

¿La asociación de benacepril-amlodipino es superior a la asociación de benacepril-hidroclorotiacida para frenar la progresión de la enfermedad renal crónica?

Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, 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.

Análisis crítico: Ana M.^ª Tato, Gema Fernández Juárez

Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10703

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con seguimiento medio de 2,9 años (DE 0,4). Registrado en ClinicalTrials.gov, con el número NCT00170950.

■ Asignación

-  Asignación aleatoria con reparto 1:1.

■ Enmascaramiento

-  Doble ciego.

■ Ámbito

-  EE.UU., Suecia, Noruega, Dinamarca y Finlandia.

■ Pacientes

-  Enfermos mayores de 55 años, hipertensos y con alto riesgo cardiovascular (antecedentes de cardiopatía isquémica, cerebrovascular, enfermedad renal crónica, arteriopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo o diabetes mellitus).

■ Intervenciones

-  **Grupo I:** benacepril (BZP) 20 mg + amlodipino (AML) 5 mg al día en 1 comprimido.
- **Grupo II:** BZP 20 mg + hidroclorotiacida (HTZ) 12,5 mg al día en 1 comprimido.
- Un mes después de la aleatorización se aumenta la dosis de BZP en ambos grupos a 40 mg.
- Dos meses después de la aleatorización se aumenta la dosis de cualquiera de los fármacos al máximo para conseguir una TA <140/90 mmHg (o <130/80 mmHg en diabéticos o afectados de enfermedad renal crónica [ERC]).

Tres meses después de la aleatorización se asocian otros antihipertensivos para conseguir una TA <140/90 mmHg (o <130/80 mmHg en diabéticos o afectados de ERC).

■ Variables de resultado

Primaria: tiempo en alcanzar evento cardiovascular combinado.

Secundarias:

- Tiempo transcurrido para duplicar la creatinina o alcanzar un FGe <15 ml/min, o requerir diálisis crónica.
- Progresión de ERC más muerte.
- Variaciones en la albuminuria.
- Variaciones en el FGe.

■ Tamaño de la muestra

-  Se trata de un ensayo dirigido por eventos en el que, asumiendo una tasa anual de eventos del 3,5% se estimó necesario alcanzar 1.642 pacientes con eventos primarios para detectar una diferencia de mortalidad del 15% con un error tipo I de 0,05 y una potencia del 90%. Posteriormente se aceptó una enmienda para disminuir la potencia del ensayo al 80%, con lo que el número final de eventos se redujo a 1.199.

■ Promoción

El ensayo fue diseñado por el comité ejecutivo de ACCOMPLISH (autores del manuscrito). El patrocinador fue el laboratorio farmacéutico Novartis, que además participó en la recopilación y análisis de los resultados. Todos los autores tuvieron acceso a los datos y fueron los responsables de la interpretación de los mismos y de su remisión para publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a datos demográficos, antropométricos, presión arterial y filtrado glomerular.

Variables de resultado

Evento renal: Duplicar Cr o alcanzar ERC estadio 5.

Grupo	Total		>65 años	
	BZP + AML	BZP + HTZ	BZP + AML	BZP + HTZ
N.º de casos	(n = 5.779)	(n = 5.750)	(n = 3.804)	(n = 3.818)
N (%)	113 (2)	215 (3,7)	70 (1,8)	138 (3,6)
Riesgo relativo (RR) (IC95%)	0,52 (0,42-0,65)		0,51 (0,38-0,58)	
Reducción relativa del riesgo (RRR) (%) (IC 95%)	48 (35-48)		49 (32-62)	
Reducción absoluta del riesgo (RAR) (%) (IC 95%)	0,01 (0,01-0,02)		0,02 (0,01-0,03)	
NNT (IC 95%)	57 (42-85)		57 (40-96)	

Otras variables

Los resultados fueron (BZP + AML frente a BZP + HTZ):

- Enfermos que duplican Cr: 105 (1,83%) frente a 208 (3,61%) ($p < 0,0001$).
- Enfermos que precisan diálisis crónica: 7 (0,12%) frente a 13 (0,23%) (NS).
- FG < 15 ml/min: 18 (0,31%) frente a 17 (0,3%) (NS).
- Progresión de ERC más muerte cardiovascular: 220 (3,83%) frente a 345 (5,99%) ($p < 0,0001$).
- Progresión de ERC más muerte de cualquier causa: 346 (6,02%) frente a 465 (8,07%) ($p < 0,0001$).

Efectos secundarios

Mayor porcentaje de enfermos con edema en el grupo BZP-AML (33,7 frente al 10,6%), mayor porcentaje de enfermos con mareos, hipotensión e hipopotasemia en el grupo de enfermos sin ERC en tratamiento con BZP-HTZ.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La combinación de BZP-AML debe ser considerada de elección frente a BZP-HTZ pues enlentece en mayor medida la progresión de la insuficiencia renal.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

1. Las conclusiones del ensayo son sólo aplicables a enfermos de alto riesgo cardiovascular, no son extensibles a todos los hipertensos.
2. La TA media tanto sistólica como diastólica fue discreta, aunque significativamente menor en el grupo tratado con BZP-AML (0,9/1,1 mmHg).
3. El diseño del estudio es dirigido por evento, esto es, no se cumple un tiempo de seguimiento determinado, sino que se detiene cuando se alcanza un acontecimiento determinado. La variable principal de estudio fue el evento cardiovascular, que se alcanzó en 1.231 enfermos. Sólo en el 9,2% de éstos se produjo un evento renal. Aunque es una variable preespecificada, el estudio está diseñado para detectar diferencias entre los grupos en eventos cardiovasculares, no renales. De hecho, el ensayo se finaliza cuando se alcanza un número determinado de acontecimientos cardiovasculares.
4. En el caso de la función renal, el acontecimiento predominante fue el aumento de creatinina, no el FG < 15 ml/min o la necesidad de diálisis. Este aumento de creatinina puede implicar únicamente cambios hemodinámicos favorables en el caso de amlodipino frente a desfavorable con diuréticos.
5. Parece poco riguroso considerar como evento renal el evento combinado mortalidad cardiovascular + deterioro de función renal, cuando el 70% de acontecimientos de este grupo se deben a aumento de la creatinina. Lo mismo pasa, aunque en menor medida, con el evento combinado, que incluye muerte de cualquier causa.

6. Dentro del estudio se realiza un subestudio en población con ERC (FGe <46 ml/min/1,73 m² en mujeres; FGe <55 ml/min/1,73 m² en hombres). ¿Podemos considerar válida la opción terapéutica de BZP e HTZ para estos FG?
7. De especial interés es el hallazgo de que la mayor reducción de la microalbuminuria en el grupo con HTZ no se acompaña de mejor pronóstico renal, lo que apoya la importancia de utilizar variables de resultado «duras» en los ensayos clínicos, y no variables intermedias como la albuminuria.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En enfermos hipertensos de elevado riesgo cardiovascular, la combinación de BZP-AML frente al tratamiento con BZP-HTZ ha demostrado una menor mortalidad cardiovascular o de cualquier causa. No podemos determinar su papel sobre la progresión de enfermedad renal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Progresión enfermedad renal crónica.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular elevado. Combinación benacepril-amlodipino. Combinación benacepril-hidroclorotiazida. Morbimortalidad cardiovascular. Progresión de enfermedad renal.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

Sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)