

¿Cuál es el beneficio del uso de diuréticos, en mortalidad, eventos cardiovasculares y progresión renal en enfermedad renal crónica (ERC) moderada-avanzada, en comparación con calcioantagonistas, tras el bloqueo del sistema renina-angiotensina (inhibidores del sistema renina-angiotensina [iSRA]) optimizado?: identificando la segunda línea de tratamiento antihipertensivo

Faucon AL, Fu EL, Stengel B, Mazhar F, Evans M, Carrero JJ. A nationwide cohort study comparing the effectiveness of diuretics and calcium channel blockers on top of renin-angiotensin system inhibitors on chronic kidney disease progression and mortality. *Kidney Int.* 2023;104:542-51.

Análisis crítico: Laura Castañeda-Infante¹, Daniel Villa Hurtado², Begoña Santos-Sánchez-Rey², Catalina Ulloa¹, José María Mora-Gutiérrez¹

¹Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

²Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

NefroPlus 2023;15(2):23-27

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- ─ Estudio observacional retrospectivo utilizando datos de los registros suecos (Registro Renal Sueco, Registro Sueco de Medicamentos Prescritos, Registro Nacional de Pacientes y Registro Nacional de Defunciones) entre el 1 de enero de 2007 y el 1 de mayo de 2022.
- ─ Se generó un ensayo clínico pragmático con análisis por intención de tratar *simulado* que compara el efecto de iniciar diuréticos (tiazidas y similares, y diuréticos del asa) frente a antagonistas de los canales del calcio en pacientes con ERC G3-G5 e hipertensión. Se analizó la efectividad y la seguridad.

■ Asignación

- ─ La aleatorización es *simulada* y ajustada por factores de confusión:
 - Sexo y edad.
 - Comorbilidades: etiología de la ERC, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, arritmia.
 - Medicación: diuréticos ahorradores de potasio, antidiabéticos, hipolipemiantes y antiinflamatorios no esteroideos.
 - Variables clínicas: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), índice de masa corporal (IMC), filtrado glomerular estimado, cociente albúmina/creatinina urinaria, hemoglobina, albúmina y potasio sérico.

- Uso de servicios sanitarios: número de hospitalizaciones por cualquier causa, por hipercalemia o por fracaso renal agudo.

■ Enmascaramiento

- ─ Sin enmascaramiento.

■ Ámbito

- ─ Multicéntrico, nacional que se realiza en toda Suecia, con 5.875 pacientes con ERC G3-G5 incluidos en el Registro Renal Sueco entre enero de 2007 y mayo de 2022.
- ─ El registro sueco recoge información longitudinal, a nivel nacional, de pacientes con ERC por cualquier causa que acuden a consulta de nefrología. Según el protocolo, los pacientes deben inscribirse cuando alcanzan un filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, se fomenta la inscripción en fases más tempranas de la ERC.

■ Pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ≥ 18 años con ERC moderada-grave (G3-G5), definida como FGe < 60 ml/min/1,73 m², que:
 - No han utilizado diuréticos en los últimos 6 meses (180 días).
 - No han utilizado antagonistas de los canales del calcio en los últimos 6 meses (180 días).
 - Buena adherencia a iSRA, definida como la proporción de días cubiertos > 75% (días que el

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- paciente tiene la medicación disponible entre días del periodo de estudio. Dato extraído del Registro Sueco de Medicamentos Prescritos).
- Incluidos 5.875 pacientes:
 - 3.165 en el grupo que inició tratamiento diurético.
 - 2.710 en el grupo que inició antagonistas de los canales del calcio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tratamiento renal sustitutivo previo (trasplante renal o diálisis crónica).
- Diagnóstico de enfermedad cardiovascular en los últimos 6 meses (180 días).
- De los 48.807 pacientes en el registro se excluyeron:
 - 2.790 por no utilizar diuréticos o antagonistas de los canales del calcio.
 - 24.620 por ser usuarios prevalentes de ambos fármacos.
 - 4.206 por utilizar ambos fármacos.
 - 4.710 por tratamiento renal sustitutivo previo.
 - 1.795 por no utilizar iSRA.
 - 3.756 por uso de iSRA < 1.
 - 2.344 por mala adherencia a iSRA.
 - 401 por no contar con FGe.
 - 452 por FGe > 60 ml/min/1,73m².
 - 1.082 por diagnóstico de enfermedad cardiovascular en los últimos 6 meses.

■ Intervenciones

Simulación de intervención ajustada por factores de confusión:

- Inicio de tratamiento diurético frente a inicio de antagonistas de los canales del calcio.
 - *Inicio de novo* definido como la primera dispensación del fármaco objetivo sin dispensación previa de cualquiera de los dos fármacos en los últimos 6 meses.
 - La fecha de dispensación constituye la fecha inicial y el inicio del seguimiento.
- Análisis por intención de tratar.
- Análisis comparativo del riesgo asociado a la exposición acumulada del fármaco: definida como la sumatoria de dosis diaria definida (DDD) de cada dispensación durante el seguimiento: DDD dispensada = (n.º de píldoras por paquete x gramos de principio activo)/DDD.

■ Variables de resultado

La **variable principal** de efectividad fue la existencia de eventos adversos renales mayores (MAKE, por sus siglas en inglés): constituido por inicio de tratamiento sustitutivo renal (definido como inicio de diálisis de crónica o trasplante renal preventivo), presentar un descenso superior al 40% en el FGe respecto al valor basal o experimentar una caída del FGe < 15 ml/min/1,73 m². Cada componente del MAKE se analizó también por separado.

Las **variables secundarias** de efectividad fueron:

- Mortalidad por todas las causas (cardiovascular y no cardiovascular).
- Eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE: muerte cardiovascular, hospitalización por infarto de miocardio o ictus).

Se realizaron, adicionalmente, mediciones repetidas de presión arterial en consulta de forma estandarizada durante el periodo de estudio en una población ponderada.

Variables de seguridad: eventos adversos conocidos como asociados al tratamiento diurético: hospitalizaciones y atención ambulatoria especializada debido a fracaso renal agudo, hipertotasemia, hipototasemia e hiponatremia.

Como **variables controladas** para corregir factores de confusión residuales fueron incluidas: diagnósticos de cáncer de mama, próstata, pulmón y colorrectal, gastritis/duodenitis con o sin úlcera, colecistitis y sigmoiditis.

Los pacientes tuvieron un seguimiento desde su inclusión en el estudio hasta la aparición del evento, la muerte o el final del seguimiento (1 de mayo de 2022).

■ Tamaño muestral y estadística



No se realizó *a priori* cálculo del tamaño muestral. El diseño del estudio permitió analizar 48.807 individuos incluidos en el Registro Renal Sueco. Tras descartar a 28.826 pacientes con uso prevalente/combinado de los fármacos en estudio, se depuró la cohorte para uso optimizado de iSRA, existencia de ERC G3-G5 (no prevalentes en tratamiento renal sustitutivo) y sin eventos cardiovasculares (ECV) en los 6 meses previos al inicio del estudio. Quedaron 5.875 individuos con las características descritas (3.165 incidentes en uso de diuréticos y 2.710 incidentes en uso de antagonistas del calcio). Se empleó una puntuación de propensión y un modelo de regresión logística multivariable para reducir el sesgo de variables de confusión en la probabilidad condicional de recibir tratamiento con diuréticos o con calcioantagonistas. Los factores de confusión se seleccionaron *a priori* en función de conocimientos clínicos y por consenso entre los investigadores. Se consideró un equilibrio apropiado si la diferencia de medias estandarizada entre los grupos de tratamiento era menor de 0,1 (10%) tras la ponderación de la puntuación de propensión.

Las curvas de incidencia acumulada ponderada se estimaron mediante el método de Aalen-Johansen. Modelos de riesgos proporcionales de Cox ponderados por causa específica fueron analizados para estimar los coeficientes de riesgo (HR) para la asociación entre el inicio de diuréticos o antagonistas del calcio y los resultados, así como para riesgos competitivos entre MAKE y muerte y entre MACE y muerte. El supuesto de riesgos proporcionales se comprobó mediante grá-

ficos log(-log[S]) y residuos de Schoenfeld en función del tiempo.

Se realizaron análisis de subgrupos para confirmar la coherencia de los resultados: interacciones entre el tratamiento y la edad (≥ 75 años frente a < 75 años), el sexo, DM, PAS (< 120 , [120-140], [140-160], ≥ 160 mmHg), FGe (≥ 30 ml/min/1,73 m² frente a < 30 ml/min/1,73 m²) y cociente albúmina/creatinina urinaria (> 30 mg/mmol frente a ≤ 30 mg/mmol).

Se evaluó el tiempo total de exposición al fármaco modelando el uso acumulativo de cada medicación para evitar sesgos por interrupción/modificación de los fármacos a lo largo del tiempo. El riesgo-beneficio relativo se comparó calculando el cociente de los HR ($HR_{diuréticos}/HR_{calcioantagonistas}$) por 1.000 dosis diarias dispensadas.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático R 3.6.3.

Promoción y conflicto de intereses

Apoyo financiero recibido a través de becas competitivas gubernamentales independientes de la industria. El estudio fue financiado por el Consejo Sueco de Investigación y la Fundación Sueca Heart and Lung.

La primera autora (A-LF) recibió apoyo del Instituto Nacional de Investigación en Salud y Medicina de Francia (INSERM) a través de la Universidad de París-Saclay, Francia.

Un autor (ELF) recibió apoyo a través de la beca Rubicon del Consejo Nacional de Investigación de los Países Bajos (NWO).

Otra autora (ME) recibió financiación de la Región de Estocolmo, a través del Centro para Medicina Innovadora (CIMED) y la beca ALF Medicine, concedida entre el gobierno sueco y determinados consejos comarciales para cooperación en educación y formación de médicos, investigación clínica y desarrollo del sistema sanitario.

Dos de los autores (ME y J-JC) declararon conflictos de interés relacionados con la industria, en forma de honorarios personales por conferencias y por ser miembros de consejos asesores (Abbott, Astellas, AstraZeneca, Baxter, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Vifor Pharma). El Instituto Karolinska recibe financiación por parte de AstraZeneca, Astellas Pharma, Amgen, Vifor Pharma y Novo Nordisk; se presupone que no está relacionada con el estudio comentado. Los demás autores no declararon conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos con una media de edad de 72,5 años. No se muestra proporción según etnias. Se incluye el 42% de pacientes con diabetes, el 22,5% con enfermedad renal diabética, el 100% de los pacientes eran hipertensos con un FGe medio de 26 ml/min/1,73 m², el 13% presentaban antecedentes de infarto agudo de miocardio; el 22,5%, arteriopatía coronaria; el 19%, insuficiencia cardiaca, y el 62% tenía tratamiento concomitante con bloqueadores beta. En el grupo de pacientes con tratamiento diurético, la mayoría eran varones y tuvieron una mayor prevalencia de ECV. Tras análisis ponderados, todas las características basales fueron equilibradas.

Resultados de la variable principal

El 43% de los pacientes presentaron un MAKE. Sin embargo, el tratamiento con diuréticos mostró un menor riesgo para estos eventos al compararse con calcioantagonistas (HR, 0,87 [intervalo de confianza del 95% o IC95%: 0,77-0,97]). Lo propio se evidenció al analizar por separado la disminución del FGe $\geq 40\%$ de su valor basal (HR, 0,80 [IC95%: 0,71-0,91], el FGe < 15 ml/min/1,73 m² (HR, 0,84 [IC95%: 0,74-0,96] y la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (HR, 0,77 [IC95%: 0,66-0,88]. La incidencia de MAKE durante los 10 años de seguimiento, medida por el riesgo absoluto, fue menor en el grupo de usuarios de diuréticos (67,3% [IC95%: 64,1-70,7] que en el grupo que consumió calcioantagonistas (72,6% [IC95%: 68,2-72,1]). El análisis del uso acumulativo de diuréticos mostró una asociación con un menor riesgo de progresión de la ERC (proporción de HR por cada 1.000 dosis diarias, 0,89 [IC95%: 0,85-0,94]), lo que no sucedió con los calcioantagonistas.

Resultados de las variables secundarias

El 20% de los individuos presentaron MACE. La mortalidad por todas las causas fue del 39%. Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos relacionados con cardioprotección ni mortalidad global.

Resultados de seguridad

No se observaron diferencias significativas en las estimaciones del HR en los subgrupos de edad, sexo, diabetes, presión arterial sistólica, FGe o albuminuria. Sin embargo, los análisis de subgrupos podrían sugerir una mayor protección de los diuréticos en los pacientes de más edad, con una presión arterial más elevada o con un FGe < 30 ml/min/1,73 m².

Tampoco se encontraron diferencias en los posibles eventos adversos de cada fármaco, como lesión renal aguda, hipopotasemia, hipertotasemia e hiponatremia, entre los pacientes que iniciaron tratamiento con diuréticos y los que iniciaron tratamiento con calcioantagonistas.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados sugieren que, en pacientes con ERC G3-G5, en tratamiento optimizado con iSRA, el uso de diuréticos muestra mayores beneficios renales y una cardioprotección similar en comparación con los antagonistas del calcio, más allá del efecto antihipertensivo. Los autores concluyen que con estos resultados se podría justificar un ensayo clínico que comparase ambas estrategias de tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio observacional, en todo el territorio sueco, con gran interés debido a su diseño y al hecho de que incluye individuos con ERC en estadios avanzados. El modelo de simulación de ensayo clínico tiene el atractivo de aportar resultados de clínica práctica de la vida real, así como un tamaño muestral considerable. La pregunta que se plantea contestar es de interés clínico, ya que no hay una clara guía que oriente hacia la segunda línea antihipertensiva ideal en la ERC.

El trabajo aporta novedad, ya que estudios previos se habían centrado en cohortes con bajo riesgo de progresión renal y no todos habían tenido en cuenta la combinación con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El mayor tiempo de seguimiento (6,3 frente a 2,9 años), la existencia de ERC más avanzada (FGe de 26 frente a 45 ml/min/1,73 m²) y un menor porcentaje de pacientes con diabetes y ECV lo diferencian de un estudio similar (ACCOMPLISH)¹, en que la totalidad de los individuos estaba tratada con tiazidas (5% en el presente trabajo). La tasa de progresión superior al 40% permite diferenciar entre cambios hemodinámicos transitorios y una progresión renal instaurada. A pesar de ello, las variables independientes seleccionadas pueden infraestimar el riesgo de progresión, ya que no tiene en cuenta, como predictor de progresión, incrementos en la albuminuria (esto es importante teniendo en cuenta una cohorte con el 42,5% de diabéticos y el 46% de individuos con albuminuria prevalente superior a 300 mg/g).

El diseño del estudio es muy adecuado, pues emplea un exhaustivo análisis estadístico para corregir posibles factores de confusión. Al contar con un enlace, desde el Registro Renal Sueco, al Registro Sueco de Medicamentos Prescritos (proporciona información completa sobre medicamentos prescritos dispensados en cualquier farmacia del país), el Registro Nacional de Pacientes (donde se recogen todos los diagnósticos de especialistas emitidos en pacientes hospitalizados y ambulatorios) y con el Registro Nacional de Defunciones. Esto permite un seguimiento exhaustivo sin pérdida de datos y asegura el registro de aquellos individuos con adecuada adherencia terapéutica.

Como limitación del estudio, no se especifica la etnia de los pacientes incluidos. Es de suponer una predominancia blanca. Sin embargo, tras el estudio EVALUATE, sería interesante valorar la respuesta diurética según los grupos étnicos estudiados². Además, en la cohorte tratada con diuréticos, únicamente el 5% de los pacientes fue tratado con tiazidas y el resto recibió diuréticos del asa. Adicionalmente, la gran mayoría de pacientes con calcioantagonistas recibieron dihidropiridinas (2.678 frente a 32 con calcioantagonistas no dihidropiridínicos). Ambos fármacos difieren en perfil de selectividad y antiproteinuria respecto a sus homólogos. Por ende, los resultados del estudio deberán extrapolarse para diuréticos del asa y calcioantagonistas dihidropiridínicos, pero no sistemáticamente a cualquier tipo de diurético o calcioantagonista.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio se dirige a pacientes con ERC G3-G5, hipertensos, no incidentes de ECV, con inhibidores del SRA. Los resultados son coherentes con la bibliografía previa, añade novedad al incluir estadios avanzados de ERC. El registro sueco mitiga pérdidas de seguimiento, lo cual es aprovechado en el diseño y adecuadamente corregido para posibles factores de confusión. Los resultados permiten justificar el desarrollo de futuros ensayos clínicos controlados con ambas líneas de tratamiento en paciente hipertensos con ERC.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento**Palabras clave:** Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. ERC. Tratamiento. Progresión a ERC. Diuréticos. Calcioantagonistas. MAKE**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil.)(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)**Conflictos de intereses**

Ninguno de los autores presenta ningún conflicto de interés relacionado con el trabajo.

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El estudio consiste en un gran ejemplo de investigación a partir de grandes registros de pacientes a nivel nacional. Simular un ensayo clínico de estas características permite analizar los datos en la clínica práctica de la vida real, así como incluir a pacientes con ERC que en la gran mayoría de ensayos clínicos quedarían descartados por la progresión de su nefropatía. Los autores realizan un análisis exhaustivo detallado que permite corregir posibles variables de confusión, por ejemplo, las características clínicas de los pacientes pueden interferir en el tratamiento al que han sido asignados por su médico prescriptor. En ese sentido, los autores desarrollan un estudio estadístico que corrige estos posibles factores de confusión.

El análisis consistió en la intención de tratar, lo cual fue posible evaluar gracias a un modelo de tiempo total de exposición al fármaco a través del Registro Sueco de Medicamentos Prescritos. Una limitación que podría presentar el estudio es que los eventos adversos se registraron a partir de diagnósticos emitidos durante la hospitalización o valoraciones ambulatorias, pero sutiles alteraciones electrolíticas no registradas pudieron haber sido infraestimadas.

■ NOTAS CLÍNICAS

Las guías de práctica clínica actuales dejan clara la importancia del uso de inhibidores del SRA como primera línea del tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC. Sin embargo, no existe una clara recomendación sobre la segunda línea ideal en ERC. A pesar de los beneficios que podrían suponerse por parte del tratamiento diurético respecto a los calcioantagonistas, basado en su efecto natriurético y un mejor control de la volemia, en la práctica clínica real existe una gran diversidad entre los distintos esquemas de tratamiento antihipertensivo empleados a nivel mundial. En este sentido, el presente trabajo aborda un tema que está pendiente de respuesta y abre el horizonte a futuras líneas de investigación que permitan establecer el beneficio real, en la segunda línea de tratamiento en combinación con iSRA, para la hipertensión en ERC moderada-avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:793-801.
2. Wright JT Jr, Lacourcière Y, Samuel R, et al. 24-Hour ambulatory blood pressure response to combination valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine/hydrochlorothiazide in stage 2 hypertension by ethnicity: the EVALUATE study. *J Clin Hypertens.* 2010;12:833-40.