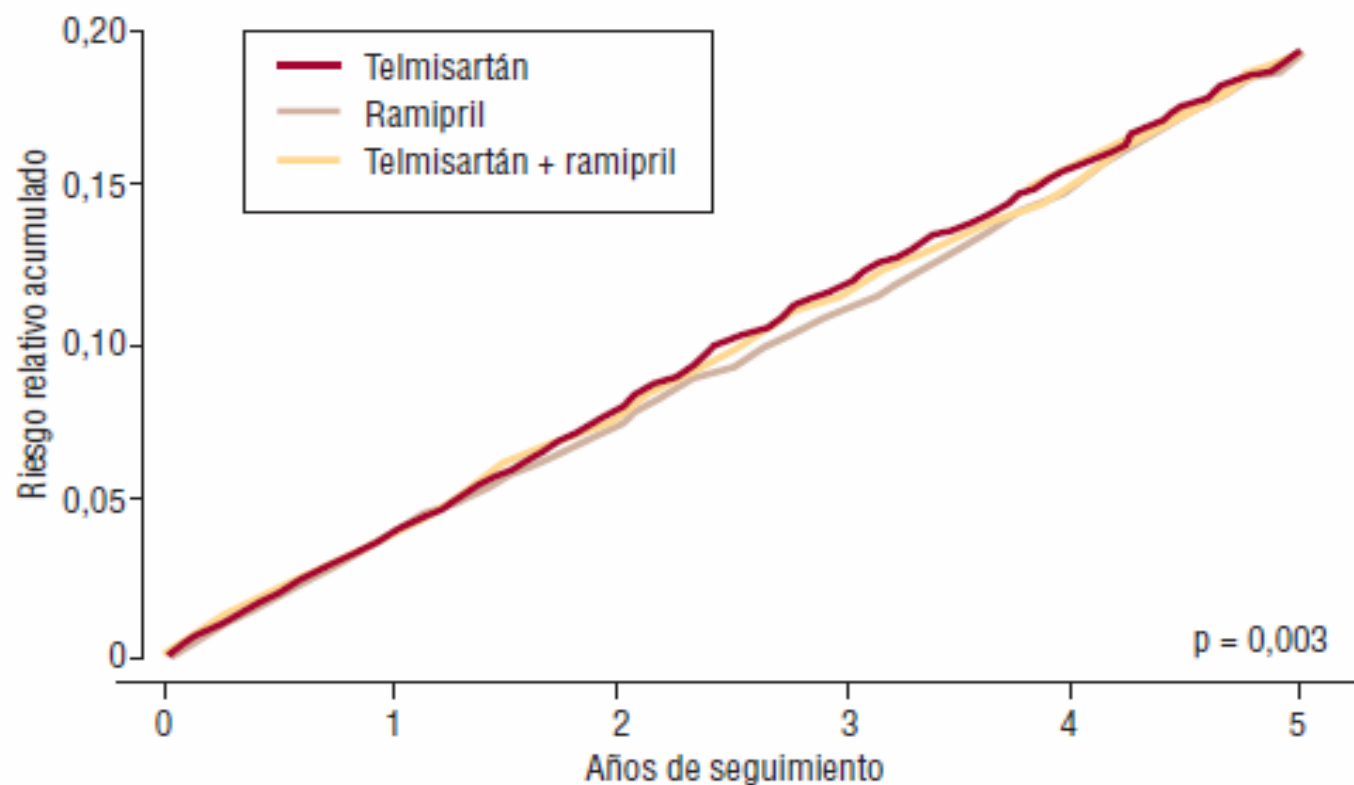
Si además consideramos que las evidencias científicas que sustentan las distintas indicaciones de estos fármacos son más sólidas con IECA y que actualmente el coste de los ARA-II es mayor, los IECA continúan siendo de elección en la mayoría de las situaciones clínicas que recomienden la utilización de un antagonista del sistema renina-angiotensina. Por tanto los ARA-II sólo deberían utilizarse:

- Como alternativa de tratamiento a los IECA en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca que no los puedan tolerar por tos.
- En pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos con macroalbuminuria e insuficiencia renal en los cuales podría utilizarse tanto ARA-II como IECA dependiendo del riesgo cardiovascular del paciente.

# ¿Cuál es su papel en la nefropatía diabética?

En nefropatía diabética se deben utilizar fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II).

- En pacientes con microalbuminuria, los ARA-II tienen una eficacia similar a los IECA en prevención de la progresión de la nefropatía. Por tanto, en estos pacientes los IECA serían los fármacos de elección.
- En pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos, con macroalbuminuria y con insuficiencia renal, a falta de estudios con IECA, estaría indicada la utilización de ARA-II para reducir el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, siendo los IECA la alternativa.



Número de pacientes  
en riesgo

Telmisartán	8.542	8.177	7.778	7.420	7.051	1.687
Ramipril	8.576	8.214	7.832	7.472	7.093	1.703
Telmisartán + ramipril	8.502	8.133	7.738	7.375	7.022	1.718

# El estudio ONTARGET

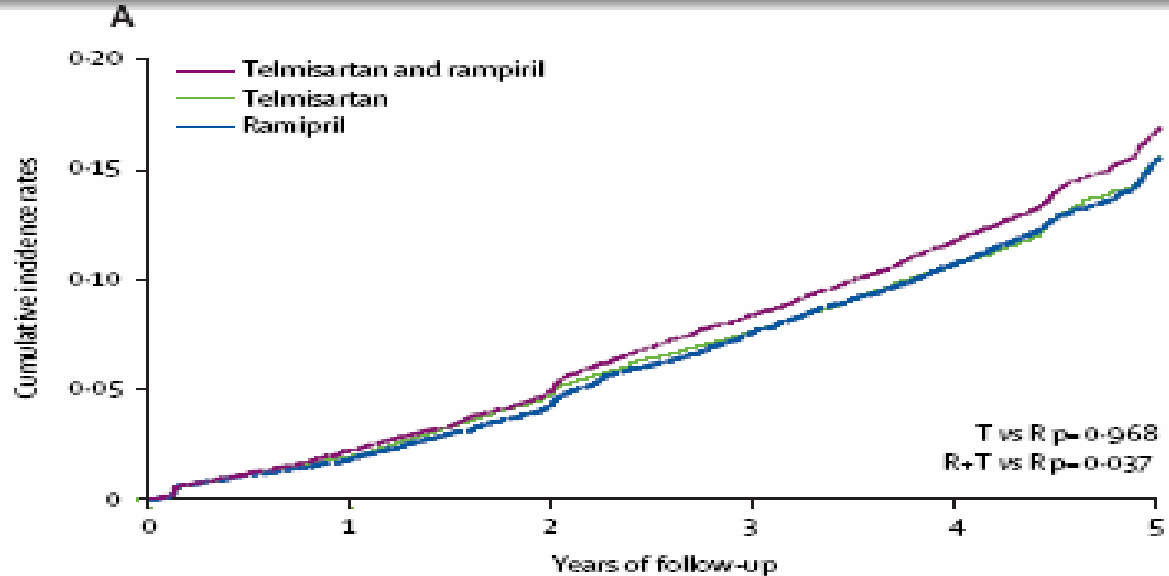
- **Telmisartán es tan efectivo como el ramipril en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular.**
- **Combinar telmisartán y ramipril no parece ofrecer ningún beneficio adicional.**

# ONTARGET

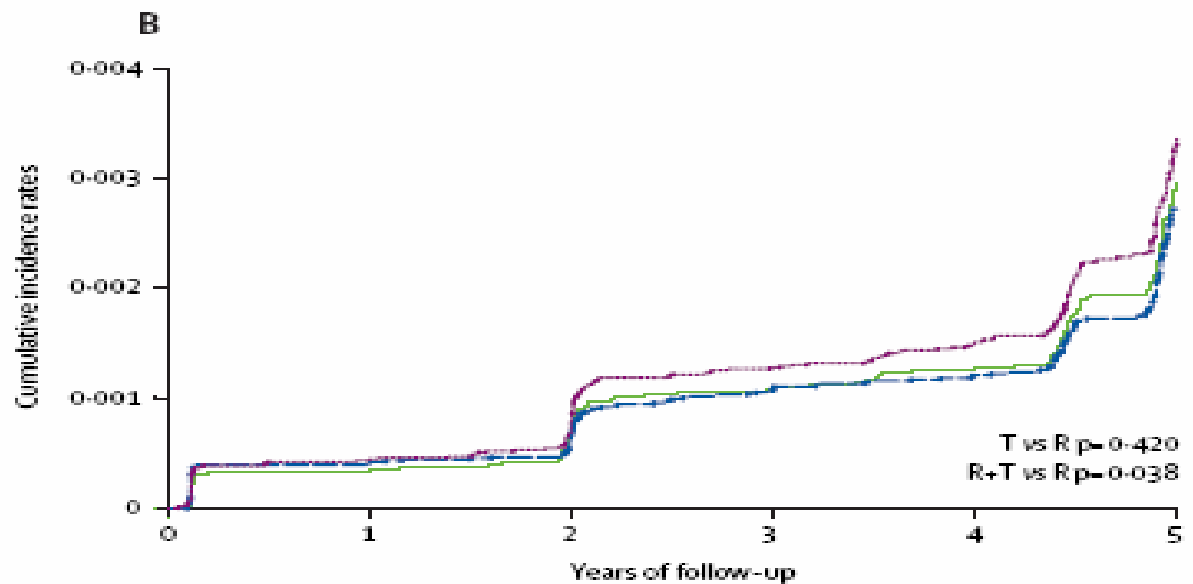
[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 372 August 16, 2008

- *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*



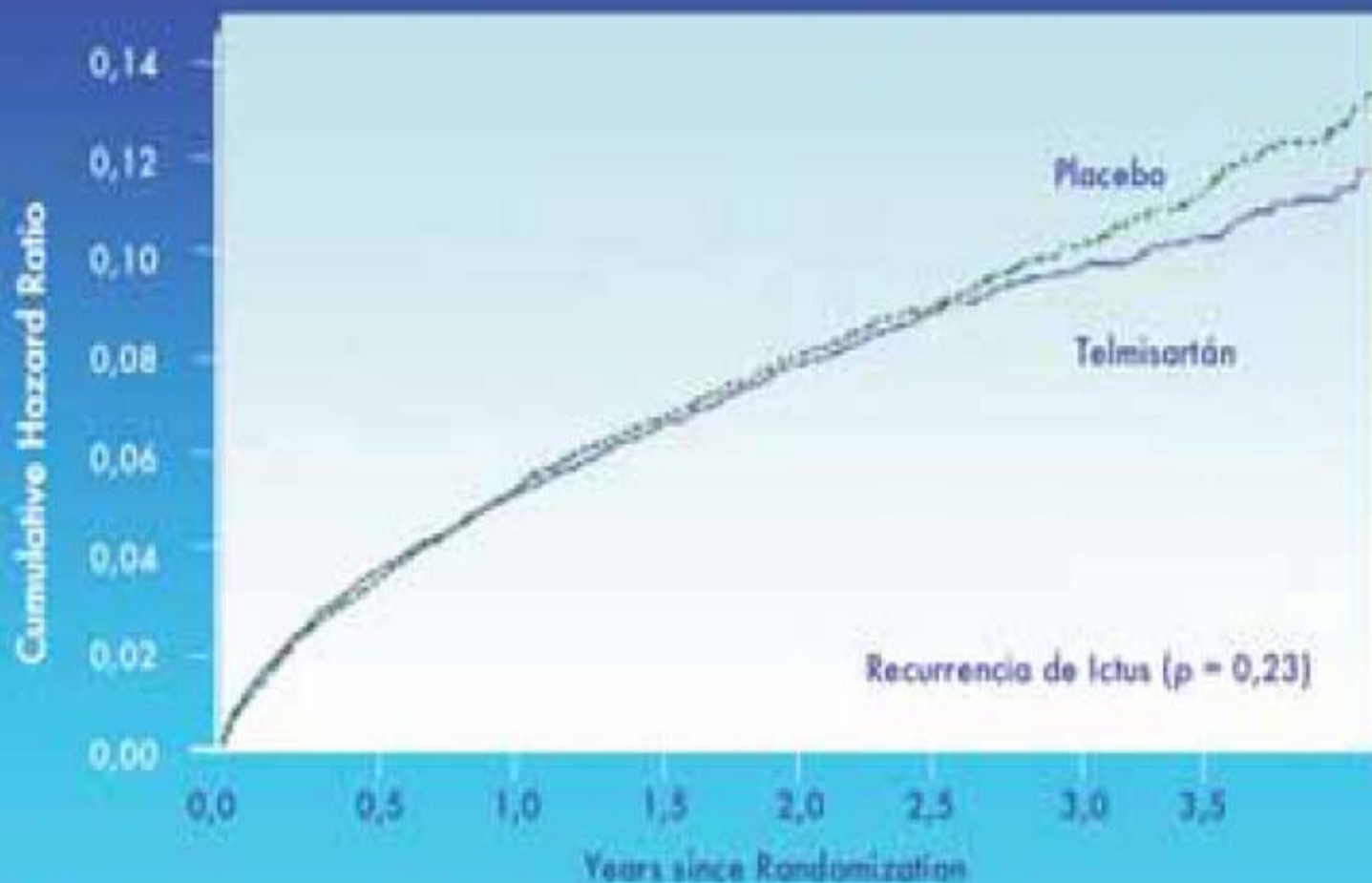


Number at risk	0	1	2	3	4	5
Telmisartan	8542	8362	8123	7895	7643	4996
Ramipril	8576	8406	8194	7933	7670	4968
Telmisartan and ramipril	8502	8301	8074	7797	7526	4850



Number at risk	0	1	2	3	4	5
Telmisartan	8542	8362	8123	7895	7643	4996
Ramipril	8576	8406	8194	7933	7670	4968
Telmisartan and ramipril	8502	8301	8074	7797	7526	4850

# Telmisartán en la prevención de la recurrencia de ictus y eventos cardiovasculares. Estudio PROFESS, NEJM 2008



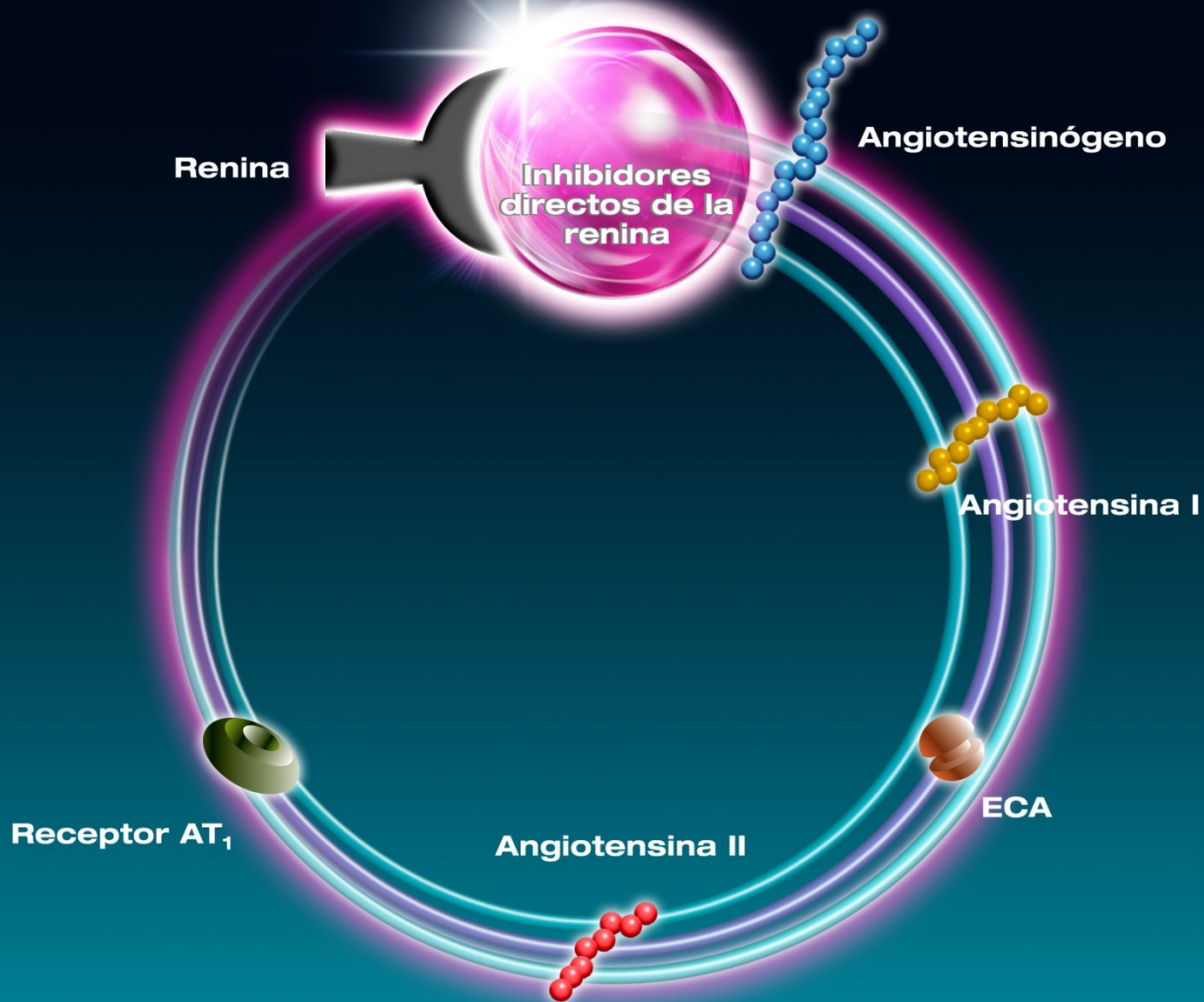
No at Risk								
Telmisartán	10.146	9.667	9.400	9.135	6.947	4.457	2.337	1.052
Romipril	10.186	9.725	9.402	9.148	6.957	4.404	2.326	1.045

# LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.....

- **The Canadian Hypertension Education Program 'Do not use ACEI and ARB in combination'.**
- **European Society of Cardiology en las guías para el tratamiento de la ICC considera como opción viable el uso conjunto de ACEI/ARB**

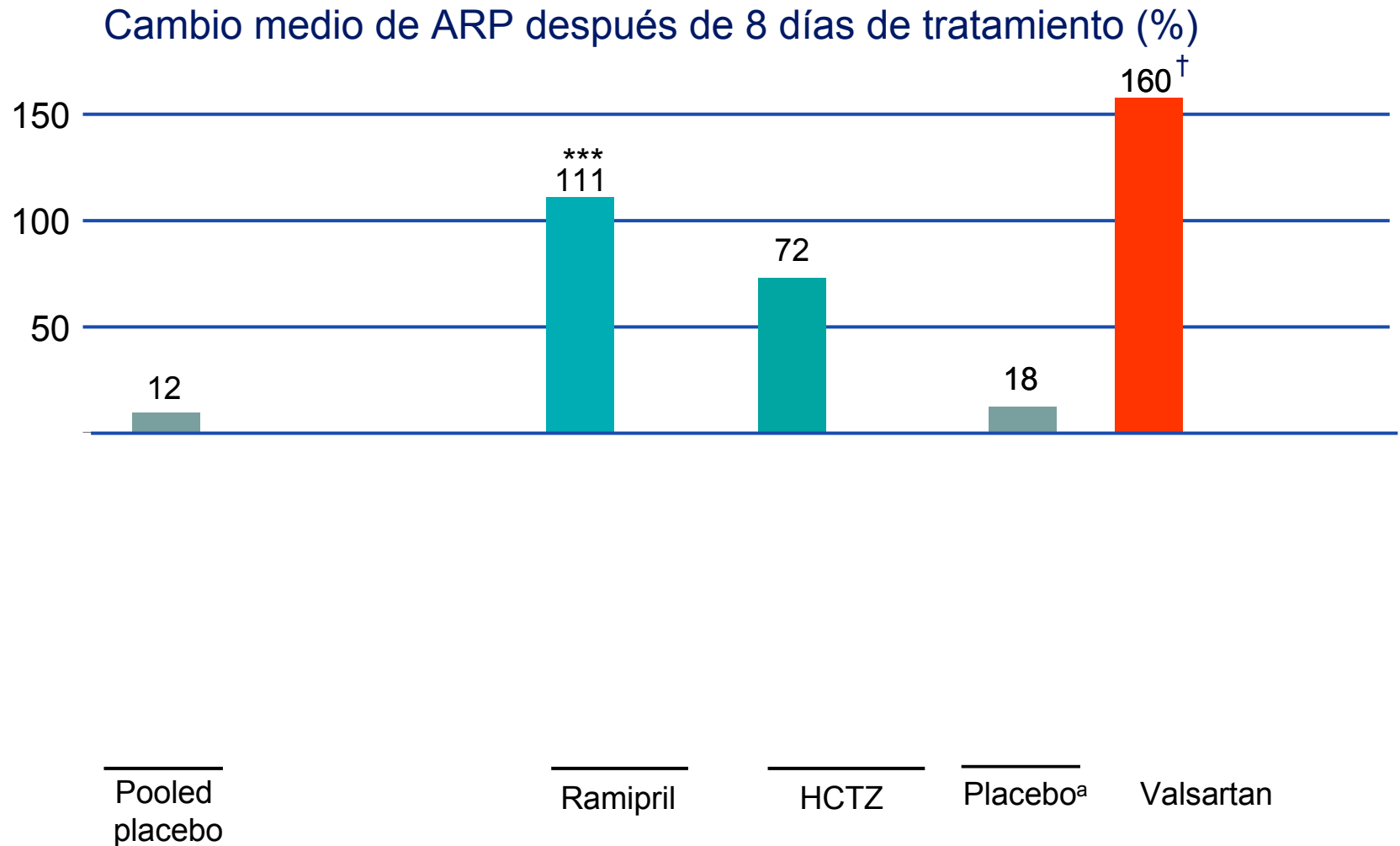
# EL FUTURO.....

- **Eficacia y seguridad de la combinación ACEI/ARB versus monoterapia en pacientes con proteinuria está siendo evaluada en los ensayos **LIRICO y VA NEPHRON-D****



**Aliskiren**

# Efecto de los fármacos antihipertensivos sobre el SRA



<sup>a</sup>Placebo from aliskiren/valsartan study

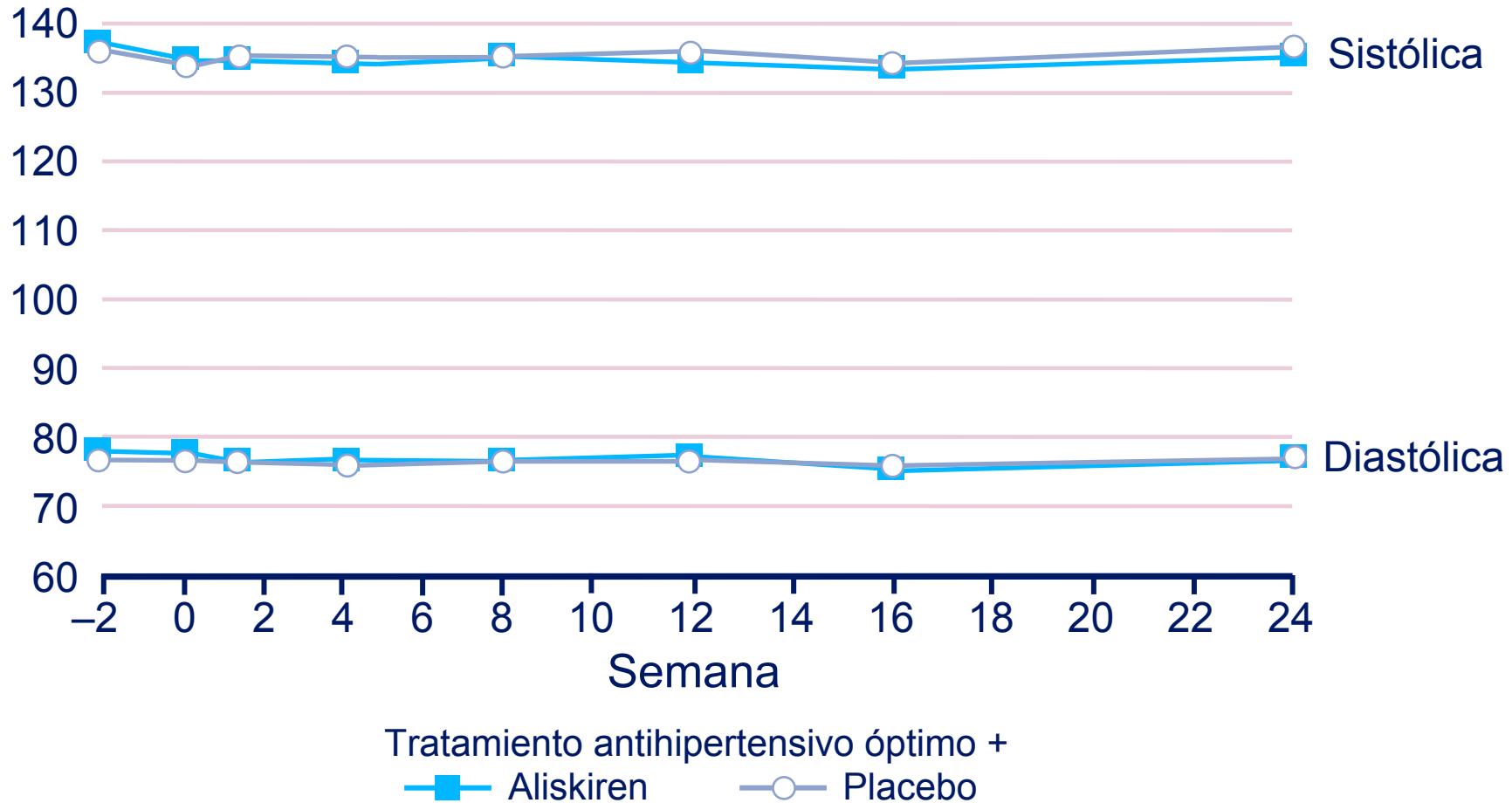
\*\*\*p<0.0001 vs pooled placebo; †p<0.001, ‡p<0.0001 vs placebo<sup>a</sup>

# AVOID

Aliskiren in the EVAluation of PrOteinuria In Diabetes

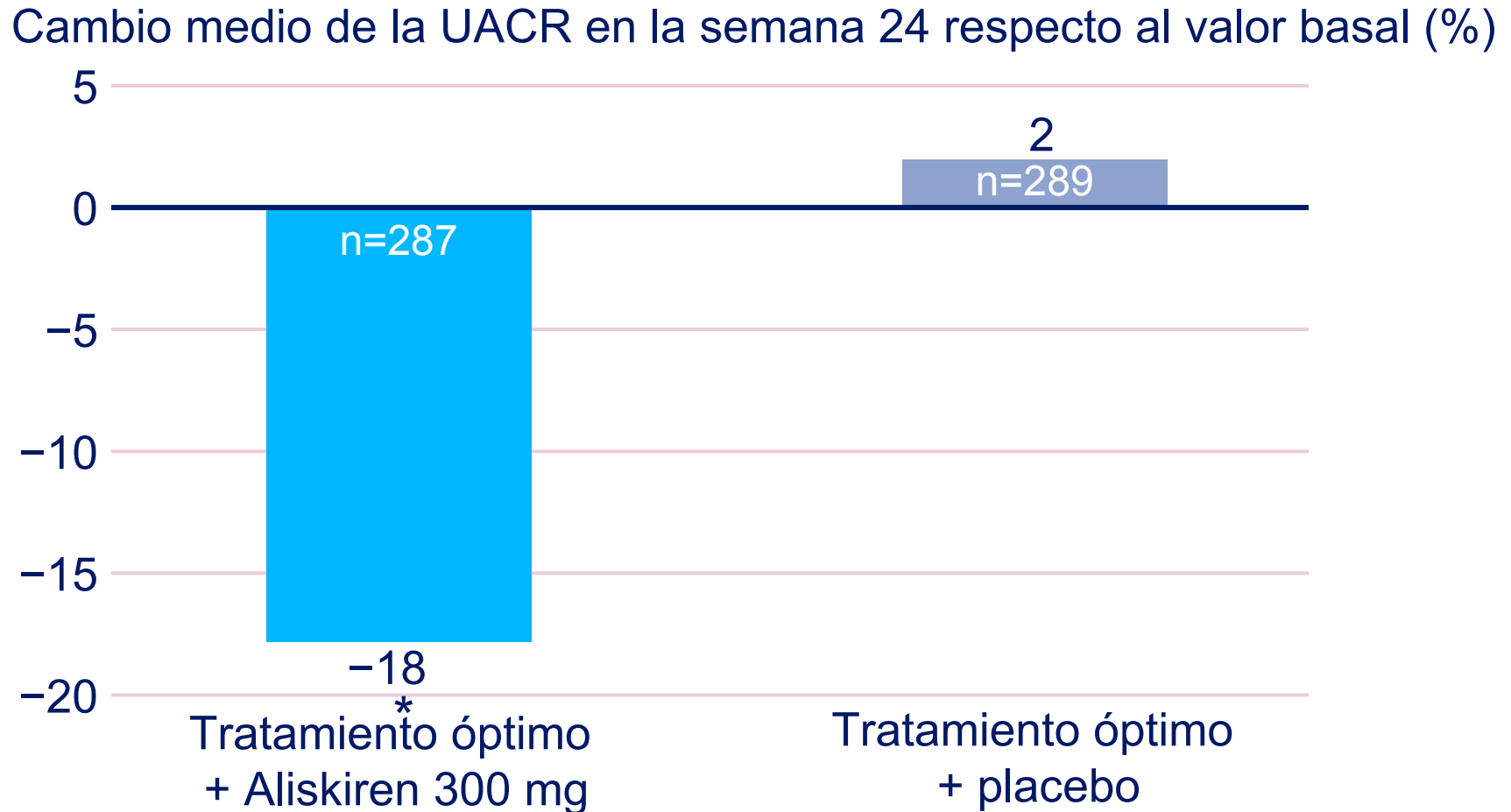
# No hubo diferencia de PA entre los dos grupos

PA media sedestación (mmHg)





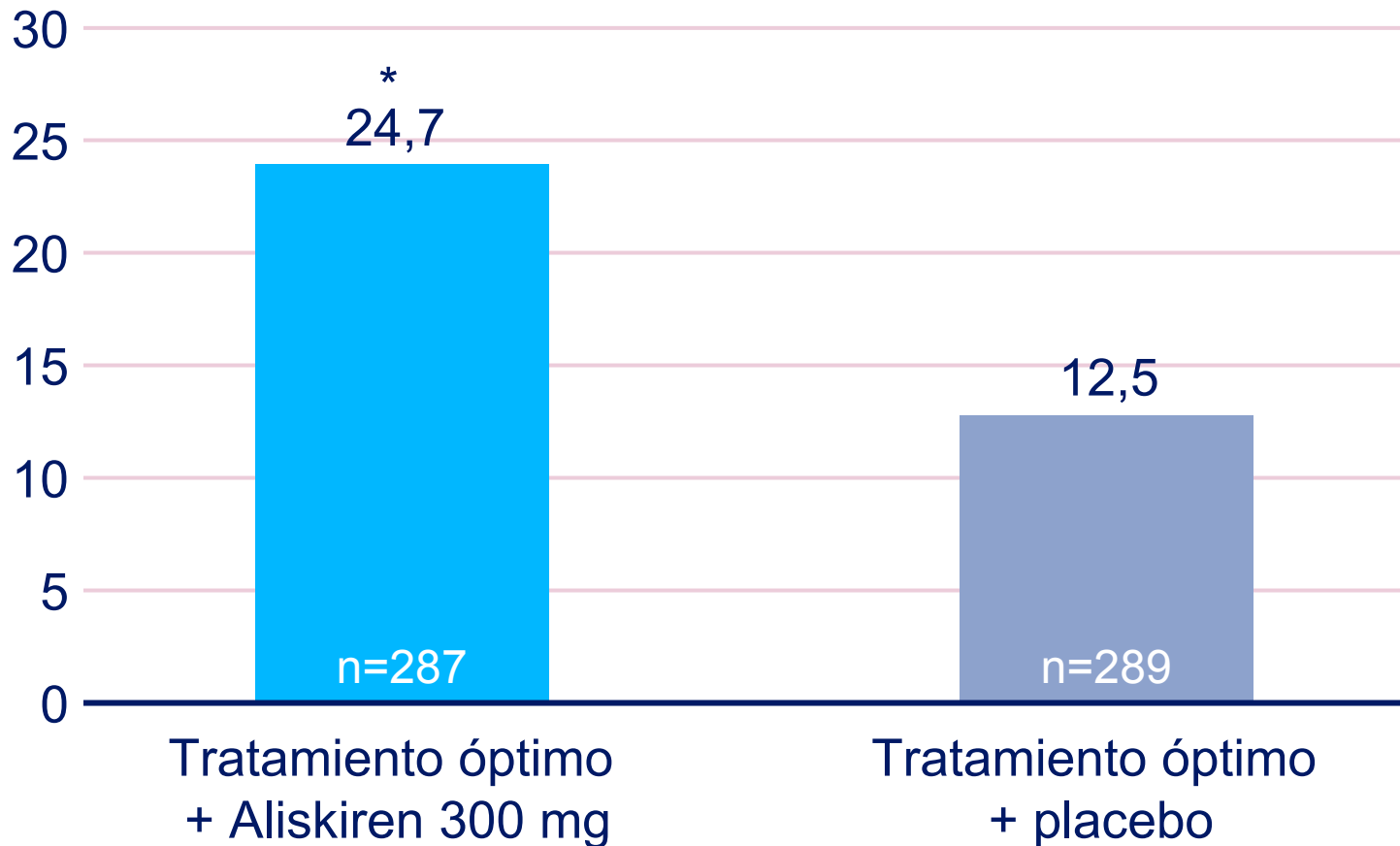
# Aliskiren reduce significativamente la proteinuria un 20% adicional



\*p=0,0009 vs placebo; los datos se presentan como cambio porcentual en la media geométrica; el valor basal era el de la Semana -2.

# Con aliskiren más pacientes logran reducciones de la UACR $\geq 50\%$

Pacientes con una reducción de la UACR  $\geq 50\%$  en la semana 24, respecto al valor basal (%)



\* $p=0,0002$  vs placebo

El valor basal era el de la Semana -2.

Parving *et al.* *NEJM* 2008

**Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). Eur J Heart Fail. 2010 Nov 30.**

- **EVALUAR ALISKIREN EN PACIENTES CON FE  $\leq 40\%$**
- **EL END POINT PRINCIPAL SERÁ: MUERTE CARDIOVASCULAR O INGRESO POR ICC**

- ***Antagonistas de la ALDOSTERONA***

dihidropiridínicos). Estudios recientes han confirmado la mejoría en el control de pacientes con HTA resistente mediante la utilización de espironolactona a dosis bajas, o bien con eplerenona, cuando aquella no es bien tolerada. En la HTA refractaria, es

Original Article

# Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms

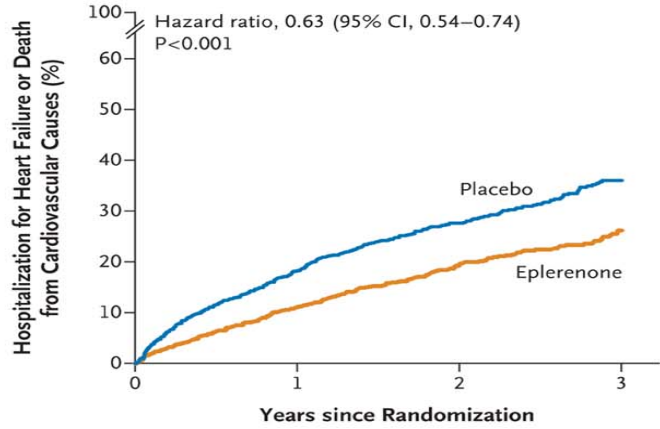
Faiez Zannad, M.D., for the **EMPHASIS-HF Study**  
**Group**

In this trial, 2737 patients with heart failure and LV systolic dysfunction were given eplerenone or placebo in addition to recommended therapy.

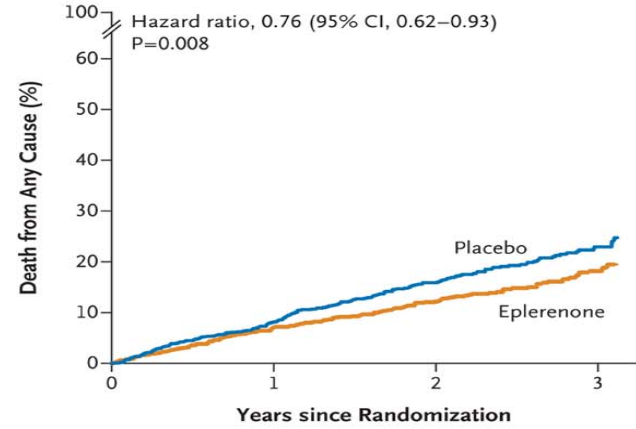
Eplerenone significantly reduced the risk of the primary outcome, a composite of death or hospitalization.

N Engl J Med  
Vol 364(1):11-21  
January 6, 2011

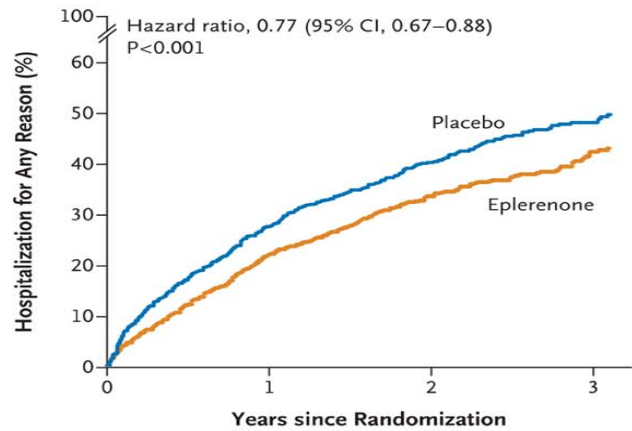


**A****No. at Risk**

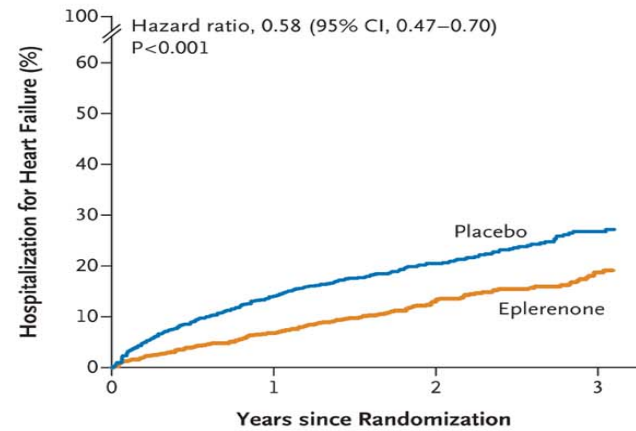
Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

**B****No. at Risk**

Placebo	1373	947	587	242
Eplerenone	1364	972	625	269

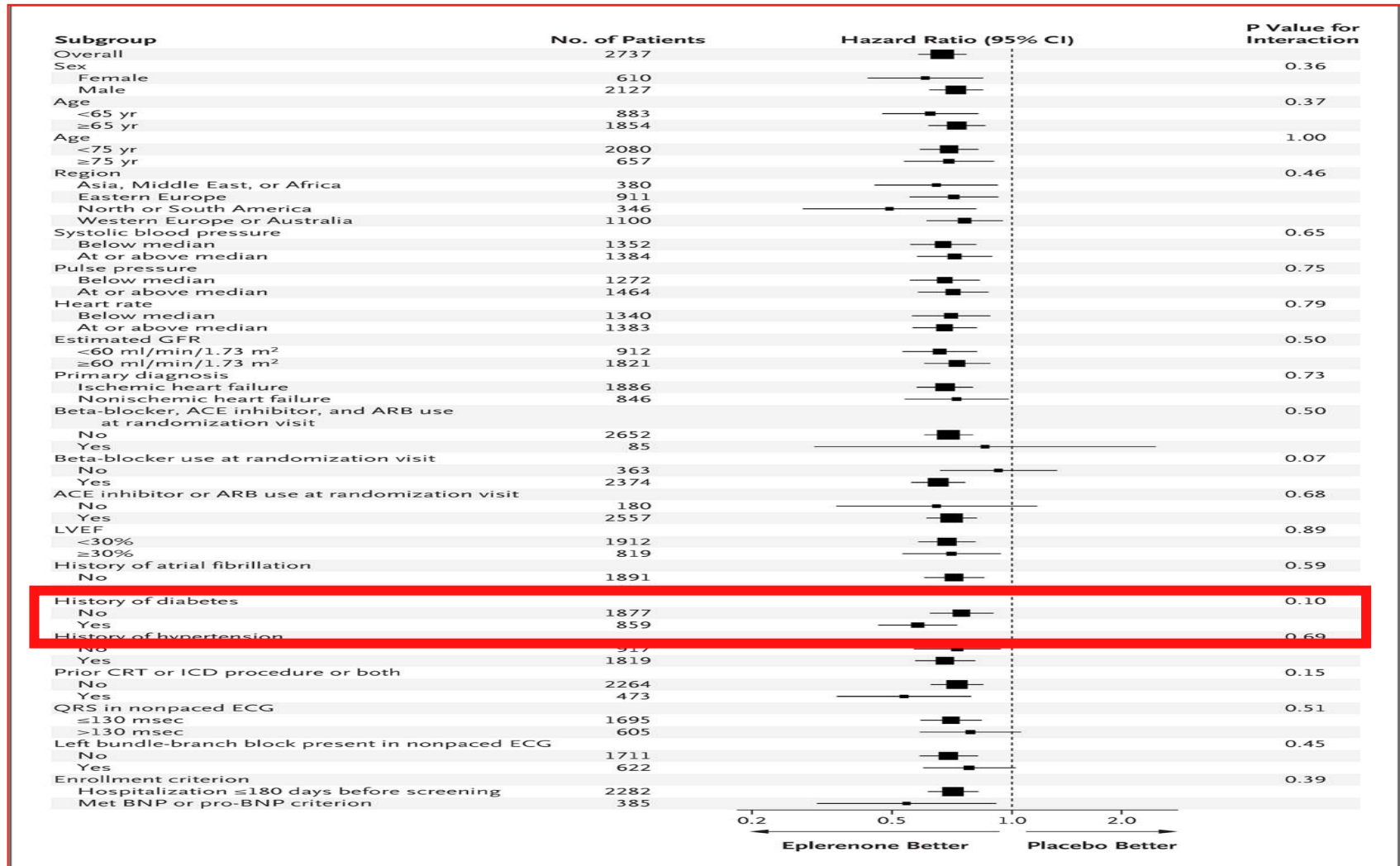
**C****No. at Risk**

Placebo	1373	742	403	146
Eplerenone	1364	795	451	179

**D****No. at Risk**

Placebo	1373	848	512	199
Eplerenone	1364	925	562	232

# Hazard Ratios for Hospitalization for Heart Failure or Death from Cardiovascular Causes (the Primary Outcome) with Eplerenone versus Placebo, According to Prespecified Subgroups.



Zannad F et al. N Engl J Med 2011;364:11-21



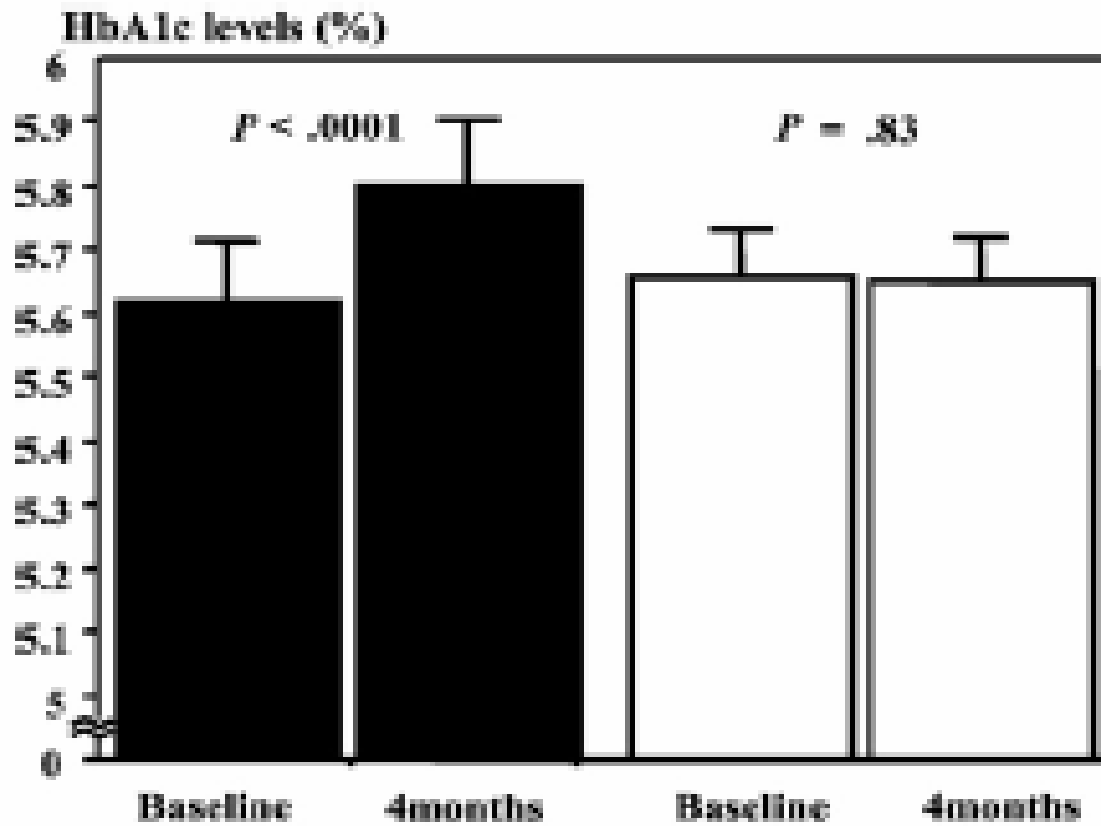
**Table 3. Selected Investigator-Reported Adverse Events and Those Leading to Permanent Withdrawal of the Study Drug, According to Study Group.\***

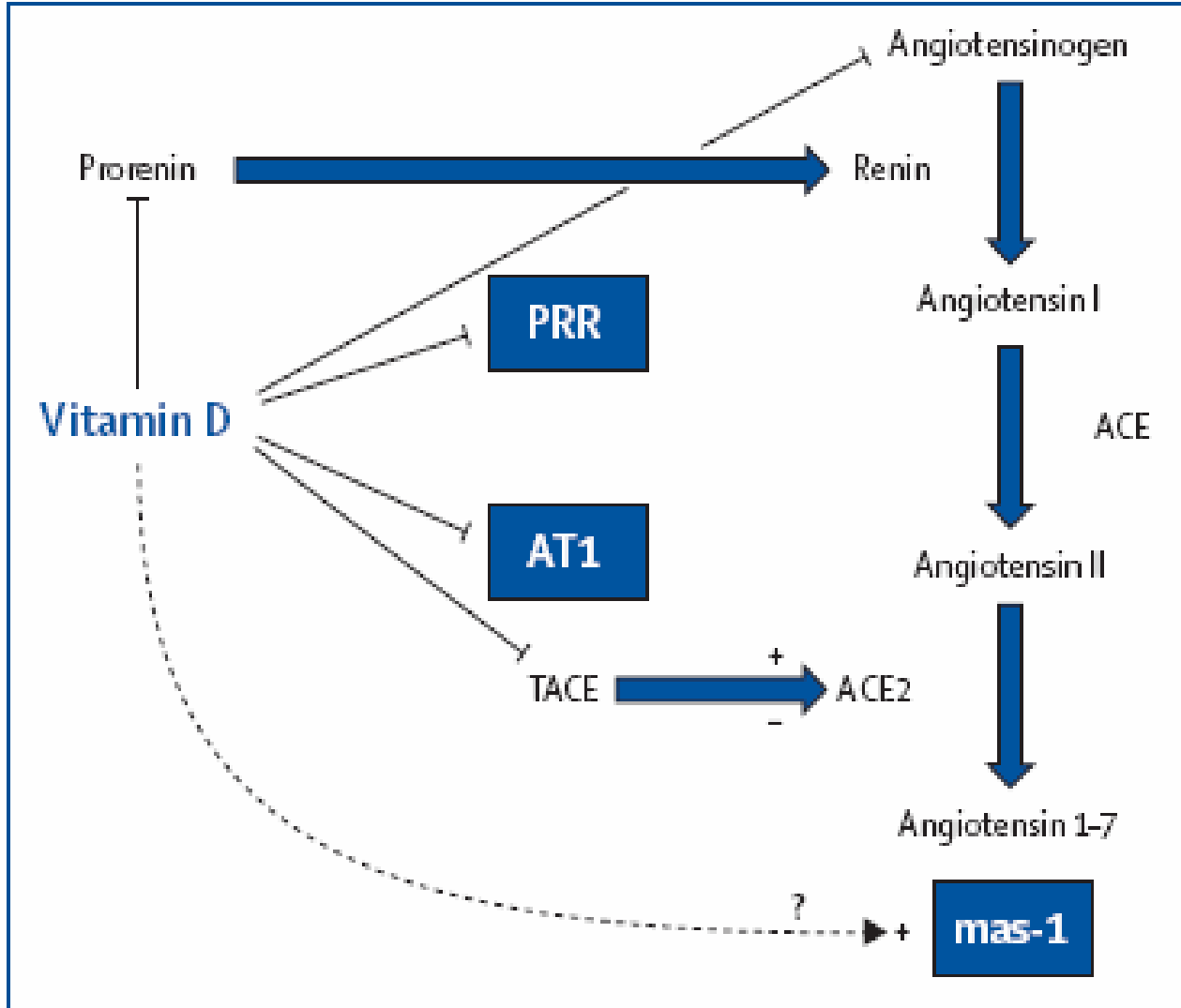
Event	Adverse Event			Adverse Event Leading to Study-Drug Withdrawal		
	Eplerenone (N=1360)	Placebo (N=1369)	P Value	Eplerenone (N=1360)	Placebo (N=1369)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>			<i>no. of patients (%)</i>		
All events	979 (72.0)	1007 (73.6)	0.37	188 (13.8)	222 (16.2)	0.09
Hyperkalemia	109 (8.0)	50 (3.7)	<0.001	15 (1.1)	12 (0.9)	0.57
Hypokalemia	16 (1.2)	30 (2.2)	0.05	0	3 (0.2)	0.25
Renal failure	38 (2.8)	41 (3.0)	0.82	4 (0.3)	6 (0.4)	0.75
Hypotension	46 (3.4)	37 (2.7)	0.32	0	3 (0.2)	0.25
Gynecomastia or other breast disorders	10 (0.7)	14 (1.0)	0.54	2 (0.1)	2 (0.1)	1.00

\* Patients who had received at least one dose of the study drug were included in the safety analysis. P values were calculated on the basis of the number of patients.

# Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in patients with chronic heart failure

Masayuki Yamaji, MD, Takayoshi Tsutamoto, MD, Chiho Kawahara, MD, Keizo Nishiyama, MD, Takashi Yamamoto, MD, Masanori Fujii, MD, and Minoru Horie, MD *Otsu, Japan*

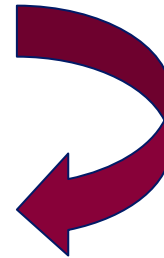




# AGONISTAS SELECTIVOS DE VITAMINA D

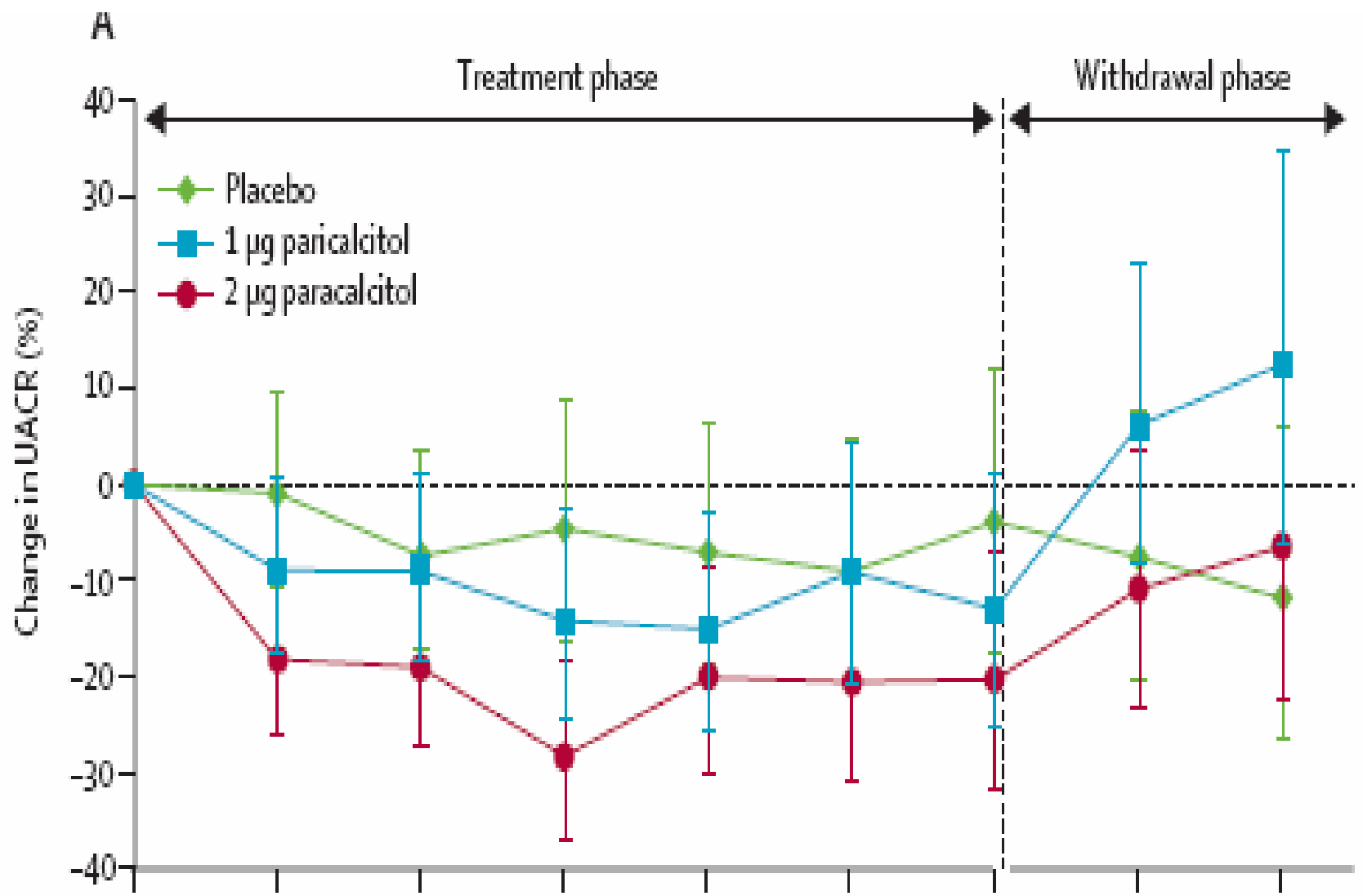
- El paricalcitol provoca descenso de los niveles de PTH sin modificar las cifras de fosfatemia, con lo que presenta un margen mayor de seguridad que el calcitriol

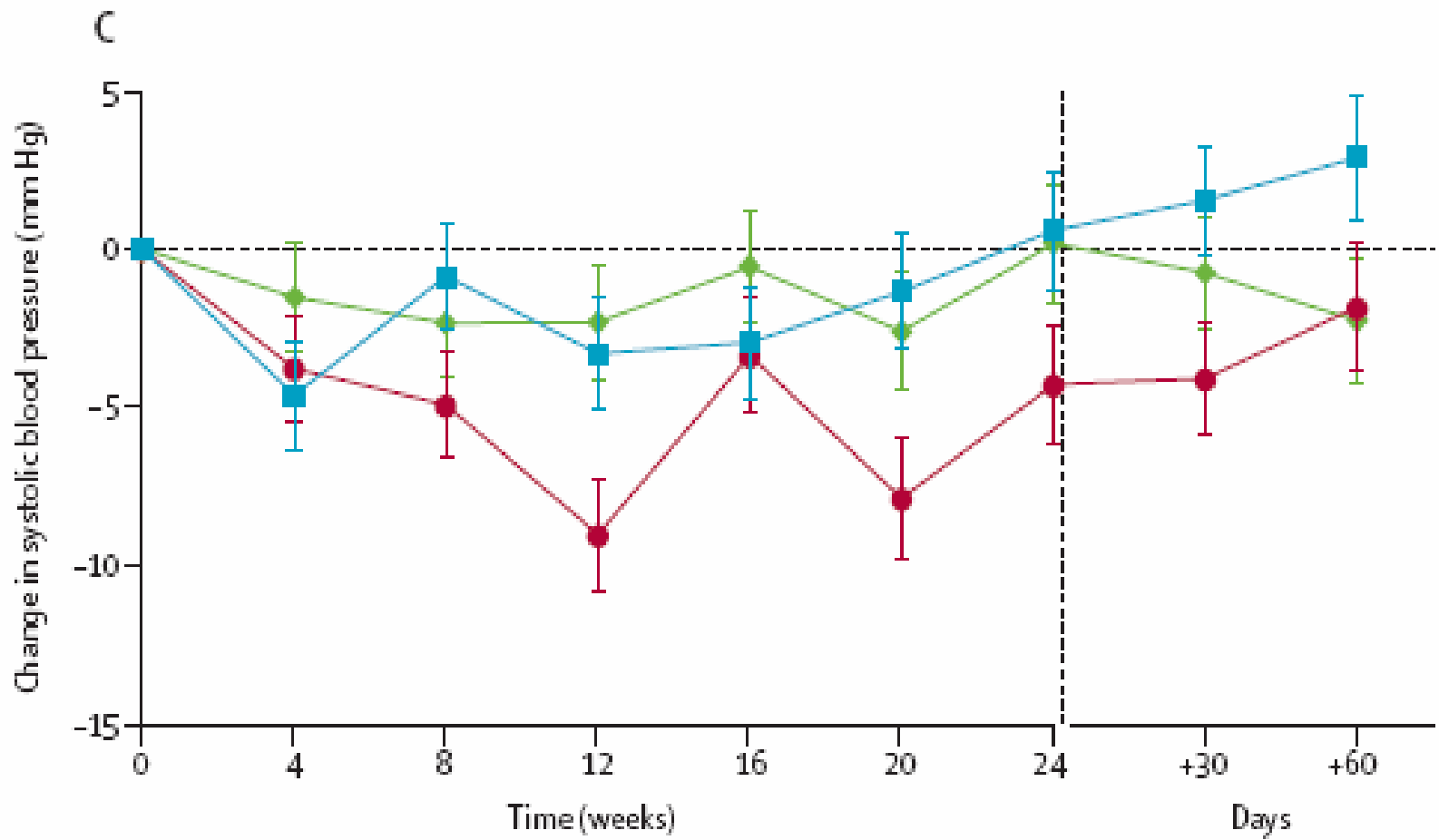
- **SON INHIBIDORES DEL SRA**



- **UTILIZABLES COMO ANTIPROTEINURICOS EN IRC**

- **ESTUDIO VITAL** *LANCET 2011 6 ENERO*





**Ya conocíamos que *en el diabético tipo 2 ....***

- ***La supresión del SRAA con  
farmacos bloqueadores es  
beneficiosa***



# Conclusiones:

- **Los tratamientos con IECA o ARA II asociados a**
  - 1. Inhibidores de la renina pueden mejorar los beneficios del bloqueo del SRAA, fundamentalmente en los pacientes con nefropatía diabética.**
  - 2. Los antagonistas de la aldosterona o a los agonistas selectivos de la vitamina D son una opción de futuro.**