

Objetivos de presión arterial en pacientes de alto riesgo cardiovascular: beneficios del control estricto

Julián Segura

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Biomédica i+12. Madrid

NefroPlus 2016;8(2):113-117

RESUMEN

La hipertensión arterial participa de forma clara en la fisiopatología de la enfermedad renal crónica y por ello esta relación ha sido motivo de numerosos estudios. Sin embargo, no hay un consenso claro sobre los objetivos de control de la presión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica. Tras varios años en los que se recomendaba un objetivo más estricto en pacientes diabéticos o con enfermedad renal crónica, en 2013 la mayoría de las guías redujeron el grado de exigencia de control tensional. Los resultados del estudio SPRINT han vuelto a reabrir el debate sobre la conveniencia de un objetivo de control de la presión arterial más estricto en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Varios estudios sobre el efecto del control intensivo en pacientes con enfermedad renal crónica y diversos metaanálisis han mostrado un beneficio adicional en la reducción del riesgo cardiovascular. El grado de control de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica dista mucho de ser un problema resuelto. La decisión de los objetivos de control debe basarse en un abordaje individualizado que tenga en cuenta las características clínicas de cada paciente, así como los riesgos y beneficios del descenso de la presión arterial en el paciente con enfermedad renal crónica, para optar por la estrategia de control más adecuada.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Control estricto. Riesgo cardiovascular elevado. Estudio SPRINT.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta al 8-16 % de la población mundial¹. La principal causa de mortalidad de estos pacientes es la enfermedad cardiovascular (ECV)². Existe un elevado grado de solapamiento fisiopatológico y clínico entre la ERC y la ECV, con determinantes tan importantes como el aumento del estrés oxidativo, la anemia, la hipertensión o la diabetes.

La hipertensión arterial (HTA) participa de forma clara en la fisiopatología de la ERC, por ello esta relación ha sido motivo de numerosos estudios. Sin embargo, no hay un consenso claro sobre los objetivos de control de la presión arterial (PA) en pacientes con ERC³⁻⁵. Tras varios años en los que se recomendaba un objetivo más estricto en pacientes diabéticos o con ERC, en

2013 la mayoría de las guías para el manejo de la HTA abandonaron el concepto "cuanto más bajo sea el objetivo, mejor para el paciente". De tal forma, las guías de la European Society of Hypertension y la European Society of Cardiology recomiendan un objetivo de control tensional de 140/90 mmHg para pacientes con ERC⁵. Asimismo, el Eighth Joint National Committee publicó en 2014 su recomendación de un objetivo de control de la PA < 150/90 mmHg en pacientes no diabéticos mayores de 60 años, y < 140/90 mmHg en diabéticos o pacientes con ERC⁴. Por su parte, las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomiendan un objetivo < 140/90 mmHg para pacientes con ERC, tanto diabéticos como no diabéticos, y sugieren un objetivo más estricto (< 130/80 mmHg) en pacientes con una excreción urinaria de albúmina > 30 mg/24 h o 30 mg/g³.

En este contexto, los resultados del estudio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) han vuelto a reabrir el debate sobre la conveniencia de un objetivo de control de la PA más estricto en pacientes con riesgo CV elevado⁶.

CONTROL ESTRICTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Existe una relación entre la elevación de la PA y el grado de ERC. Wang et al evaluaron 1.282 pacientes con ERC y los clasificaron

Correspondencia: Julián Segura

Unidad de Hipertensión Arterial.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Centro de Actividad Ambulatoria, planta 1.ª, bloque A.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.
hta@juliansegura.com

según sus valores de PA ambulatoria diurna y nocturna: 262 (20,4 %) presentaban hipertensión nocturna; 651 (50,8 %) hipertensión diurna y nocturna; 19 (1,5 %) hipertensión solo diurna, y 350 (27,3 %) eran normotensos. La prevalencia de hipertensión diurna y nocturna aumentaba según el grado de ERC desde el 21,45 % en los pacientes con ERC grado 1, a 79,68 % para los que presentaban una ERC grado 5⁷.

En 1994, Klahr et al analizaron por primera vez el efecto del control estricto de la PA sobre la progresión de la ERC⁸. Se incluyeron 840 pacientes y se asignaron a dos pautas de restricción proteica diferentes y a control estricto o estándar de la PA. En los 4 primeros meses de seguimiento se observó una reducción del filtrado glomerular (FG) más marcada en los pacientes incluidos en el grupo de control estricto en comparación con el grupo estándar (3,4 frente a 1,9 ml/min; $p = 0,010$). Sin embargo, desde el cuarto mes de seguimiento hasta los 3 años de seguimiento, esta tendencia se invierte y el FG desciende más lentamente en los pacientes del grupo de control estricto (2,8 frente a 3,9 ml/min; $p = 0,006$). Aunque, en conjunto, las diferencias no fueron significativas en los cambios de la función renal a los 3 años (10,7 frente a 12,3 ml/min), también se observó en los pacientes con una excreción urinaria de proteínas > 1 g/24 h que el ritmo de progresión de la ERC era más lento en comparación con los que tenían una proteinuria < 1 g/24 h.

En 2015 se publicó un análisis sobre la evolución de la enfermedad renal y la morbimortalidad de los pacientes incluidos en el estudio de Klahr et al⁹. Tras un tiempo medio de seguimiento de 19,3 años, los pacientes incluidos en el grupo de control estricto presentaban una disminución del riesgo de mortalidad del 18 %, independientemente de la evolución de su función renal. Más aún, entre los pacientes que habían iniciado algún programa de tratamiento sustitutivo renal, el riesgo de mortalidad era un 28 % menor en los que estuvieron incluidos en el grupo de control estricto. Asimismo, en estos pacientes, la tasa de complicaciones CV como insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad coronaria era significativamente menor (el 5,3 frente al 13,1 %, $p = 0,02$, y el 8,2 frente al 19,0 %, $p = 0,004$, respectivamente). Estos resultados refuerzan la idea de que son necesarios estudios con un período de seguimiento suficientemente prolongado para detectar diferencias significativas en la progresión de la lesión renal como resultado de una estrategia de control más estricto de la PA.

Otro estudio que analizó el efecto de un objetivo intensivo de control tensional en pacientes con ERC fue el AASK (African-American Study of Kidney Disease and Hypertension), que incluyó un total de 1.094 pacientes de raza negra con ERC¹⁰. El estudio se dividió en dos fases: la primera, en la que se distribuyó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos, uno con un objetivo intensivo de control tensional ($< 130/80$ mmHg) y otro de control estándar ($< 140/90$ mmHg). Durante esta primera fase, también se distribuyeron los pacientes de forma aleatoria en tres grupos de tratamiento antihipertensivo, basado en ramipril, metoprolol o amlodipino. En la segunda fase se realizó seguimiento en abierto y todos los pacientes recibie-

ron ramipril. La variable principal del estudio fue la progresión de la ERC, definida como una duplicación de la creatinina plasmática, el inicio de tratamiento sustitutivo renal o el fallecimiento. Se realizó un seguimiento de entre 8,8 y 12,2 años. Durante la primera fase, la media de PA fue de 130/78 mmHg en el grupo intensivo y de 141/86 mmHg en el grupo de control estándar; en la segunda fase, los promedios fueron 131/78 y 134/78 mmHg, respectivamente. No se encontraron diferencias en el riesgo de la variable principal (*hazard ratio* [HR]: 0,91; $p = 0,27$). Sin embargo, los efectos del control tensional fueron diferentes en función del nivel de proteinuria al inicio del seguimiento, con un beneficio potencial en pacientes con un cociente proteinuria/creatininuria > 300 mg/g.

Los pacientes incluidos en el grupo de control intensivo mostraron una menor incidencia de la variable principal (HR en el grupo de control intensivo: 0,73; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,58-0,93; $p = 0,01$).

ESTUDIO SPRINT

El estudio SPRINT evaluó el efecto que podría tener sobre el riesgo de enfermedad CV un objetivo de control de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg en comparación con un control estándar de PAS < 140 mmHg¹¹. Entre 2010 y 2013 se incluyeron 9.361 sujetos mayores de 50 años con PAS entre 130-180 mmHg y con un riesgo elevado de ECV. Se excluyeron los sujetos con diabetes, historia de enfermedad cerebrovascular y aquellos con un FG < 20 ml/min/1,73 m² o con proteinuria > 1 g/24 h.

En septiembre de 2015 se anunció la finalización anticipada del estudio, ya que se observaba una reducción del riesgo relativo del 30 % de complicaciones CV y del 25 % de la mortalidad en el grupo de pacientes incluidos en el grupo con el objetivo de control de PAS < 120 mmHg, en comparación con el grupo control⁶.

El estudio SPRINT ha mostrado un efecto beneficioso en el grupo de pacientes con el objetivo estricto de PA, tanto en su variable principal como en la mortalidad de cualquier causa, y este efecto se observó también en el análisis por subgrupos, incluyendo la presencia o ausencia de ERC, la edad, el sexo, la raza, la presencia de ECV previa o la PAS basal⁶. Entre los pacientes con ERC al inicio del estudio, no se detectaron diferencias en variables renales como una reducción del 50 % del FG basal o el inicio de tratamiento sustitutivo renal. Entre los pacientes sin enfermedad renal al inicio, el porcentaje de pacientes que vio reducido su FG más de un 30 % o que descendió por debajo de 60 ml/min/1,73m² fue superior en el grupo de tratamiento estricto. Estos datos son concordantes con lo observado en otros estudios sobre función renal, en los que el corto período de seguimiento no favorece detectar diferencias en el pronóstico renal, pero sí se evidencia un descenso más llamativo de la función renal en las etapas tempranas del seguimiento.

Además, el concepto de asignar un único objetivo de control tensional en pacientes con ERC puede constituir una simplifica-

ción excesiva ante un problema terapéutico en pacientes con características muy diferentes¹², tanto en edad como en comorbilidades. El estudio SPRINT se diseñó de forma específica para incluir más de 2.600 sujetos con una edad ≥ 75 años. Aunque su diseño no incluía un análisis de la fragilidad de los pacientes incluidos, se recogieron datos relevantes como tests neuropsicológicos de función cognitiva o la velocidad de la marcha. Recientemente, Pajewski et al¹³ desarrollaron un índice de fragilidad aplicado a los pacientes incluidos en el estudio SPRINT para evaluar su grado de fragilidad y el efecto sobre su actividad diaria. Dicho índice incorpora información sobre la función cognitiva global, el estado de salud, los síntomas de depresión, varios parámetros bioquímicos, las medidas de PA y los antecedentes médicos. También se disponía de la velocidad de la marcha en pacientes mayores de 75 años.

Según dicho índice, se clasificó a 1.747 (18,8 %) como pacientes con buen estado general, 4.999 (53,7 %) con un estado general no tan bueno y 2.560 (27,5 %) como pacientes frágiles. Los pacientes con buen estado general presentaban una edad menor y con más frecuencia eran varones, de raza blanca, con mayor nivel educativo, consumidores de alcohol y con un menor consumo de fármacos antihipertensivos. Tras un período medio de 3 años de seguimiento se aprecia una clara estratificación en función del grado de fragilidad en la aparición de caídas reportadas por el paciente, caídas graves e ingresos hospitalarios. Asimismo, este estudio muestra que el índice de fragilidad de los pacientes del estudio SPRINT de más de 80 años ($n = 1.159$) es muy similar al de los pacientes del estudio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)¹⁴. El estudio HYVET se caracterizó por incluir pacientes de edad avanzada, pero con buen estado general, lo que podría favorecer una mejor tolerancia a cifras tensionales más bajas. La presencia de un grado similar de fragilidad en el estudio SPRINT puede haber contribuido en sus resultados.

CONTROL ESTRICTO FRENTE A CONTROL ESTÁNDAR DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En 2013 se publicó un metaanálisis de todos los estudios aleatorizados que evaluaban el efecto de diferentes objetivos de control tensional en pacientes con ERC sobre la progresión de su enfermedad renal y CV¹⁵. En total se incluyeron datos de 11 estudios, lo que suponía un total de 9.287 pacientes y 1.264 eventos renales, definidos como duplicación de la creatinina plasmática basal, reducción del 50 % del FG o inicio de tratamiento sustitutivo renal. En comparación con los pacientes asignados a un objetivo de control estándar, aquellos con un objetivo de control más estricto mostraban una reducción del riesgo de la variable principal (HR: 0,82; IC del 95 %, 0,68-0,98) y del inicio de tratamiento sustitutivo (HR: 0,79; IC del 95 %, 0,67-0,93). El análisis por subgrupos mostraba diferencias significativas en función de la proteinuria basal. En presencia de proteinuria, los pacientes sometidos a control estricto mostraban una reducción del riesgo de progresión de su ERC (HR: 0,73; IC del 95 %, 0,62-0,86), pero este efecto no se observaba en pacientes sin proteinuria basal (HR: 1,12; IC del 95 %, 0,67-1,87).

Más recientemente, Thomopoulos et al¹⁶ han publicado otro metaanálisis que incluye todos los estudios realizados entre 1966 y 2015, concretamente 16 estudios que comparan un objetivo de control tensional más intensivo frente a otro estándar, con un total de 52.235 pacientes. Entre estos estudios se incluyen los que analizan pacientes con ERC previamente citados, como el estudio MDRD o AASK, y también se incluye el estudio SPRINT y otros similares con pacientes hipertensos de alto riesgo CV¹⁶. En el grupo de control intensivo se observó una reducción significativa del riesgo relativo de ictus (0,71; IC del 95 %, 0,60-0,84), complicaciones coronarias (0,80; IC del 95 %, 0,68-0,95), complicaciones CV mayores (0,75; IC del 95 %, 0,68-0,85) y mortalidad CV (0,79; IC del 95 %, 0,63-0,97), pero no de insuficiencia cardíaca o de mortalidad por cualquier causa. Cuando se estratifica a los pacientes según su riesgo CV, la reducción del riesgo relativo es similar en los diferentes estratos, pero la reducción del riesgo absoluto aumentó de forma directa con el riesgo. Por el contrario, al estratificar según tres diferentes objetivos de control de PAS (< 150 , < 140 y < 130 mmHg), la reducción del riesgo relativo también es similar, pero la reducción del riesgo absoluto de la mayoría de las variables disminuye en los estratos más bajos.

CONCLUSIONES

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología destacan que el control adecuado de la PA constituye la base de la prevención CV, renal y global en el paciente con ERC. En la misma línea que las guías KDIGO³, se recomienda que el objetivo de control sea una PA $< 140/90$ mmHg en pacientes con cociente albúmina/creatinina < 30 mg/g, sean o no diabéticos (GR 1B), y una PA $< 130/80$ mmHg en pacientes con cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g, tanto en no diabéticos como en diabéticos (GR 2D). El objetivo previo de una PA $< 130/80$ mmHg para todos los pacientes con ERC, con independencia del valor de albuminuria o proteinuria, era una recomendación basada sobre todo en datos observacionales¹⁷.

Los resultados del estudio SPRINT han reabierto un debate sobre los efectos beneficiosos de una reducción más estricta de las cifras tensionales, aunque debe recordarse que el estudio SPRINT es un estudio sobre pronóstico CV, pero no sobre progresión de ERC¹⁸. En dicho estudio se comparan los efectos de una estrategia de control tensional basada en un objetivo estándar frente a otro más estricto en pacientes con enfermedad CV previa o alto riesgo de presentarla, incluyendo pacientes de edad avanzada o ERC leve-moderada, pero que excluyó a pacientes con ERC avanzada o con proteinuria > 1 g/24 h.

Por otra parte, es importante resaltar la diferencia que existe entre el objetivo de control tensional planteado en los diferentes estudios y los valores de PA obtenidos al final del seguimiento de dichos estudios. El metaanálisis de Thomopoulos et al, sobre los estudios dirigidos a analizar un objetivo de control estricto frente a otro más conservador, muestra esa diferencia¹⁶. Muchos estudios alcanzan una PA al final del estudio que no llega al objetivo estricto, pero esto no impide que los pacientes incluidos en dicha rama de control se beneficien de un mejor

pronóstico CV. Por el contrario, algunas evidencias recientes sugieren que la aplicación generalizada de objetivos menos exigentes podría aumentar la inercia terapéutica, que se manifiesta en una disminución en la prescripción de terapias combinadas en favor de la monoterapia, lo que puede reducir la tasa de pacientes controlados¹⁹.

El grado de control de la HTA en pacientes con ERC dista mucho de ser un problema resuelto. Según datos del Registro Español de Monitorización Ambulatoria de PA, en pacientes con ERC un 21,7 % muestra cifras de PA clínica < 140/90 mmHg y solo un 8,1 % muestra una PA clínica < 130/80 mmHg²⁰. Por tanto, la decisión de los objetivos de control debe basarse en un abordaje individualizado que tenga en cuenta las características clíni-

cas de cada paciente, así como los riesgos y beneficios del descenso de PA en el paciente con ERC para optar por la estrategia de control más adecuada²¹. Los pacientes con ERC o pacientes de elevado riesgo CV con un grado bajo de fragilidad, similares a los pacientes del SPRINT, pueden beneficiarse de un objetivo de control tensional más estricto. Por el contrario, los pacientes con mayor grado de fragilidad precisarán un abordaje más conservador.

Conflictos de interés

El autor declara que ha recibido honorarios como ponente o asesor de AstraZeneca, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Esteve, Medtronic, Menarini, MSD, Pfizer y Servier.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3 Suppl 1):A7-8.
2. Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis Mon.* 2015;61:403-13.
3. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337-414.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA.* 2014;311:507-20.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.
6. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16.
* Este estudio analiza los beneficios de un control tensional estricto frente a estándar en pacientes de alto riesgo CV, reabriendo de nuevo la controversia.
7. Wang C, Deng WJ, Gong WY, Zhang J, Tang H, Peng H, et al. High prevalence of isolated nocturnal hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002025.
8. 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.
* Este estudio mostraba por primera vez los beneficios del control tensional estricto en pacientes con enfermedad renal.
9. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, Sarnak M, Tighiouart H, Grimes B, et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;87:1055-60.
* Este estudio es la prolongación del anterior y muestra los beneficios en protección CV en los pacientes incluidos en la rama de control tensional estricto.
10. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:918-29.
11. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials.* 2014;11:532-46.
12. Covic A, Aetree M, Goldsmith D, Kanbay M. SPRINT: The study nephrologists might take with a grain of salt. *J Clin Hypertens.* 2016; doi: 10.1111/jch.12866. [Epub ahead of print].
13. Pajewski NM, Williamson JD, Applegate WB, Berlowitz DR, Bolin LP, Chertow GM, et al. Characterizing frailty status in the systolic blood pressure intervention trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:649-55.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98.
15. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185:949-57.
16. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:613-22.
* En este metaanálisis se incluyen todos los estudios que comparan control tensional estricto frente a estándar y muestra el beneficio asociado al control estricto.
17. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34:302-16.

18. Chertow GM, Beddhu S, Lewis JB, Toto RD, Cheung AK. Managing hypertension in patients with CKD: A marathon, not a SPRINT. *J Am Soc Nephrol.* 2016;24:40-3.
19. Escobar C, Abad-Cardiel M, Prieto MA, De la Figuera M, Barrios V, Segura J. Changes in therapeutic targets and level of control of arterial hypertension: New evidence. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2016; 33:63-8.
20. Gorostidi M, Sarafidis PA, De la Sierra A, Segura J, De la Cruz JJ, Banegas JR, et al; Spanish ABPM Registry investigators. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693 patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:285-94.
21. Gosmanova EO, Kovesdy CP. Blood pressure targets in CKD: Lesson learned from SPRINT and previous observational studies. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:88.

* Este estudio muestra el porcentaje de pacientes con ERC con cifras tensionales controladas según PA clínica y ambulatoria.