

¿El control de la presión arterial puede reducir de forma independiente el riesgo de desarrollar microalbuminuria en enfermos con diabetes tipo 2 sin nefropatía diabética?





P. Ruggenti, A. Perna, M. Ganeva, B. Ene-Iordache, G. Remuzzi, for the Benedict Study Group

Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472-3481

Análisis crítico: A. Martínez Castela¹ / C. Quereda² / J. L. Górriz³


¹Servicio de Nefrología. H. U. de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona. ²Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³H. U. Doctor Peset. Valencia.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Análisis *post hoc* (ver nota metodológica) del ensayo BENEDICT para investigar si la reducción de la presión arterial (PA) y los inhibidores de la conversión de la angiotensina (IECA) presentan efectos independientes sobre la disminución de la aparición de microalbuminuria. El ensayo BENEDICT es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en el que enfermos diabéticos tipo 2 sin nefropatía fueron asignados a tratamiento en grupos paralelos (IECA, bloqueante de canales de calcio —BCa—, combinación de ambos, o placebo) durante al menos 3 años (mediana 3,8 años).


 **Asignación:** No se indica método de aleatorización.


 **Enmascaramiento:** El estudio fue enmascarado para pacientes y para médicos.

 **Ámbito:** Servicios de Nefrología y Diabetología del Instituto Mario Negri, Bérgamo, Italia.

 **Pacientes:** 1.204 enfermos con diabetes tipo 2 (criterios de la OMS), sin albuminuria y con hipertensión arterial (PA sistólica > 130 mmHg o PA diastólica > 85 mmHg).

 **Intervención:** 1. IECA: Trandolapril 2 mg/día, n = 301. 2. BCa: verapamil 240 mg/día, n = 303. 3. Combinación: (trandolapril 2 mg/día + verapamil 180 mg/día), n = 300. 4. Placebo, n = 300. La diana de PA fue 120/80 mmHg. Se permitieron antihipertensivos adicionales si no se conseguía el objetivo, con el siguiente orden: 1º, hidroclorotiacida o furosemida; 2º, doxazosina, prazosina, clonidina, metildopa o beta-bloqueantes.

 **Variables de resultado:** *Variable principal:* tiempo hasta la aparición de microalbuminuria persistente (> 20 mg/min en 2/3 muestras consecutivas, persistiendo 2 meses después). Fue medida cada 6 meses hasta el final del estudio. En este estudio, se analiza la influencia de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (TAM) y Presión del Pulso (PP), a nivel basal (PAB), y a lo largo de la evolución, medidas como la media desde el 3 mes después de la aleatorización hasta el final (PAM seguimiento) o como máximo descenso de la PA (Δ PA).

 **Tamaño muestral:** Suponiendo una incidencia de microalbuminuria a 3 años del 9,5% en el grupo placebo y de 3,1% en el grupo de combinación, se calcularon un total de 225 sujetos en cada grupo para conseguir un poder del 80% con un error tipo I del 5%.

Patrocinio: Estudio diseñado, realizado y publicado bajo los auspicios del Instituto para la Investigación Mario Negri, Bérgamo, Italia. Financiado por Abbott (Alemania).

RESULTADOS PRINCIPALES

TA basal: PAS, PAD; Tam y PP no presentaron relación con la microalbuminuria (análisis por modelo de regresión de Cox). TA media y reducción de TA durante la evolución. Los enfermos que desarrollan microalbuminuria presentaron PAS, PAD y PAM significativamente más altas durante el seguimiento. Estos enfermos presentaron también una reducción de PAS, durante el seguimiento significativamente más baja (reducción de PAD, TAM y PP no significativa).

El análisis mediante un modelo de regresión de Cox mostró un mayor riesgo de microalbuminuria asociado con una mayor PA durante el seguimiento:

PAS (razón de riesgos proporcionales —HR— ajustado 1,04; intervalo de confianza —IC— 95%; 1,02 a 1,06; $P < 0,0002$).

PAD (HR ajustado 1,05; IC 95%: 1,01 a 1,10; $P > 0,0085$).

PAM (HR ajustado 1,07; IC 95%: 1,03 a 1,10; $P < 0,0004$).

PP (HR ajustado 1,03; IC 95%: 1,01 a 1,06; $P < 0,0075$).

El análisis mostró también la asociación de una mayor reducción de PA (PAS, PAD, PAM y PP) con una disminución del riesgo de microalbuminuria. Estas relaciones se mantuvieron después del ajuste con variables basales y tratamiento o no con Trandolapril, Verapamil o combinación de ambos.

En el estrato con PA más alta que la mediana del grupo, y también en el estrato con reducción de PA menor que la mediana del grupo, los tratados con IECA presentan significativamente menos microalbuminuria que los no tratados con IECA. Esto no sucede en el estrato de enfermos con PA más baja que la mediana del grupo, ni en los tratados con BCa en ninguna circunstancia.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En enfermos hipertensos y normoalbuminúricos con diabetes tipo 2, tanto la reducción de la presión arterial como la administración de IECAs pueden actuar de forma independiente en la prevención del desarrollo de microalbuminuria.

CLASIFICACIÓN

Nefropatía diabética. Progresión de la enfermedad renal. IECA. Bloqueantes de los canales del calcio. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este trabajo consiste en un análisis *post hoc* del Estudio BENEDICT (ver nota clínica), en el que se demuestra que el tratamiento con un IECA (trandolapril), solo o asociado a un bloqueante de los canales del Calcio (verapamilo), reduce el riesgo de desarrollo de microalbuminuria en enfermos diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial, lo que no sucede cuando se utiliza aisladamente el bloqueante del Calcio.

Pero el estudio inicial no aclara si la reducción de la presión arterial y el IECA presentan efectos independientes sobre la disminución de la proteinuria o, por el contrario, ambos fenómenos están relacionados. Para resolver esta cuestión los autores realizan el análisis *post hoc* que ahora revisamos.

El principal inconveniente de este trabajo es, precisamente, el tratarse del análisis *post hoc* de un estudio previo. Es decir, constituye una reconsideración posterior al diseño y realización del mismo, formulando una pregunta que no estaba prevista inicialmente. Como es sabido (ver nota metodológica), este tipo de análisis deben ser valorados con precaución y sus resultados considerados simplemente como previos o preliminares hasta la

realización de un estudio diseñado específicamente para probar la hipótesis que se desprende de sus resultados.

Sin embargo, el análisis que se realiza en este trabajo no es sino un extensión del estudio estadístico previo, que estudia mediante modelos de regresión de Cox distintos estratos de PA en tratamiento con los distintos hipotensores incluidos y evalúa la aparición de microalbuminuria a lo largo de la evolución. La metodología desarrollada es correcta y por tanto consideramos que sus resultados son válidos y responden a la hipótesis planteada.

En los pacientes con PA por encima de la media, el trandolapril redujo significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria a los mismos niveles observados en los pacientes que tenían valores de PA por debajo de la media, también tratados con trandolapril. Ello no sucedió en los pacientes tratados con verapamil. En diabéticos tipo 2 hipertensos y normoalbuminúricos el tratamiento con IECA es especialmente efectivo en pacientes con PA mal controlada, previniendo el desarrollo de microalbuminuria.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Son coincidentes con las referidas por los autores del trabajo.

NOTAS CLÍNICAS

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL PARA LA PREVENCIÓN DE LA MICROALBUMINURIA EN DIABÉTICOS: EL ESTUDIO BENEDICT (A. Martínez Castela)

En la actualidad existe gran controversia respecto a si debe instaurarse tratamiento precoz con IECAs o ARA II cuando el paciente diabético está hipertenso pero aún no ha desarrollado microalbuminuria. Algunos estudios¹ han demostrado que reducir la PA media por debajo de 92 mmHg retrasa la caída del Filtrado Glomerular (FG), lo que no han podido demostrar otros estudios, como AASK, ABD o REIN-2^{2,4}. Por otra parte, el beneficio del tratamiento con IECA ha sido analizado en un meta-análisis de 16 estudios incluyendo 7.603 pacientes, diabéticos, hipertensos y normoalbuminúricos, que ha demostrado una reducción del 42% de riesgo de desarrollar microalbuminuria⁵. El Estudio BENEDICT⁶, es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego que fue diseñado para discernir si un IECA y un bloqueante de los canales del calcio, solos o en combinación, previenen la aparición de microalbuminuria en sujetos diabéticos e hipertensos. Se incluyeron 1.204 pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos y normoalbuminúricos, que fueron seguidos durante 3,8 años en tratamiento con trandolapril, verapamil o la combinación de ambos. La variable primaria (microalbuminuria persistente) se alcanzó en el 5,7% de los tratados con trandolapril más verapamil, en el 6,0% de los sujetos que solo recibieron trandolapril, en el 11,9% de los tratados con verapamil, y en el 10% en el grupo placebo. Esto suponía una reducción del riesgo de aparición de albuminuria en comparación con placebo del 60% (razón de riesgos proporcionales -hazard ratio HR, 0,39; IC 95% 0,21 a 0,73) con la combinación trandolapril y verapamil, del 50% con trandolapril solo (HR 0,49; IC 95% 0,27 a 0,90), sin efecto cuando se utiliza solo el Verapamil. En los pacientes con PA por encima de la media, el trandolapril redujo significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria a los mismos niveles observados en los pacientes que tenían valores de PA por debajo de la media, también tratados con trandolapril. Ello no sucedió en los pacientes tratados con verapamil. En diabéticos tipo 2 hipertensos y normoalbuminúricos el tratamiento con IECA es especialmente efectivo en pacientes con PA mal controlada, ya que previene el desarrollo de microalbuminuria. Por tanto, este trabajo demostró que el tratamiento con un IECA (trandolapril) solo, o asociado a un bloqueante de los canales del Calcio (verapamilo), reduce el riesgo de desarrollo de microalbuminuria en enfermos diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial, lo que no sucede cuando se utiliza aisladamente el bloqueante del Calcio. Por ello parece razonable postular que los

IECA deben administrarse precozmente en pacientes hipertensos con diabetes. La reducción de la PA y el tratamiento con IECA producen un efecto anti-microalbuminúrico independiente y aditivo. El impacto del control de la PA sobre el desarrollo de microalbuminuria traduce la vulnerabilidad del riñón diabético ante la agresión de la PA elevada. Por ello resulta fundamental reducir la PA para mejorar la presión intraglomerular y prevenir el daño glomerular. Dicho beneficio hemodinámico se observa particularmente cuando la PA no se controla de forma eficiente.

REFERENCIAS

- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Green T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seiffer JL; the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
- Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Philips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl. 2): B54-B64.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganava M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarsi E, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G; REIN-2 Study Group: Blood pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
- Strippoli GFM, Craig M, Schena FP, Craig JC: Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3081-3091.
- Ruggenenti P, et al for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-1951, 2004.

NOTAS METODOLÓGICAS

ANÁLISIS POST HOC (F. García López)

El análisis *post hoc* es aquél que no estaba previsto en el protocolo inicial cuando se diseñó el ensayo o el meta-análisis. Por el contrario, se trata de un análisis que, en muchas ocasiones, surge a partir de la mirada a los datos obtenidos en el ensayo. Se emplea con frecuencia en los análisis de subgrupos. Tiene que ver con el concepto de «dragado de datos», «expedición de caza», «expedición de pesca» o, con términos más drásticos, «tortura de datos», que suponen efectuar múltiples miradas a los datos hasta que estos aporten alguna asociación que sea estadísticamente significativa. El riesgo estadístico de estos análisis *post hoc* es que den lugar a asociaciones espurias. Todos los proyectos de investigación se conciben como instrumentos para comprobar hipótesis previamente formuladas. Los análisis *post hoc*, al no corresponder a hipótesis previas, no sirven para comprobar nada sino, a lo sumo, para formular nuevas hipótesis que deberán comprobarse en estudios posteriores, ya con sus hipótesis y sus datos recogidos expresamente para comprobarlas. En un meta-análisis del efecto de los betabloqueantes después del infarto agudo de miocardio se obser-

vó un beneficio de los betabloqueantes en todos los ensayos excepto en uno que reclutó predominantemente a pacientes alemanes, en donde los betabloqueantes parecieron tener un efecto algo perjudicial. Un análisis *post hoc* podría haber llamado la atención sobre la especificidad de los pacientes alemanes. Pero concluir, basado en ello, que los betabloqueantes no deberían administrarse a pacientes alemanes con infarto de miocardio sería un despropósito. En resumen, aunque los análisis *post hoc* se consideran análisis inadecuados en muchas ocasiones, carentes de credibilidad, también pueden tener su justificación en ocasiones, para aprovechar la información obtenida en un ensayo clínico, por ejemplo, y su utilidad, si se toma en cuenta su limitación principal, como su carácter meramente exploratorio.

REFERENCIAS

- Silverman WA. Human experimentation. A guided step into the unknown. Oxford: Oxford University Press, 1985. 14-30. Lasserre M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet* 2002; 360: 1620-1622.