



## RESÚMENES

### Clortalidona para tratar la hipertensión del paciente con enfermedad renal crónica avanzada



Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2110730.

#### Resumen

**Introducción:** Existe poca evidencia disponible que justifique el uso de diuréticos tiazídicos para tratar la hipertensión en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

**Métodos:** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego que incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 e hipertensión mal controlada, según monitorización ambulatoria de presión arterial de 24 h. Sobre el tratamiento antihipertensivo de base, se aleatorizaron (en una proporción de 1:1) a añadir clortalidona en dosis inicial de 12,5 mg/día, con incrementos cada cuatro semanas si era necesario hasta una dosis máxima de 50 mg/día o a placebo; la aleatorización se estratificó según el uso previo de diuréticos de asa. La variable principal fue el cambio en la presión sistólica ambulatoria de 24 h a las 12 semanas. Las variables secundarias fueron el cambio desde la visita basal hasta las 12 semanas de la excreción urinaria de albúmina, del péptido NT-pro-BNP, de niveles de renina plasmática y aldosterona, y del volumen corporal total. También se evaluó la seguridad.

**Resultados:** Un total de 160 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales 121 (76%) tenían diabetes mellitus y 96 (60%) estaban recibiendo diuréticos de asa. Al inicio del estudio, la tasa de filtración glomerular estimada media ( $\pm$  DE) fue de  $23,2 \pm 4,2$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y el número medio de antihipertensivos de base era de  $3,4 \pm 1,4$ . En la visita de aleatorización, la presión arterial sistólica ambulatoria media de 24 h fue de  $142,6 \pm 8,1$  mmHg en el grupo de clortalidona y  $140,1 \pm 8,1$  mmHg en el grupo de placebo y la presión arterial diastólica ambulatoria media de 24 h fue de  $74,6 \pm 10,1$  mmHg y  $72,8 \pm 9,3$  mmHg, respectivamente. La diferencia en la presión arterial sistólica de 24 h entre el inicio y las 12 semanas fue de  $-11,0$  mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95%,  $-13,9$  a  $-8,1$ ) en el grupo de clortalidona y  $-0,5$  mmHg (IC 95%,  $-3,5$  a  $2,5$ ) en el grupo de

placebo. La diferencia entre ambas ramas fue de  $-10,5$  mmHg (IC 95%,  $-14,6$  a  $-6,4$ ) ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de cambio en el cociente albúmina/creatinina fue de  $-52\%$  en el grupo de clortalidona y de  $-4\%$  en el grupo de placebo, a las 12 semanas después del inicio del régimen asignado. La hipopotasemia, los aumentos reversibles del nivel de creatinina sérica, la hiperglucemia, los mareos y la hiperuricemia ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de clortalidona que en el grupo de placebo.

**Conclusiones:** Entre los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada e hipertensión mal controlada, la terapia con clortalidona añadida al tratamiento habitual mejoró el control de la presión arterial a las 12 semanas, en comparación con el placebo.

#### Comentario

La clortalidona reduce la morbilidad cardiovascular<sup>1</sup>, como la incidencia de accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la eficacia antihipertensiva y la seguridad de los diuréticos tiazídicos y de la clortalidona en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 mL/min es poco conocida. De hecho, la mayoría de las guías desaconsejan su uso como antihipertensivos en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y proponen sustituirlos por diuréticos de asa, de conocido efecto antihipertensivo en pacientes con filtrados bajos.

El presente ensayo clínico aporta evidencia sólida sobre este punto, con el interés adicional de que la clortalidona o el placebo se añadían al tratamiento antihipertensivo de base del paciente. Los pacientes incluidos presentaban filtrados glomerulares medios de 23 mL/min y cocientes albúmina-creatinina de alrededor de 840 mg/g. La media de antihipertensivos que tomaban al entrar en el estudio era de 3,4. El 98% recibían un bloqueante del sistema renina-angiotensina, alrededor de un 70% calcioantagonistas, el 10% espironolactona y el 60% diuréticos de asa. En las visitas iniciales de lavado, se uniformó el tratamiento antihipertensivo a un mismo fármaco de cada familia: lisinopril para los que estaban con IECA, losartán para los que estaban con ARAII, amlodipina para los que tomaban calcioantagonistas y torasemida para los que tomaban diuréticos de asa. Añadir clortalidona demostró una reducción significativa de la presión arterial ambulatoria y una disminución clínicamente relevante de la excreción urinaria

de albúmina. El beneficio, en el análisis por subgrupos, fue superior en pacientes en el rango de proteinuria y en los tratados con base en torasemida.

Añadir la clortalidona también tuvo efectos adversos: básicamente hipopotasemia, hiperglucemias, hiperuricemia y reducción no significativa del filtrado glomerular.

La dosis más baja de clortalidona (12,5 mg/día) era responsable de la mayor parte del efecto reductor de la presión arterial, por lo que esta podría ser la dosis más segura. Sin embargo, tras añadir la clortalidona, estos pacientes requerirán de un estrecho seguimiento de la función renal, ionograma y ácido úrico. Por otro lado, la reducción de la dosis del diurético de asa podría ser necesaria en algunos casos.

En resumen, la clortalidona a dosis bajas añadida al tratamiento habitual en algunos hipertensos resistentes, con enfermedad renal en estadio 4, puede ayudar a mejorar el control de la presión arterial y se postula como una alternativa terapéutica en pacientes seleccionados.

Ernest Vinyoles

## Bibliografía

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97

## Efectividad de la intervención sobre los estilos de vida en la hipertensión resistente

Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021;144:1212-1226.

## Resumen

**Antecedentes:** Aunque las modificaciones de los estilos de vida se han demostrado efectivas para reducir la presión arterial (PA) en los hipertensos sin tratamiento farmacológico y también en los tratados con uno o dos antihipertensivos, se desconoce el efecto del ejercicio y la dieta en la reducción de la PA en pacientes con hipertensión resistente.

**Métodos:** Ensayo clínico en el que se aleatorizaron a 140 pacientes con hipertensión resistente a un programa estructurado de intervención durante cuatro meses para la mejora de los estilos de vida que incluía consejo dietético, entrevista motivacional para el control de peso y ejercicio (programa *Center-Based Lifestyle Intervention [C-LIFE]*), o a una sola sesión de consejo estandarizado sobre dieta y ejercicio (*Standardized Education and Physician Advice [SEPA]*). La variable principal de estudio fue la PA sistólica clínica; las variables secundarias incluyeron la PA ambulatoria de 24 h y algunos biomarcadores seleccionados de enfermedades cardiovasculares, incluida la sensibilidad

barorreleja para cuantificar la influencia del barorrelejo en la frecuencia cardíaca, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la función endotelial, la velocidad de la onda de pulso para evaluar la rigidez arterial y la masa del ventrículo izquierdo para caracterizar la estructura del ventrículo izquierdo.

**Resultados:** Los pacientes (media de edad, 63 años; 48% mujeres; 59% raza negra; 31% con diabetes; 21% con enfermedad renal crónica) tomaban una media de 3,5 (0,7) antihipertensivos. La comparación entre ambos grupos reveló que la reducción de la PA sistólica clínica fue mayor en la rama de intervención C-LIFE (-12,5 mmHg [IC 95%, -14,9 a -10,2]), en comparación con la rama control, SEPA (-7,1 mmHg [IC 95%, 10,4 a -3,7]) ( $p = 0,005$ ). La PA sistólica de 24 h también se redujo en C-LIFE (-7,0 mmHg [IC 95%, -8,5 a -4,0]), y no hubo cambios en SEPA (-0,3 mmHg [IC 95%, -4,0 a 3,4]) ( $p = 0,001$ ). En comparación con la rama control, la rama de intervención mejoró la sensibilidad barorreleja basal (2,3 ms/mmHg [IC 95%, 1,3 a 3,3] vs. -1,1 ms/mmHg [IC 95%, -2,5 a 0,3];  $p < 0,001$ ), mejoró la variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (0,4 ln ms<sup>2</sup> [IC 95%, 0,2 a 0,6] vs. -0,2 ln ms<sup>2</sup> [IC 95%, -0,5 a 0,1];  $p < 0,001$ ) y también la vasodilatación mediada por flujo (0,3% [IC 95%, -0,3 a 1,0] vs. -1,4% [IC 95%, -2,5 a -0,3];  $p = 0,022$ ). No hubo diferencias entre ambas ramas en la velocidad de onda de pulso ( $p = 0,958$ ) o con relación a la masa ventricular izquierda ( $p = 0,596$ ).

**Conclusiones:** La dieta y el ejercicio pueden reducir la PA en pacientes con hipertensión resistente. Un programa estructurado de cuatro meses de dieta y ejercicio como terapia complementaria, administrado en un entorno de rehabilitación cardíaca, da como resultado reducciones significativas en la PA clínica y ambulatoria y mejora en biomarcadores seleccionados de enfermedades cardiovasculares.

## Comentario

Según las Guías Europeas de Hipertensión de 2018, la hipertensión resistente se define en el paciente con PA en la consulta  $\geq 140/90$  mmHg, a pesar del tratamiento con  $\geq 3$  antihipertensivos, bien asociados, a dosis plenas, uno de ellos diurético, y con confirmación del mal control de la presión ambulatoria. La prevalencia de hipertensión resistente varía, según las publicaciones, pero puede oscilar entre el 10 y el 17% de los hipertensos tratados. Son hipertensos con mayor prevalencia de afectación orgánica subclínica y con mayor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>1</sup>. Por este motivo, precisan de un abordaje preferente y personalizado para conseguir un buen control tensional.

Este ensayo clínico demuestra el beneficio de una intervención intensiva estructurada sobre los diferentes estilos de vida, con reducción significativa de los valores de la PA clínica y ambulatoria y mejora de los biomarcadores de enfermedad cardiovascular en pacientes con hipertensión resistente. En este estudio también se incluyeron a los pacientes que necesitaban cuatro o más antihipertensivos para conseguir un óptimo control tensional. Sin embargo, se definió hipertensión resistente, según las Guías Americanas de Hipertensión de 2017 (*American College of Cardiology/American Heart Association*), es decir, entendiendo

mal control tensional a partir de valores  $\geq 130/80$  mmHg. Los pacientes incluidos antes de la publicación de estas guías –entre 2015 y noviembre de 2017–, lo fueron a partir de una PA  $\geq 140/90$  mmHg. Se modificaron los criterios de inclusión del ensayo clínico. En consecuencia, los valores medios basales de PA clínica en la visita de aleatorización eran 139 (10)/79 (9) mmHg. Por lo tanto, a efectos prácticos, los resultados no pueden extrapolarse a la definición europea de hipertensión resistente. Hubiera sido interesante conocer resultados de la submuestra de hipertensos con valores basales de PA  $\geq 140/90$  mmHg, aunque seguramente eran pocos pacientes, e insuficientes para un subanálisis.

A pesar de todo, el mensaje que aporta este ensayo clínico es claro: la mejora en los estilos de vida consigue una reducción relevante de la PA en los hipertensos mal controlados con tres o más antihipertensivos. Cuando atendemos a hipertensos tratados y con mal control de su PA, a menudo obviamos la posibilidad de intervenir decididamente sobre los estilos de vida y vamos directamente a la adición de más fármacos o a la titulación dosis de antihipertensivos. A pesar de las dificultades que tiene en la práctica clínica

una intervención de este tipo, este estudio nos recuerda que un cambio global en los estilos de vida sigue siendo efectivo incluso en hipertensos tratados con más de tres fármacos, y que su efectividad es sinérgica con el tratamiento farmacológico. En resumen, no debemos renunciar a proponer al hipertenso tratado y mal controlado una estrategia de mejora de sus estilos de vida. En una sociedad cada vez más obesa y sedentaria, es prioritario financiar y organizar servicios multidisciplinares con capacidad para intervenir positivamente en los estilos de vida de estos hipertensos de riesgo.

Ernest Vinyoles

## Bibliografía

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635–1642