

Hipertensión y enfermedad renal, ¿cuál es el objetivo principal del tratamiento?

N.R. Robles¹, J. Nieto², A. Liébana³

¹ Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

² Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario. Ciudad Real

³ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):67-70

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11075

RESUMEN

La publicación de los resultados del estudio ACCORD, y más específicamente los referidos a enfermos renales, y los resultados tardíos del estudio AASK, ponen en cuestión la necesidad de un estricto control de la presión arterial en pacientes de alto riesgo o con enfermedad renal. Las conclusiones del estudio ACCOMPLISH en cuanto a la enfermedad renal sugieren, también, la conveniencia del uso de calcioantagonistas como asociación con los bloqueantes del eje renina-angiotensina y, lo que es más importante, arrojan importantes dudas sobre la utilidad de la microalbuminuria como marcador intermedio del efecto beneficioso del tratamiento sobre la progresión de la enfermedad renal.

Palabras clave: Enfermedad renal. Presión arterial. Objetivos terapéuticos.

Hypertension and renal disease: what is treatment's main objective?

ABSTRACT

The need for a straight blood pressure control in high risk patients and/or renal disease ones has been questioned by the publication of two trial results: the ACCORD study and, more specifically devoted to renal disease, the AASK trial. Moreover, the conclusions of the ACCOMPLISH study (specifically, the renal sub-study) suggest the benefits of using calcium channel blockers as second line drug after treatment with renin-angiotensin axis blockers. Last, but not least, the ACCOMPLISH trial cast important doubts on the usefulness of microalbuminuria as intermediate objective in the progression of chronic renal disease.

Keywords: Renal disease. Blood pressure. Therapeutic objectives.

Habitualmente consideramos tres paradigmas en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC):

1. La disminución de la presión arterial reduce el riesgo de que aparezca o, en su caso, progrese, la ERC.
2. El efecto es directamente proporcional a la reducción de la presión arterial obtenida; es decir, cuanto más se reduzca ésta, menor será la progresión de la ERC y, por tanto,

los valores objetivos deben ser inferiores al mero criterio de normalidad (en este caso 140/90 mmHg).

3. La microalbuminuria y la proteinuria son objetivos intermedios de tratamiento y cualquier reducción de la intensidad de éstos, conseguida mediante el uso de antihipertensivos, obtendrá una menor progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC). De esta manera, en los pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria puede estar indicado tratamiento adicional, para alcanzar los objetivos de presión arterial, mientras que aquellos con normoalbuminuria no necesitarían un control tan estricto^{1,2}.

Correspondencia: Nicolás Roberto Robles

Unidad de Hipertensión Arterial.

Hospital Infanta Cristina. Ctra. de Portugal, s/n. 06080 Badajoz.

nroblesp@yahoo.es

En el año 2010 se han producido varias novedades que nos obligan a replantearnos a la validez de estos conceptos o, al menos, a matizar su aplicación al cuidado del paciente nefrológico.

La primera de estas novedades fue la publicación de los resultados renales del estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). En este estudio participaron 4.733 personas con diabetes tipo 2, con edades comprendidas entre los 40 y los 79 años, con antecedentes de enfermedad cardiovascular, y personas de 60 a 79 años que no hubiesen sufrido accidentes cardiovasculares previos. También se incluyó a personas de alto riesgo de accidente cardiovascular (p. ej., la presencia de microalbuminuria, hipertrofia del ventrículo izquierdo). Se utilizó como criterio de inclusión tener una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) superior al 7,5% con una creatinina en suero por debajo de los 1,5 mg/dl. Las personas con insuficiencia cardíaca sintomática presente y con antecedentes de otros tipos de insuficiencia cardíaca fueron excluidas. El estudio compara dos objetivos de presión arterial (PA), intensivo (presión arterial sistólica [PAS] <120 mmHg) y estándar (<140 mmHg). El objetivo primario fue el infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o la muerte por causas cardiovasculares. La media de seguimiento fue de 4,7 años. Tras un año de seguimiento, la media de la PA fue de 119/64 mmHg, en el grupo de terapia intensiva y de 133/71 mmHg, en el grupo de tratamiento estándar. No hubo diferencias entre los grupos en el objetivo primario. Únicamente se observaron diferencias significativas en la aparición de un objetivo secundario, la incidencia de ictus. En el grupo de tratamiento intensivo, además, se registraron más efectos adversos relacionados con el tratamiento (el 3,3 frente al 1,3% en el grupo de tratamiento estándar).

También se han publicado resultados del estudio AASK (*African-American Study of Kidney Disease and Hypertension*) que comparó el efecto del control intensivo de la presión arterial frente a un objetivo convencional, en un grupo de 1.094 pacientes, de raza negra, con insuficiencia renal. La presión arterial media (PAM) en un grupo fue 141/86 mmHg y en el otro 130/78 mmHg. Pese a ello, no hubo diferencias en el objetivo combinado de duplicación de la creatinina sérica, insuficiencia renal crónica terminal o muerte. Sin embargo, sí se detectaron diferencias en los pacientes con proteinuria (definida como cociente proteinuria/creatinina >0,22), en quienes un mayor control de la PA sí parecía conllevar una reducción de la progresión de la enfermedad renal³. Este estudio es específico en enfermedad renal, a diferencia del ACCORD, pero su diseño es atípico, sin duda, puesto que tuvo tres fases: *a*) tratamiento de los pacientes de forma aleatorizada con tres fármacos diferentes (betabloqueante, calcioantagonista e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA]) durante, al menos, 36 meses, con objetivos similares al MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)⁴, es decir, PAM <107 (140/90) mmHg y PAM <92 (<125/75) mmHg; *b*) una fase intermedia en la que los pacientes fueron cambiados a tratamiento con ramipril de, aproximadamente,

un año de duración y, finalmente, *c*) fase de cohorte, con duración de cinco años, en la que los tratamientos se ajustaron a un objetivo <130/80 mmHg. En todo caso, pese a las diferencias en el control de PA, no hubo mejoría a largo plazo en el pronóstico de los pacientes.

Estos resultados son mejores que los descritos en el estudio ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint*), en el que los pacientes aleatorizados a recibir doble bloqueo del eje renina-angiotensina presentaron un mayor descenso del filtrado glomerular (FG) y un mayor número de casos de fracaso renal, incluyendo hemodiálisis. Esto no es sorprendente si tenemos en cuenta que la PA al inicio era 141,8/82,1 mmHg y se redujo hasta 132,0/75,8 después del tratamiento, mostrando hipotensión sintomática el 5% de los pacientes⁵.

Así pues, la conclusión de estos estudios es que no hay beneficio en el pronóstico cardiovascular de los pacientes, ni en el renal, por reducciones intensivas de la presión arterial; aunque, quizás, los pacientes proteinúricos pudieran conseguir algún beneficio de ello.

La paradoja del estudio ONTARGET es que los pacientes que mayor función renal perdieron fueron los que lograron la mayor reducción en la microalbuminuria⁵. Es difícil llegar a ninguna conclusión desde el punto de vista renal con este ensayo clínico. No se incluyeron pacientes con enfermedad renal importante y muy pocos con proteinuria. Sin embargo, arroja un punto de incertidumbre sobre el interés desde el punto de vista renal de tratar la microalbuminuria.

Y a este respecto son muy importantes los resultados del estudio ACCOMPLISH (*The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*), cuya parte referida a enfermedad renal fue también publicada en 2010. Este ensayo intentaba comparar el efecto del tratamiento inicial con dos combinaciones diferentes de dosis fijas de fármacos antihipertensivos en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con HTA⁶.

Más recientemente, un segundo informe ha evaluado los efectos de estas combinaciones de fármacos en la progresión de la ERC. Este estudio doble ciego y aleatorizado seleccionó a 11.506 pacientes con hipertensión y alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Fueron asignados aleatoriamente para recibir benazepril (20 mg) más amlodipino (5 mg, n = 5.744) o benazepril (20 mg) más hidroclorotiazida (12,5 mg, n = 5.762), de forma oral, una vez al día. Las dosis de los fármacos fueron ajustadas a los pacientes, para alcanzar los objetivos recomendados de presión arterial. La progresión de la ERC, un punto final especificado de antemano, se definió como la duplicación de la concentración de creatinina sérica

o enfermedad renal terminal (estadio V K/DOQI o la necesidad de diálisis). El seguimiento medio fue de 2,9 años. Hubo un 2,0% de eventos de progresión de ERC en el grupo de benazepril más amlodipino, en comparación con un 3,7% en el grupo de benazepril más hidroclorotiazida ($p < 0,0001$). Se observó una disminución más lenta del FG renal en el grupo de benazepril más amlodipino ($-0,88 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que en el grupo de benazepril más hidroclorotiazida ($-4,22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p = 0,01$). Asimismo, en pacientes con ERC (es decir, aquellos con una media de FG al inicio del estudio de $45,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), la progresión de la ERC fue más lenta en el grupo de benazepril más amlodipino. Es más, la morbimortalidad cardiovascular fue menor en los pacientes con enfermedad renal tratados con amlodipino⁷.

El 5,1% (585 pacientes) de la población total tenía una albuminuria superior a $33,9 \text{ mg/mmol}$ de creatinina. La excreción de albúmina se redujo en el 63,8% de los pacientes tratados con hidroclorotiazida, pero sólo en el 29% de los tratados con amlodipino. Del mismo modo, en 585 pacientes que presentaban albuminuria basal superior a $33,9 \text{ mg/mmol}$, la proporción de pacientes que volvieron a microalbuminuria o normoalbuminuria fue diferente entre los grupos (89,6 frente a 49,7%; $p = 0,0012$)¹³. Aunque en las PA registradas en consulta había una pequeña diferencia a favor del grupo tratado con amlodipino, sin embargo, en la monitorización ambulatoria de presión arterial (un subgrupo de 573 pacientes con características clínicas similares a la muestra total) no hubo diferencias en la PAM de 24 horas o en los hemiperíodos entre ambos grupos⁸.

Se han presentado los cambios en el FG estimado ocurridos a lo largo del seguimiento en el estudio ACCOMPLISH. La pérdida de función renal aparece al inicio del seguimiento, en el grupo tratado con diuréticos, manteniendo posteriormente curvas de evolución paralelas⁹. Es posible interpretar esto como un trastorno funcional que mejoraría al suspender los diuréticos, pero no existe confirmación clínica de que sea así, puesto que no se interrumpió esta medicación. Además, el peor pronóstico cardiovascular de los pacientes tratados con diuréticos podría atribuirse a este empeoramiento funcional renal, puesto que son bien conocidas las implicaciones cardiovasculares de la ERC¹⁰. En este sentido, es interesante señalar que, en el grupo de tratamiento intensivo del estudio AASK, los pacientes aleatorizados a tratamiento con amlodipino también mostraron una menor progresión de la ERC y menor mortalidad cardiovascular¹¹.

La consecuencia de este estudio, con independencia de sus repercusiones desde el punto de vista terapéutico, es subrayar que la reducción de microalbuminuria o proteinuria no es sinónimo de conservación del FG (a través del cual medimos la capacidad funcional del riñón y decidimos la conveniencia de iniciar tratamiento renal sustitutivo). Por tanto, es impor-

tante deslindar ambos objetivos y considerar prioritariamente el segundo, en nuestras decisiones terapéuticas. La proteinuria solamente sería un buen marcador en algunas enfermedades, como la nefropatía diabética, pero no en todas las enfermedades renales.

La pregunta crucial que surge en este caso es: ¿cuál es el valor que debemos dar a la microalbuminuria como heraldo de la insuficiencia renal (definida como pérdida de FG)? Y, como consecuencia de la anterior, ¿hasta dónde debe intensificarse el tratamiento hipotensor en presencia de microalbuminuria?

Se ha comprobado que el aumento leve de la excreción urinaria de albúmina llamada *microalbuminuria* es, en muchos casos, un marcador precoz de enfermedad renal que, con frecuencia, precede unos años a la reducción de la FG. Por tanto, reducir la microalbuminuria podría ser un método eficaz para prevenir la insuficiencia renal crónica¹². Por el contrario, según la opinión de un comité científico patrocinado por la *National Kidney Foundation* y la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU., la proteinuria debe considerarse sólo un biomarcador. No es un marcador directo de supervivencia ni de cómo se siente el paciente, y tampoco es diagnóstico de insuficiencia renal. Según este documento no hay suficientes evidencias para asumir que la reducción de la proteinuria implique que se frene la progresión de la enfermedad renal en todas las circunstancias¹³. Dicho de otra manera, nos señala la presencia de problemas renales pero no es el problema *per se* ni, en consecuencia, su tratamiento obligatoriamente mejora el pronóstico de la lesión renal. En otras palabras, la excreción urinaria de albúmina puede ser considerada como un objetivo intermedio de tratamiento, pero el objetivo final son los cambios en el FG, con independencia de la reducción de la excreción de albúmina.

CONCLUSIONES

1. Un objetivo de presión arterial $<140/90 \text{ mmHg}$ reduce la progresión de la enfermedad renal.
2. Reducciones superiores con un objetivo cercano a $130/80 \text{ mmHg}$ pueden mejorar los resultados, sobre todo en pacientes proteinúricos.
3. Mayores reducciones no mejoran los resultados e incluso pueden empeorarlos.
4. La combinación de fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina con calcioantagonistas parece ofrecer ventajas en la enfermedad renal.
5. Nuestro objetivo debe ser conservar el filtrado glomerular más que reducir la albuminuria.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duka I, Bakris G. Influence of microalbuminuria in achieving blood pressure goals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:457-63.
2. Robles NR, Velasco J, Espinosa J, Mena C, Angulo E, on behalf of the MICREX Group Investigators. Persistent microalbuminuria after treatment with renin-angiotensin axis blockers; causes and results of treatment intensification. *J Renin Angiotensin System*. In press.
3. Appel LJ, Wright JT, Greene T, for the AASK Collaborative Research Group, Intensive Blood-Pressure Control in Hypertensive Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
5. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359: 2417-28.
7. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al, for the ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-81.
8. Jamerson KA, Bakris GL, Weber MA. 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in the ACCOMPLISH Trial. *N Engl J Med* 2010;363:98.
9. Sarafidis PA, Bakris G, Weber M. Changes in glomerular filtration rate with benazepril plus amlodipine or benazepril plus hydrochlorothiazide treatment in hypertensive patients at high risk; an analysis of the ACCOMPLISH trial. *World Congress of Nephrology, Milan, Italy; May 23, 2009: Sa199 (abstr)* (accessed Jan 7, 2010).
10. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
11. Contreras G, Greene T, Agodoa LY, Cheek DA, Junco G, Dowie D, et al. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension* 2005;46:44-50.
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
13. Levey AS, Cattran D, Friedman A. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2009;54:205-26.