

¿Es útil la cronoterapia antihipertensiva para la prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica?

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2313-21.

Análisis crítico: **Manuel Gorostidi¹, Rafael Marín²**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² Unidad de Nefrología e Hipertensión. Centro Médico de Asturias. Oviedo

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11596

■ Delimitación del tema en estudio

Nuestro propósito es realizar una evaluación de la influencia de la cronoterapia antihipertensiva (administración temporalizada, en el período de un día, del tratamiento antihipertensivo farmacológico) en la regulación de la presión arterial (PA) nocturna y las consecuencias en el pronóstico cardiovascular.

Numerosos estudios de observación indican que la relación de la PA nocturna con las complicaciones de la hipertensión arterial (HTA) es mayor que la de la PA diurna y, sobre todo, que la de la PA clínica. Además, un inadecuado descenso de la PA nocturna con respecto a la diurna (perfil no *dipper*) es un marcador de peor pronóstico cardiovascular.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de intervención terapéutica aleatorizado, unicéntrico y prospectivo con seguimiento medio de 5,4 años y metodología PROBE (*open treatment and blinded endpoint evaluation*, tratamiento abierto con evaluación enmascarada de las variables de resultado).

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Galicia y registrado en www.clinicaltrials.gov con el número NCT00295542. Los pacientes otorgaron consentimiento informado por escrito.

■ Asignación

- Aleatorización en proporción 1:1 para recibir todos los fármacos antihipertensivos prescritos en toma matutina o uno o más fármacos antihipertensivos al acostarse. La aleatorización se llevó a cabo separadamente para cada fármaco utilizable con el objetivo de conseguir que las pautas de tratamiento, en lo que se refiere al tipo de fármaco utilizado, fueran similares en ambos grupos.

■ Ámbito



Estudio unicéntrico realizado por el Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología de la Escuela Técnica Su-

perior de Ingeniería de Telecomunicación de la Universidad de Vigo, España.

■ Pacientes



Han participado 661 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) definida por un filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m², por una albuminuria ≥ 30 mg en orina de 24 horas o por ambos en al menos 2 ocasiones separadas 3 meses. Los pacientes fueron el subgrupo de casos con ERC de un estudio más amplio denominado MAPEC (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial y Eventos Cardiovasculares). El diseño del MAPEC¹ y los resultados principales² habían sido publicados previamente. En el MAPEC se incluyeron 2156 pacientes con HTA de ambos sexos, mayores de 18 años, remitidos por distintos motivos por médicos de Atención Primaria a la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España. La HTA se confirmó mediante medición ambulatoria de la PA (MAPA) en los pacientes no tratados y en los casos que recibían 2 o menos fármacos tras un período de lavado de 2 semanas. Los criterios definitorios de HTA en MAPA fueron los más convencionales, una PA diurna media $\geq 135/85$ mmHg o una PA nocturna media $\geq 120/70$ mmHg o ambas. Los criterios de exclusión fueron embarazo, historia de abuso de alcohol y otras drogas, trabajo nocturno o en turnos, diabetes tipo 1, HTA secundaria, angina inestable, arritmia grave, retinopatía de grado III-IV, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, intolerancia a la MAPA e incapacidad para cumplir los requerimientos del estudio. En la publicación de los resultados principales del MAPEC² se incluyó el diagrama de flujo entre los 2312 pacientes evaluados como elegibles y los 2156 analizados. Las pérdidas durante el seguimiento fueron mínimas: $< 2,5\%$.

■ Intervenciones

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento antihipertensivo en toma matutina o para recibir al menos un fármaco al

acostarse. El tratamiento inicial se basó en uno de los 5 grupos de primera línea, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, calcioantagonistas, betabloqueantes y diuréticos. Los fármacos permitidos fueron valsartán, telmisartán, olmesartán, ramipril, espirapril, amlodipino, nifedipino, nebivolol y torasemida. A los 3 meses de seguimiento y si la HTA no estaba controlada, siguiendo criterios de MAPA, se añadió un segundo fármaco (fundamentalmente hidroclorotiazida o un calcioantagonista dihidropiridínico). En el tercer escalón de tratamiento se utilizaron estos o doxazosina.

Los controles de MAPA y otras variables clínicas y de laboratorio se hicieron inicialmente, a los 3 meses de seguimiento y anualmente, salvo que se considerasen necesarias evaluaciones añadidas fundamentalmente para ajustes de tratamiento. En el MAPEC las MAPA fueron de 48 horas de duración y se realizaron con actigrafía (registro cada minuto de los movimientos de la mano del paciente mediante un sensor acelerómetro colocado en la muñeca del brazo dominante) para individualizar los períodos de actividad y descanso.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la mortalidad y la morbilidad cardiovascular. Incluyó los siguientes epígrafes: mortalidad total, infarto de miocardio, angina de pecho y revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus (incluyendo accidentes isquémicos transitorios e ictus hemorrágicos), trombosis de arterias de extremidades inferiores y trombosis arterial retiniana. También se consideró un objetivo adicional formado por los eventos cardiovasculares mayores: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus. Se

analizaron, como variables secundarias, las incidencias de cada componente de la variable principal.

■ Tamaño muestral



En el estudio MAPEC¹ se calculó un tamaño muestral de 3000 pacientes para detectar una reducción de morbilidad de al menos el 33% durante un seguimiento de 5 años en sujetos *dipper* frente a sujetos no *dipper*. El presente análisis no conllevó cálculo de tamaño muestral al realizarse sobre el subgrupo de pacientes con ERC.

■ Estadística

Las características demográficas y clínicas se compararon entre los 2 grupos de tratamiento con base en la intención de tratar mediante la prueba *t* (variables continuas) o la prueba χ^2 (proporciones). El modelo de Cox de riesgos instantáneos proporcionales se utilizó para estimar el *hazard ratio* de los eventos relacionados con los esquemas de tratamiento con ajustes para variables de confusión. Las tasas de eventos también se calcularon en número de eventos por cada 1000 pacientes/año expuestos al tratamiento. Se generaron curvas de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier que se compararon con la prueba *log-rank* de Mantel.

■ Promoción

Estudio independiente, promovido por los investigadores, realizado con becas no restringidas del Ministerio de Ciencia e Innovación, y de la Consellería de Presidencia, Relaciones Institucionais e Administración Pública, la Secretaría Xeral de Investigación e Desenvolvemento y la Consellería de Economía e Industria, Dirección Xeral de Investigación e Desenvolvemento de la Xunta de Galicia.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En la tabla 1 se exponen los resultados principales. Las características basales de las variables demográficas y clínicas y los datos de PA tanto clínica como ambulatoria fueron similares. Al final del seguimiento no hubo diferencias en el número y tipo de fármacos antihipertensivos administrados en cada grupo. Tampoco hubo diferencias en los porcentajes de uso de estatinas y de aspirina.

Respecto a la evolución de los niveles de PA, el grupo de pacientes que recibió al menos parte del tratamiento antihipertensivo en toma nocturna, con respecto al grupo de tratamiento matutino, presentó un descenso mayor de la PA nocturna y un menor porcentaje de casos *dipper* sin que se observaran diferencias en la PA diurna. El porcentaje de pacientes con PA ambulatoria controlada fue superior en el grupo de pacientes con tratamiento al acostarse.

Respecto a los eventos cardiovasculares, se observó una reducción de riesgo de alrededor del 70% en el grupo que recibió al menos parte del tratamiento por la noche (*hazard ratio* ajustado 0,31, intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 0,21-0,46, $p < 0,001$ para la variable compuesta de todos los eventos y 0,28, IC 95% 0,13-0,61, $p < 0,001$ para la variable compuesta de eventos principales).

Tabla 1. Principales características basales de los pacientes, características finales de tratamiento y de presión arterial y tasas de eventos según horario del tratamiento antihipertensivo

Comparación de las principales características basales de los pacientes según grupos de asignación del tratamiento antihipertensivo entre todo el tratamiento administrado por la mañana y al menos 1 fármaco administrado al acostarse

Variable	Tratamiento por la mañana	Tratamiento al acostarse	p
n	332	329	
Edad (años)	60,3 ± 13,6	58,5 ± 13,2	0,619
Sexo varón (%)	62,9	56,8	0,109
Duración HTA (años)	6,8 ± 8,3	7,1 ± 8,1	0,452
IMC (kg/m ²)	30,9 ± 5,2	30,6 ± 5,1	0,398
Obesidad (%)	53,6	50,8	0,463
Diabetes (%)	32,8	33,7	0,805
Síndrome metabólico (%)	72,3	70,2	0,218
Tabaquismo (%)	16,0	14,3	0,547
Enfermedad CV previa (%)	6,9	7,3	0,854

Comparación del tratamiento antihipertensivo al final del seguimiento y de los niveles de PA (mmHg) y perfiles circadianos basales y al final del seguimiento según grupos de asignación del tratamiento antihipertensivo

Variable	Tratamiento por la mañana	Tratamiento al acostarse	p
Número de fármacos	2,3 ± 1,1	2,2 ± 1,5	0,544
Monoterapia antihipertensiva (%)	31,9	37,7	0,119
2 fármacos (%)	19,0	13,7	0,066
3 o más fármacos (%)	49,1	48,6	0,902
PAS basal en consulta	157,8 ± 23,4	158,5 ± 21,4	0,658
PAS final en consulta	146,8 ± 24,6	146,7 ± 21,2	0,953
PAD basal en consulta	87,0 ± 13,5	88,8 ± 12,7	0,298
PAD final en consulta	80,5 ± 14,8	82,2 ± 13,4	0,112
PAS diurna basal	137,7 ± 18,4	137,4 ± 16,2	0,846
PAS diurna final	128,3 ± 17,7	129,3 ± 15,2	0,419
PAS nocturna basal	129,0 ± 20,8	128,7 ± 18,5	0,871
PAS nocturna final	122,6 ± 21,3	116,7 ± 16,8	< 0,001
PAS media 48 h basal	134,9 ± 18,5	134,6 ± 16,0	0,836
PAS media 48 h final	126,5 ± 21,3	125,4 ± 15,0	0,384
Descenso nocturno relativo de PAS (%)	4,4 ± 9,8	9,7 ± 7,7	< 0,001
PAD diurna basal	80,3 ± 13,0	82,5 ± 12,6	0,558
PAD diurna final	73,4 ± 11,8	76,8 ± 11,9	< 0,001
PAD nocturna basal	71,2 ± 12,3	73,0 ± 11,3	0,128
PAD nocturna final	66,3 ± 12,0	65,2 ± 10,5	0,205
PAD media 48 h basal	77,4 ± 12,4	79,4 ± 11,7	0,342
PAD media 48 h final	71,1 ± 11,4	73,1 ± 11,1	0,024
Descenso nocturno relativo de PAD (%)	9,3 ± 11,4	14,7 ± 8,8	< 0,001
Perfil basal no dipper (%)	67,8	65,1	0,458
Perfil final no dipper (%)	71,1	41,0	< 0,001
PA diurna controlada (%)	67,2	64,1	0,411
PA nocturna controlada (%)	54,8	67,2	< 0,001
PA media 48 h controlada (%)	45,2	56,5	0,003

Tasas de eventos (número por 1000 pacientes/año, con intervalo de confianza del 95% entre paréntesis) de la variable principal según grupos de asignación del tratamiento antihipertensivo

Variable	Tratamiento por la mañana	Tratamiento al acostarse	p
Todos los eventos	57,9 (48,6-67,1)	19,8 (13,6-26,0)	< 0,001
Eventos principales	14,5 (9,1-19,8)	5,1 (1,8-8,4)	< 0,001

CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Todos los eventos incluyeron muerte por cualquier causa, eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, angina de pecho y revascularización coronaria), eventos cerebrovasculares (ictus y accidente isquémico transitorio), insuficiencia cardíaca, isquemia aguda de miembros inferiores y oclusión arterial de arterias retinianas. Los eventos principales incluyeron muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio, ictus isquémico e ictus hemorrágico.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Un esquema de tratamiento antihipertensivo con administración al acostarse de uno o más fármacos con respecto a un esquema de administración matutina de todo el tratamiento mejoró el control de la PA y redujo la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC. La reducción de la PA nocturna redujo la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con ERC. La reducción de la PA nocturna debería considerarse como un nuevo objetivo terapéutico basado en una evaluación específica mediante MAPA para evitar hipotensión nocturna.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Limitaciones del estudio reconocidas por los autores

Tanto en la publicación original del MAPEC^{1,2}, los autores reconocen una serie de limitaciones, como son el tamaño limitado de la muestra, el amplio número de fármacos distintos utilizados y el diseño PROBE frente al convencional doble ciego.

Otras limitaciones del estudio

Otras limitaciones de trascendencia son el carácter unicéntrico, el uso de un algoritmo de escalones terapéuticos basado en MAPA de 48 horas y la ausencia de información acerca de las dosis de los fármacos utilizados en cada grupo. Además, el artículo revisado es un subanálisis del MAPEC no prefijado en los objetivos originales¹.

Los resultados del MAPEC y del correspondiente subestudio de pacientes con ERC revisado indican que un esquema de tratamiento antihipertensivo con administración nocturna de al menos un fármaco antihipertensivo, con respecto a un esquema de tratamiento exclusivamente matutino, conlleva una reducción de la PA nocturna, una reducción de los casos no *dipper* y un aumento en el control general de la PA ambulatoria que se asocian con una marcada reducción de morbimortalidad cardiovascular tanto en el paciente hipertenso en general como en el hipertenso con ERC.

La reducción de la morbimortalidad relacionada con la HTA constituye el objetivo principal del tratamiento antihipertensivo. Son necesarios estudios multicéntricos, de diseño doble ciego, con un esquema de tratamiento paralelo en los grupos y, probablemente, con controles más cercanos a la práctica clínica diaria que el basado en la MAPA de 48 horas para verificar que la reducción de la PA nocturna mediante la administración nocturna del tratamiento antihipertensivo constituye un objetivo específico para la mejora del pronóstico cardiovascular. En la actualidad, la mayoría de las evidencias acerca del beneficio de los fármacos antihipertensivos proceden de ensayos clínicos con administración matutina del tratamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Hipertensión arterial.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Cronoterapia antihipertensiva. MAPA. Enfermedad renal crónica. Morbimortalidad cardiovascular. Patrón *dipper*.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2007;24:749-75.
2. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51.