

Estricto Control de la Presión Arterial en Pacientes con Hipertensión Arterial y Disfunción Renal Leve a Moderada: Beneficio Potencial en Cuanto a Niveles de Microalbuminuria

Título Corto: Control de Hipertensión y Microalbuminuria

Jorge Rodríguez-Larrain E.¹, Rodolfo Zavala², Elizabeth Escudero², Aldo Vivar², Abdías Hurtado², Flor Luna¹, Jorge Vincés¹

Abstracto

Hipótesis: Investigamos si en pacientes no diabéticos con disfunción renal, la disminución de la presión diastólica a niveles por debajo de 85 mmHg estaba asociada con una disminución en los niveles de microalbuminuria.

Métodos: Análisis de 29 pacientes vistos en forma consecutiva con hipertensión arterial esencial y disfunción renal leve a moderada tratados con losartan o Captopril.

Resultados: De los 29 pacientes, 69% fueron de sexo femenino y 65% mayores de 55 años. Todos con disfunción renal leve a moderada (depuración de creatinina basal promedio 53.1 ml/min) e HTA (48% leve y moderada). Al cabo de 12 semanas no se observó variación en la depuración de creatinina (57.58 ml/min) pero sí una disminución significativa en los valores de presión arterial diastólica con respecto a niveles basales, 101,7 ± 5.1 vs 85.5 ± 6.2 mmHg ($p = 0.0001$). los valores de microalbuminuria disminuyeron con respecto al basal, aunque no en forma significativa, 65.71 ± 238 vs 55.69 ± 188 ($p = ns$). Sin embargo, en los 11 pacientes que lograron al final del estudio una presión arterial diastólica por debajo de 85 mmHg si se observó una disminución significativa en microalbuminuria llegando a 28.3 ± 33 mg/l ($p < 0.001$).

Conclusión: Se observó una reducción significativa en los niveles de microalbuminuria solo en aquel grupo de pacientes que al final del estudio lograron una presión arterial diastólica por debajo de 85 mmHg.

Palabras clave: Hipertensión, Microalbuminuria, Losartan, Captopril

Estricto control de la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial y disfunción renal leve a moderada: beneficio potencial en cuanto a niveles de microalbuminuria

Microalbuminuria, un fenómeno funcional dependiente de la presión intraluminal ejercida a nivel de vasos sanguíneos en la zona glomerular renal, ha sido propuesta como un factor independiente de riesgo para mortalidad cardiovascular (1-2). Microalbuminuria es la manifestación más temprana del daño renal en hipertensión esencial. Hansson et al demostró que la disminución intensiva de la presión sanguínea en asociación con la ingesta rutinaria de aspirina disminuye la tasa de eventos cardiovasculares (3). Turner et al describió que en una población diabética el control estricto de la presión sanguínea ($< 150/85$ mmHg) disminuye la tasa de complicaciones microvasculares y macrovasculares ocasionados por la diabetes, incluyendo microalbuminuria (4). El objetivo de este análisis fue

1 Merck Research Laboratories, Lima

2 Hospital Arzobispo Loayza, Lima

explorar la hipótesis de que en una población hipertensa, no diabética pero con disfunción renal leve a moderada, la disminución de presión arterial diastólica a valores por debajo de 85 mmHg estaba asociada con una disminución en los niveles de microalbuminuria.

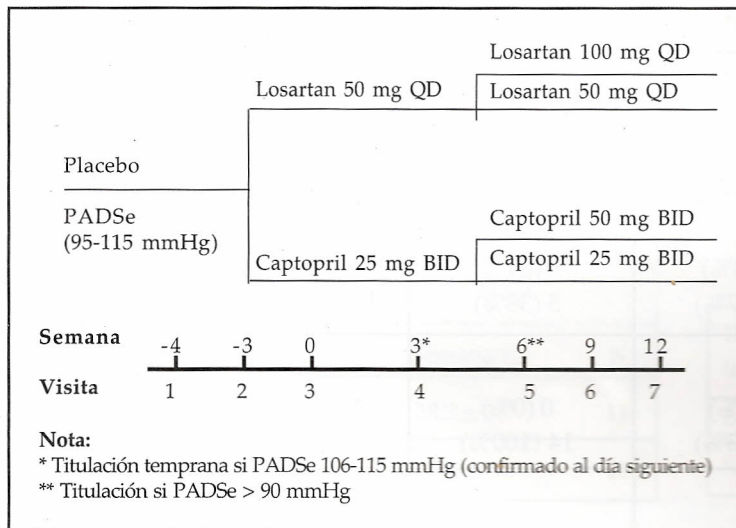
Material y Métodos

El presente estudio es el análisis de 29 pacientes no diabéticos, vistos en forma consecutiva en la consulta ambulatoria del Servicio de Nefrología del Hospital Arzobispo Loayza, el cual fue diseñado para comprobar que la "normalización" de la Posición Sentada (PADSe) por debajo de 85 mmHg, en este grupo de pacientes tiene un efecto benéfico sobre los niveles de microalbuminuria. Todos los pacientes presentaban hipertensión arterial esencial leve a moderada y función renal deteriorada. La figura 1 muestra el diseño de estudio, brevemente, luego del periodo de reclutamiento y previa firma del consentimiento informado, los pacientes fueron enrolados en una fase de estabilización con placebo incluyendo tratamiento dietético por espacio de 4 semanas, la cual fue seguida por una fase de seguimiento de 12 semanas de duración con tratamiento activo, controlado, doble ciego, que consistía de ya sea Losartan 50 mg una vez al día, con posibilidad de titulación a 100

rante la visita 7, por lo que el análisis final en cuanto a cambios de microalbuminuria se realizó en los 27 pacientes restantes.

Criterios de Inclusión y De Exclusión: Fueron incluidos en el estudio pacientes mayores de 18 años, con PADSe de 95 a 115 mmHg, una depuración de creatinina entre 20 a 60 ml/min y sin condiciones médicas concomitantes que afecten la presión arterial. Los criterios de exclusión consistieron en: embarazo, coartación de la aorta o feocromocitoma, hipertensión arterial maligna, estenosis de la arteria renal, hiperaldosteronismo primario u otras formas reversibles de hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria o encefalopatía hipertensiva dentro del último año previo al estudio, infarto de miocardio dentro de los últimos 6 meses, o angina pectoris que requiera tratamiento activo, diabetes mellitus, tirotoxicosis o hipotiroidismo no tratados, problemas hepáticos, gastrointestinales, hematológicos, pulmonares, o neurológicos de importancia clínica, potasio serico <3.5 o >5.5 mmol/l, SGOT - SGPT dos veces por encima del valor normal superior, problemas plaquetarios o de hemostasia, drogas con efectos cardiovasculares, uso de esteroides o ACTH, abuso de drogas o alcohol y presencia de hipersensibilidad o contraindicación al uso de Captopril u otros inhibidores de la enzima inhibidora de la angotensina (ECA).

Figura 1: Diseño del Estudio



mg una vez al día, o Captopril 25 mg dos veces al día con posibilidad de titulación a 50 mg dos veces al día. Los niveles de microalbuminuria y perfil bioquímico fueron evaluados en la etapa basal y al final de la fase de seguimiento con tratamiento activo.

De los 29 pacientes que ingresaron al estudio, a 2 no se les tomó muestras para niveles de microalbuminuria du-

Medidas de Eficacia y Seguridad: La eficacia antihipertensiva de los esquemas terapéuticos en estudio fueron evaluadas mediante la reducción de la presión arterial luego de doce semanas de tratamiento continuo. La medida de eficacia principal fue la PADSe. Los eventos finales secundarios fueron la presión arterial sistólica en Posición Sentada (PASSe) y la presión arterial en posición parada, índice de filtración glomerular (IFG) en 24 horas, microalbuminuria y niveles de colesterol total y triglicéridos. La seguridad fue cuantificada mediante la incidencia de eventos adversos. Al inicio del estudio se obtuvo de cada paciente un consentimiento informado firmado y una historia clínica completa. Un examen físico general, un electrocardiograma y análisis de laboratorio incluyendo dosaje de microalbuminuria fueron realizados al inicio y al final del estudio.

Métodos Estadísticos: El análisis de variación (ANOVA) en los cambios de presión arterial con respecto a los valores básales se realizó usando el sistema SAS PROG GLM TIPO III. El modelo ANOVA incluyó grupo de

tratamientos y estratos. El método McCullagh fue empleado para las comparaciones entre los grupos de tratamiento con respecto a la distribución de pacientes dentro de las diferentes categorías de respuesta a los antihipertensivos en estudio. La prueba exacta de Fisher fue empleada para comparar la proporción de pacientes con experiencias adversas y con cambios en las medidas de laboratorio que se encontraban fuera de límites predeterminados. El Students T-test fue empleado para comparar los valores de microalbuminuria entre los grupos de pacientes divididos de acuerdo a la respuesta terapéutica antihipertensiva.

Resultados

Se enrolaron 29 pacientes no-diabéticos, en su mayoría de sexo femenino (69%) con una edad promedio de 57.3 \pm 11.4 años. Catorce pacientes tenían hipertensión leve (95 – 105 mmHg) y 15 tenían hipertensión moderada (106 – 115 mmHg). Dos de los 29 pacientes abandonaron el estudio y no se obtuvo resultados de microalbuminuria al final del estudio, por lo tanto, el análisis final fue hecho en base a los 27 pacientes restantes. Las características basales de nuestra población en estudio pueden ser observadas en la tabla 1.

Tabla 1: Características Demográfica Básales de los pacientes en estudio

Características (N = 15)	Losartan (N = 14)	Captopril (N = 29)	Total
Sexo			
Mujeres	13 (87%)	7 (50%)	20 (69%)
Hombres	2 (13%)	7 (50%)	9 (31%)
Edad			
35 a 44	3 (20%)	3 (21%)	6 (21%)
45 a 54	1 (7%)	3 (21%)	4 (14%)
55 a 64	4 (27%)	5 (36%)	9 (31%)
65 a 74	7 (47%)	3 (21%)	10 (34%)
Origen Racial			
Negro	1 (7%)	4 (29%)	5 (17%)
Mestizo	14 (93%)	10 (71%)	24 (83%)
Severidad de la Hipertensión			
Leve(95-105)	5 (33%)	9 (64%)	14(48%)
Moderada(106-115)	10 (67%)	5 (36%)	15 (52%)
Estrato (IFG Basal)			
< 30 ml/min	1 (7%)	0 (0%)	1 (3%)
> 30 ml/min	14 (93%)	14 (100%)	28 (97%)
PADSe (mmHg)			
N	15	14	29
Promedio	104.5	101.8	103.2
IFG (ml/min)			
N	15	14	29
Promedio	53.1	53.1	53.1
Rango	28 a 59	40 a 60	28 a 60

Tabla 2: Valores promedio de PADSe y de microalbuminuria en la población total en estudio, nivel basal y semana 12.

	PADSe (mmHg)	Microalbuminuria (mg/L)
Basal	101.7 ± 5.1 +	65.7 ± 238
Semana 12	85.5 ± 6.2 +	55.6 ± 188

+ p<0.0001

Al final de las 12 semanas de seguimiento en terapia activa y comparado con niveles basales, se observó una reducción significativa en el promedio de la PADSe en la población total en estudio ($p < 0.0001$), pero no se evidenció diferencia significativa en el índice de filtración glomerular (IFG), 53.1 vs 57.5 ml/min, ni en los niveles de microalbuminuria ($p = 0.682$), ver Tabla 2.

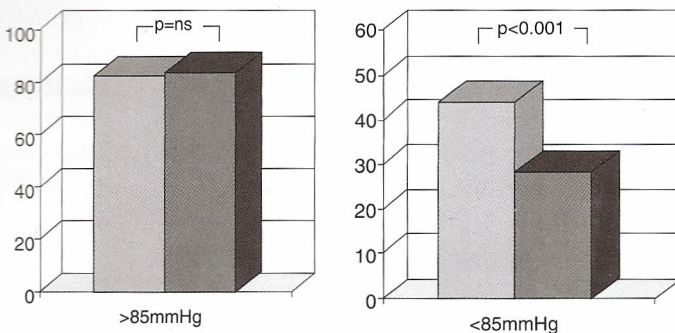
Pero cuando dividimos a nuestra población entre aquellos que lograron al final del estudio una PADSe por debajo de 85 mmHG, vemos que aquellos en los que se logró "normalizar" la PADSe tuvieron, al final de la fase de seguimiento una significativa disminución con respecto a valores basales en los niveles de microalbuminuria, de 44.3 ± 51 hasta 28.3 ± 33 mg/L, $p < 0.0001$, este efecto benéfico no se observó en el grupo de pacientes que no llegaron a "normalizar" la PADSe, tal y como se ve en la tabla 3, y en la Figura 2.

Tabla 3: Cambios en niveles de microalbuminuria por grupo de pacientes de acuerdo a PADSe Alcanzada al final del estudio, > 85 mmHg ó < 85 mmHg

PADSe (Semana 12)	Microalbuminuria (mg/L) (Promedio ± D.S.)		
	Basal	Semana 12	N
< 85 mmHg	44.3 ± 51	28,3 ± 33*	11
> 85 mmHg	82.5 ± 309	83.9 ± 51	16

* p > 0.001

Figura 2: Cambios en niveles de microalbuminuria (mg/L) de acuerdo a PADSe alcanzada al final del estudio, > 85 mmHg ó < 85 mmHg



Una importante observación es que al final del estudio y del grupo de pacientes que "normalizaron" la PADSe 7 de los 11 pacientes (63.6%) mejoraron sus niveles de microalbuminuria, 2 (18.2%) permanecieron inalterados y sólo 2 (19.2%) empeoraron; mientras que del grupo de pacientes que no lograron "normalizar" la PADSe 11 de 16 pacientes (68.8%) no tuvieron variación en los niveles de microalbuminuria, 1 (6.2%) empeoró y sólo 4 (25%) mejoraron.

No existieron diferencias en cuanto a PADSe basal entre el grupo de pacientes que "normalizó" la presión sanguínea versus aquellos que no lograron este objetivo, 102.49 ± 4.99 vs 101.2 ± 5.19 mmHg, ni existieron diferencias en cambios de IFG, ver Tabla 4, que pudieran explicar las diferencias observadas.

Tabla 4: Índice de filtración glomerular a nivel basal y semana 12 por grupo de pacientes de acuerdo a PADSe alcanzada al final del estudio, > 85 mmHg ó < 85 mmHg

IFG (ml/min)	<85 mmHg (Promedio ± D.S.)	> 85 mmHg (Promedio ± D.S.)
Basal	51.49 ± 10.08	54.01 ± 6.48
Semana 12	58.8 ± 12.3	56.7 ± 12.04

Es importante resaltar el hecho de que el grupo de pacientes que al final del estudio no lograron «normalizar» la PADSe presentaban a nivel basal un promedio más alto de microalbuminuria que el grupo de pacientes que sí logró «normalizar» la PADSe, esto a pesar de tener valores basales similares de PADSe, IFG, y otros parámetros clínicos. Esta observación podría hacernos pensar que un nivel basal alto de microalbuminuria podrían servir como marcador para identificar pacientes hipertensos que serían más difíciles de controlar con monoterapia.

Conclusiones

Nuestro estudio demuestra que el tratamiento ya sea con un AAI o con un Inhibidor ECA es efectivo en disminuir la presión sanguínea en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada y disfunción renal asociada, y que el tratamiento es seguro y bien tolerado por este grupo de pacientes.

Un importante hallazgo es la reducción significativa en los niveles de microalbuminuria observada sólo en aquellos pacientes en que al final del periodo de seguimiento se logró alcanzar niveles ideales de PADSe, es decir niveles por debajo de 85 mmHg, estos resultados se correlacionan muy bien con los observados por Turner et al(4) en su estudio en población diabética.

Los resultados de nuestro estudio clínico, y más aún teniendo en cuenta los resultados de otros reportados en la literatura (3-4), sugieren la necesidad de una revisión más amplia para comprobar definitivamente el beneficio de disminuir la PADSe a niveles por debajo de 85 mmHg en pacientes hipertensos, no diabéticos, con o sin

disfunción renal. Así como de investigar más aún el concepto de que los niveles altos de microalbuminuria podrían servir como marcador para identificar aquellos pacientes que podrían no experimentar una respuesta antihipertensiva ideal con monoterapia, y que por lo tanto requerirían desde un inicio el uso de terapia combinada.

Referencias:

1. Jensen JS, Feldt Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors, A population based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertension* 1997; 11: 727-32
2. Nilsson, t, Svensson a, Lapidus L, Lindstedt G, Nystrom E, Eggersten R. The relation of microalbuminuria to ambulatory blood pressure and myocardial wall thickness in a population. *J Intern Med* 1998; 244:55-9
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlos B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Dahn KH, Wedel H, Westerling J, for the Hot Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713

Declaración Financiera:

- Este estudio fue auspiciado por Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ.
- El Dr. Jorge Vincés es Director Médico de MSD – Perú.
- El Dr. Jorge Rodríguez Larrain es Director Médico Asociado de MSD – Perú
- La Sra. Flor Luna es Monitora Clínica de MSD – Perú
- Parte de estos resultados fueron presentados en el XVII Congreso Interamericano de Cardiología, en Buenos Aires – Argentina, Agosto de 1999

Dirigir Toda Correspondencia A:

Doctor Jorge Rodríguez-Larrain E.

Dirección: Av. República de Panamá 3956

Surquillo – Lima 34

Lima – Perú

Teléfono: (511) 411-3519 / FAX: (511) 441-3660

E-Mail: jorge_rodriguezlarrain@merck.com