

La microalbuminuria debe ser considerada en la estratificación de riesgo y el manejo del hipertenso

Agonista

GUSTAVO A. GIUNTA¹

La hipertensión arterial (HTA) es un factor de riesgo cardiovascular modificable altamente prevaleciente en nuestro medio. (1) A lo largo de los años se ha demostrado que los pacientes con HTA presentan una heterogeneidad importante presumiblemente por diferencias en factores genéticos o ambientales, que a su vez tienen implicaciones en la respuesta al tratamiento, la susceptibilidad al desarrollo de daño de órgano blanco y la libertad de eventos cardiovasculares. Para optimizar el manejo de esta población se han propuesto diversos métodos de estratificación de los pacientes con HTA. Entre ellos, la microalbuminuria (MA) tiene un lugar destacado. La medición de la MA se ha recomendado fuertemente en individuos con diabetes mellitus tipos 1 y 2 como método de estratificación de riesgo cardiovascular, por ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares, de microangiopatía y macroangiopatía y de evolución a la enfermedad renal terminal en diabéticos. (2) Además, se ha acumulado evidencia de la utilidad de este marcador en la HTA esencial aun en ausencia de diabetes y es en esta población en la que centraremos argumentos, en tanto que está fuera de discusión su papel en pacientes diabéticos.

Se considera que en pacientes con función renal conservada las pérdidas urinarias de albúmina deben ser menores de 30 mg/día. Cuando el contenido de albúmina en la orina se halla entre 30 y 300 mg/día, se está en presencia de MA. Si bien en condiciones normales puede presentarse un aumento transitorio de estas pérdidas (p. ej., actividad física), es en procesos patológicos que esta determinación ha cobrado gran relevancia en los últimos años. La MA es un hallazgo frecuente en pacientes con HTA: tomando en cuenta la mayoría de los estudios, la prevalencia de MA en la HTA esencial oscila entre el 5% y el 30%; esta divergencia es atribuida a diferencias étnicas y exposición a otros factores de riesgo concomitantes. Concordantemente, existe una asociación estrecha entre MA y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, tabaquismo), como también con la presencia de daño de órgano blanco (hipertrofia ventri-

cular izquierda y deterioro de la función renal). (3) Además, los pacientes con MA tienen niveles mayores de presión arterial, como se evidencia por la buena correlación entre la excreción urinaria de albúmina y los valores de presión arterial (PA) de consultorio y en la monitorización ambulatoria de la PA y presentan alteración del ritmo circadiano de la PA, caracterizada por reducción del descenso tensional nocturno (*non-dippers*). (4, 5) Por lo tanto, podemos decir que la MA se halla asociada con un perfil de riesgo aumentado en pacientes con HTA esencial.

La MA se ha consolidado como un predictor independiente de eventos vasculares fatales y no fatales. (6) En concordancia con estos datos, los estudios HOPE y LIFE nos han dado lecciones importantes. El estudio HOPE analizó en una población de alto riesgo el efecto de recibir, en forma aleatoria, tratamiento con 10 mg de ramipril o placebo. Los criterios de inclusión del estudio fueron: edad mayor de 55 años, enfermedad cardiovascular previa o diabetes, sumados a un factor de riesgo cardiovascular. La excreción urinaria de albúmina se midió en el 97% de la población (9.043 individuos). Se detectó MA en 1.140 (32,6%) de los pacientes diabéticos y en 823 (14,8%) pacientes sin diabetes. Luego de un seguimiento de 4,5 años, la incidencia del punto final primario compuesto (infarto agudo de miocardio, *stroke* o muerte cardiovascular) mostró un riesgo relativo (RR) de 1,83 (IC 95% 1,64-2,05; $p < 0,001$) al comparar los pacientes con MA con los que no la presentaron al inicio del estudio. También se observó un aumento en la mortalidad de cualquier causa (RR 2,09; IC 95% 1,84-2,38; $p < 0,001$) y de internación por insuficiencia cardíaca (RR 3,23; IC 95% 2,54-4,1; $p < 0,001$) en la misma población. Estas diferencias fueron semejantes en pacientes con diabetes y sin ella y se mantuvieron aun luego de ajustar estos resultados por edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad abdominal y concentración sérica de creatinina. Estos resultados reflejan inequívocamente que la MA se comporta como un predictor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares. Además, en el mismo análisis se observó que la MA es una variable continua en la predicción de riesgo cardiovascular, au-

¹ Médico Cardiólogo
Magister en Hipertensión Arterial
Consultorio de Lípidos y Aterosclerosis - Unidad Metabólica
Fundación Favaloro - Hospital Universitario

mentando la probabilidad de eventos, aun dentro de límites considerados normales. (7)

El estudio LIFE aleatorizó 9.193 pacientes con HTA en estadios II o III e hipertrofia ventricular izquierda a recibir tratamiento inicial con losartán 50 mg o atenolol 50 mg, al cual se le podía sumar hidroclorotiazida y, en caso de que fuera necesario, otras drogas antihipertensivas. Del total de los participantes, 8.206 tuvieron disponibles muestras para medir la relación urinaria albúmina/creatinina (IA/C), en los que se evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares en un seguimiento promedio de 4,8 años. Los pacientes con mayor IA/C al inicio del estudio mostraron un incremento en los intervalos de riesgo (HR) del 97,7% (IC 95% 66,5-223%; $p < 0,001$) de mortalidad cardiovascular, del 75,2% (IC 95% 54-99,4%; $p < 0,001$) de mortalidad de cualquier causa, del 51% (IC 95% 28,8-76,9%; $p < 0,001$) de accidente cerebrovascular (ACV) y del 45% (IC 95% 19,9-75,4%; $p < 0,001$) de infarto de miocardio. Nuevamente, la MA se comportó como un predictor independiente de estos eventos, incluso luego de ajustes por masa del ventrículo izquierdo, edad, sexo, tabaquismo, niveles de creatinina, raza y grupo de tratamiento dentro del estudio. (8) Un subanálisis reciente de este estudio mostró además que la incorporación de la MA a un puntaje de riesgo mejora la capacidad de predicción de eventos cardiovasculares en comparación con los sistemas de puntaje tradicionales (como Framingham). (9) Esto justifica la decisión de incorporar este marcador en la estratificación de riesgo, que han adoptado algunos documentos de manejo en HTA. (1, 10)

Tampoco debe dejarse de lado otra característica importante de la MA: su capacidad de predecir desarrollo de insuficiencia renal crónica. Si bien existe una secuencia microalbuminuria-macroalbuminuria-insuficiencia renal, ésta se describió para pacientes con diabetes tipos 1 y 2 y está mucho menos clara en pacientes con HTA sin diabetes. Mann y colaboradores demostraron en un subestudio de HOPE que la presencia de MA predice la posterior aparición de macroalbuminuria (OR 16,7; IC 95% 8,6-32,4); de hecho, el 5% de los pacientes con MA basal desarrollaron proteinuria o nefropatía. Se observó además que el ramipril es capaz de evitar esta progresión. (11)

¿Por qué la MA es un predictor de riesgo cardiovascular y renal? Claramente, esta pequeña concentración de proteínas urinarias no es una causa directa que afecte la progresión de la aterosclerosis o favorezca la aparición de eventos vasculares. Sin embargo, como ya se expuso, la MA está asociada con otros factores de riesgo causales o íntimamente relacionados con el daño vascular. Además, la MA revela un aumento de la permeabilidad del endotelio renal y la presencia de disfunción endotelial difusa. De esa forma, la MA es un marcador fácil de medir de otros fac-

tores de riesgo, como también de la existencia de disfunción endotelial, que refleja el daño microvascular o macrovascular subyacente.

A pesar de todos estos datos, para implementar un marcador en nuestra práctica cotidiana, no nos conformamos con la existencia de asociación entre este marcador y un evento determinado a evitar, sino que pretendemos algo más: su implementación debe llevar a la adopción de conductas con impacto pronóstico en nuestros pacientes. De poco serviría que la MA nos hablara sólo de una población de riesgo cardiovascular alto, ya definida, en mayor o menor medida, por otras variables. Aquí es donde la MA cobra mayor importancia, ya que su presencia tiene implicaciones en la selección del tratamiento antihipertensivo. (1, 10) En este sentido, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los inhibidores del receptor tipo 1 de angiotensina II son las drogas elegidas por sus cualidades antiproteinúricas. Estos agentes reducen la presión intraglomerular y atenúan la expansión de la matriz mesangial glomerular en modelos de hipertensión arterial y diabetes en animales. El resultado neto del uso de estos agentes es la prevención de la glomeruloesclerosis, fenómeno que impresiona independiente del control de la presión arterial y la glucemia. (12) La reducción de la proteinuria se ha visto en diversos estudios de pacientes con HTA esencial sin diabetes y mostraron que este efecto se presenta primordialmente con el uso de IECA o inhibidores AT-1. (11, 13, 14) Más aún, estos fármacos pueden reducir la evolución a la MA y, por lo tanto, la aparición de insuficiencia renal crónica. (11)

Una pregunta importante en este contexto también sería: ¿es lo mismo reducir la MA que reducir eventos cardiovasculares? En pacientes con diabetes mellitus y MA está claramente establecido que la reducción de la MA se acompaña de reducción de riesgo de eventos cardiovasculares, de microangiopatía y macroangiopatía y de mortalidad. La evidencia en HTA esencial en ausencia de diabetes es escasa. Para responder a esta pregunta central, el estudio LIFE permite sacar algunas conclusiones. Este estudio realizó un interesante subanálisis sobre el impacto de la reducción de la MA en los eventos cardiovasculares. Para esto utilizaron la medición del IA/C basal y luego de 1 año de tratamiento. Clasificaron a los 8.206 pacientes que contaban con estos datos en cuatro grupos, dicotomizando los valores de IA/C, según su relación con la media de esa población: grupo 1 IA/C basal bajo-IA/C bajo a un año, grupo 2 IA/C basal bajo-IA/C alto a un año, grupo 3 IA/C basal alto-IA/C bajo a un año y grupo 4 IA/C basal alto-IA/C alto a un año. Los investigadores observaron un aumento de la incidencia del punto final combinado de ACV, infarto de miocardio y muerte cardiovascular (5,5%, 8,6%, 9,4% y 13,5, respectivamente). El análisis de los componentes del

punto final combinado también arrojó resultados semejantes. Debido a que el atenolol no reduce en forma significativa la MA, se considera que el losartán es el gran responsable de esta diferencia. Otro dato destacable en este estudio es que estos resultados fueron independientes de los niveles de presión arterial alcanzados, lo que aumentó, de ese modo, la relevancia de la MA en pacientes con HTA esencial tratada y controlada. Los autores concluyen el trabajo con la recomendación de efectuar la determinación anual de MA y de que debe asegurarse un control correcto de la presión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular en caso de que presente elevaciones, postulando a la MA como un objetivo terapéutico en lugar de un marcador de riesgo. (14)

Finalmente, pero no menos importante, resta analizar la relación costo-efectividad de medir la MA. En este punto, Hoerger y colaboradores, en una publicación reciente, utilizaron un modelo de simulación de costos, en el cual analizaron la relación costo-efectividad del *screening* de MA en pacientes con diabetes, con HTA sin diabetes y en población general. Consideraron en el modelo la utilización de un IECA o un inhibidor AT-1 en caso de que la prueba fuera positiva. El estudio se basó en el desarrollo de insuficiencia renal, pero también consideró los eventos vasculares como complicación de la presencia de MA. Los autores concluyeron que el *screening* de pacientes diabéticos y el de pacientes hipertensos no diabéticos es favorable desde una perspectiva de costo-efectividad; sin embargo, en población general este beneficio se pierde. Si bien este estudio se realizó considerando los costos de centros en los Estados Unidos, posiblemente la implementación de estos estudios de pesquisa en nuestro medio también conlleve beneficio. (15)

En conclusión, la MA no sólo está asociada con el riesgo cardiovascular y con el desarrollo de nefropatía, sino que además es importante en la guía de la selección de los fármacos para el tratamiento de la HTA y en la definición de los objetivos terapéuticos de presión arterial. Se trata de una determinación fácil de realizar y con una relación costo-efectividad favorable. Por último, en los pacientes con MA debe tenerse en cuenta que no sólo es conveniente alcanzar un nivel de normotensión, sino también normalizar las pérdidas urinarias de albúmina, transformando a la reducción de la MA en un objetivo terapéutico, más que en un marcador de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al; Latin American Expert Group. Latin American

guidelines on hypertension. Latin American Expert Group. J Hypertens 2009;27:905-22.

2. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007;49:S12-154.

3. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. J Hum Hypertens 2002;16:79-89.

4. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. Am J Hypertens 1994;7:23-9.

5. Ramírez AJ, Gilbert BH, Migliorini M, Sánchez RA. Microalbuminuria in borderline and established hypertension. Effects of the antihypertensive treatment. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 1995;4:160-6.

6. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. Am J Cardiol 1997;80:164-9.

7. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001;286:421-6.

8. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Ann Intern Med 2003;139:901-6.

9. Kjeldsen SE, Devereux RB, Hille DA, Lyle PA, Dahlöf B, Julius S, et al. Predictors of cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. Blood Press 2009;18:348-61.

10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 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 2007;28:1462-536.

11. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. J Am Soc Nephrol 2003;14:641-7.

12. Gaber L, Walton C, Brown S, Bakris G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. Kidney Int 1994;46:161-9.

13. Duka I, Bakris G. Influence of microalbuminuria in achieving blood pressure goals. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:457-63.

14. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45:198-202.

15. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, et al; Centers for Disease Control and Prevention CKD Initiative. A Health Policy Model of CKD: 2. The Cost-Effectiveness of Microalbuminuria Screening. Am J Kidney Dis 2010;55:463-73.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

Antagonista

MARCELO ORÍAS¹

Si se hace un escrutinio de quienes sostienen que la microalbuminuria (MA) no debe utilizarse para la estratificación de riesgo y el manejo de pacientes hipertensos, tengo bien en claro que debo ser uno de pocos en este rincón. Espero al final de la controversia haber convencido a muchos otros de que el papel de la MA es sumamente limitado y controversial.

Todo lo que ha escrito el agonista de este debate pareciera indiscutible. La MA es un buen marcador de futura enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con hipertensión arterial (HTA) (1, 2) y diabetes mellitus (DM) (3, 4) y de enfermedad renal crónica progresiva que puede requerir diálisis. (5) Pero es cierto y útil, si somos epidemiólogos: si se toman 100 individuos y se verifica quiénes tienen MA, indudablemente esos individuos tienen mayor chance de padecer los eventos antes mencionados. Pero ahora consideremos cómo nos ayuda en el consultorio frente a pacientes concretos, cada cual con distinto riesgo cardiovascular (CV).

El primer ejemplo es un paciente que consulta por primera vez, masculino, de 55 años, con antecedentes de DM, HTA e insuficiencia renal crónica (IRC). Su presión arterial (PA) actual es 150/100. Aunque no diera más datos, todos coincidirían en que es un paciente de riesgo CV alto, según todas las guías (por lo tanto, la MA no serviría para estratificación) y que su manejo terapéutico incluiría medidas higiénico-dietéticas, bajar la PA a < 130/80, estatina, control de la glucemia (Hb gluc < 7) y aspirineta una vez que la PA esté bien controlada. Una vez que se llega a esas metas, **no hay bibliografía que avale metas más estrictas** si la albuminuria permaneciese elevada. Los estudios que más se citan como evidencia de que hay que seguir o disminuir la MA como meta terapéutica son LIFE (6) y RENAAL. (7) En un subestudio de LIFE se observó que los pacientes en los que disminuyó más la albuminuria tuvieron menos eventos (Figura 1). Por lo tanto, aconsejan seguir los valores de MA para corroborar que la terapia está siendo efectiva y si no es así, "mayor intervención en la PA y factores de riesgo modificables". (6) Hay que resaltar que éste no es un estudio de intervención sobre MA y se encontró una asociación: en los pacientes que evolucionaron mejor hubo disminución de la albuminuria. Si los pacientes que respondieron mejor lo tradujeron en cambios en la albuminuria, ello no significa que debamos usar la MA para especificar metas de PA o de LDL. Además, no hacen hincapié en cuáles serían esas mayores intervenciones porque obviamente no fue un estudio diseñado para tal fin y no existen estu-

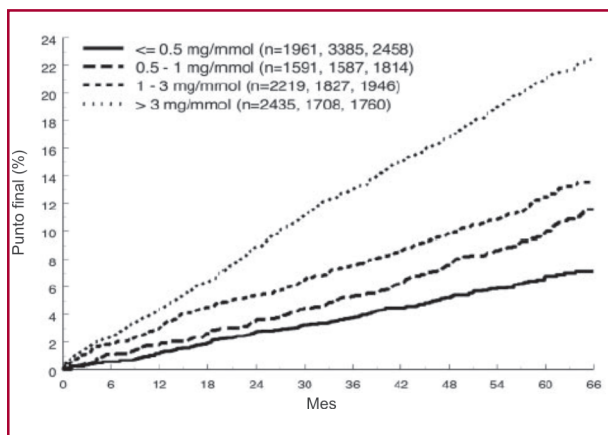


Fig. 1. Distintos niveles de proteinuria durante el tratamiento predicen la disminución de eventos CV. Estudio LIFE. (6)

dios de ese tipo. Por lo tanto, la mejoría con la mayor intervención es una suposición. Y hay que recalcar que la PA inicial fue 174/98 y la final 145/81. Si ya sé de antemano que la meta es < 130/80, ¿para qué hacer un seguimiento de la MA antes de llegar a esa meta? Si encuentro que la MA está elevada, igual debo seguir disminuyendo la PA. El otro estudio es un subanálisis de RENAAL que demuestra que los pacientes en los que se logró bajar la albuminuria un 30% a los 6 meses tuvieron menos eventos que los que no mostraron un descenso. (7) De nuevo, éste no es un estudio de intervención sobre albuminuria y se llevó a cabo en pacientes con macroalbuminuria que no corresponden a este debate.

Por lo tanto, se podría usar la evolución de la MA para dejar la conciencia tranquila de que el tratamiento está funcionando, (6, 7) pero nunca para definir metas de PA o de LDL o para saber qué hacer si no es así. Las sugerencias que se realizan en algunas guías de disminuir más aún la PA o el LDL corresponden a opinión de expertos y no a estudios clínicos que hayan tenido ese interrogante en mente. Creo que no es errado intentarlo, pero hasta que futuros estudios investiguen esa pregunta concreta, entran más en el área del arte de la medicina que en el de la ciencia.

Con respecto al medicamento antihipertensivo inicial, por su DM e IRC, casi todos coincidirán en que necesitará un IECA y un ARA y probablemente todos coincidirán en que, con esa PA, casi con seguridad necesitará una combinación de drogas para alcanzar la meta propuesta, pero ya volveremos en más detalle sobre el tema bloqueo del SRA y proteinuria. Por lo

¹ Jefe del Servicio de Nefrología, Sanatorio Allende, Córdoba

Codirector del Laboratorio Genética de la HTA, Instituto de Investigación Médica "MyM Ferreyra", INIMEC-CONICET

tanto, en este caso concreto, que la albuminuria sea normal o elevada no altera el manejo y solicitarla constituye un gasto inútil. Si este mismo paciente vuelve al año y no tomó los medicamentos, solicitar nuevamente MA (en forma anual, como indican la mayoría de las guías) tampoco ayudará en su manejo.

El segundo ejemplo es un paciente de riesgo CV moderado, según las Guías Europeas de HTA. (8) Es un hombre de 55 años con PA de 150/98, fumador activo de 20 cigarrillos/día y con colesterol LDL de 180. El manejo de este paciente incluye medidas higiénico-dietéticas, bajar la PA a $< 130/80$, estatina, suspender tabaquismo y aspirineta una vez que la PA esté bien controlada. En este caso, que la MA sea normal o elevada tampoco ayuda a definir metas terapéuticas. Si la MA fuese elevada, tampoco serviría para aumentar de categoría en la estratificación de riesgo y aunque así fuese, tampoco alteraría el plan de tratamiento de este paciente. En esta situación, algunos podrían alegar que si encontraran albuminuria elevada serían más agresivos con la meta de PA o de colesterol LDL, pero no hay bibliografía que avale esa postura en pacientes de riesgo CV moderado.

Al haber eliminado la utilización de la MA en pacientes de riesgo CV alto y moderado, esta prueba bioquímica se torna inútil en la práctica clínica para la amplia mayoría de los pacientes hipertensos. Si tomamos en cuenta un estudio epidemiológico de Framingham que estratificó a los pacientes según su PA y riesgo CV, de un total de 4.962 con HTA aislada quedaron 68 pacientes sin factores de riesgo adicionales. (9)

Por último, veamos dos ejemplos de pacientes de riesgo CV bajo. Una mujer de 47 años, posmenopáusica, con PA 146/90 sin factores de riesgo adicionales y función renal normal. Para esta paciente, el manejo sería bajar PA a $< 140/90$ y medidas higiénico-dietéticas. Si uno encontrara MA, se podría postular que aumenta el riesgo CV y de enfermedad renal y, por lo tanto, como a todos los pacientes con IRC, deberíamos bajarle la PA a menos de 130/80. En realidad, tener MA no es sinónimo de IRC y no hay metas de PA estipuladas para MA. Si no se iba a comenzar con IECA o ARA, quizás encontrar MA ayudaría a decidirse por estas drogas. Veremos a continuación cuál es el impacto real de tratar a esta paciente con un IECA o una estatina.

Por último, un hombre joven, con PA limítrofe (*borderline*) en consultorio (MAPA normal) y sin riesgo CV. ¿En el estudio inicial de este paciente deberíamos pedir MA? Si se encontrara elevada, muchos argumentarían que en esta situación habría que usar IECA o ARA para disminuir la proteinuria. Si bien los individuos normotensos y sin DM con microalbuminuria tienen hasta tres veces más riesgo CV, los mismos autores de Framingham señalan que tratarla no disminuiría necesariamente su riesgo. (10) El estudio PREVENT IT arroja luz sobre estos últimos dos pacientes (PA normal o levemente elevada en indivi-

duos con MA y poco riesgo CV). (11) De la cohorte PREVENT se hizo un *screening* poblacional y se halló que 1.439 individuos tenían MA (15-300 mg/día), la mayoría de ellos normotensos (había pocos hipertensos) y el 3,4% habían sufrido un evento CV. Como puede apreciarse, una cohorte de riesgo CV bajo. En un estudio de 2×2 se aleatorizaron 864 pacientes a recibir fosinopril 20 mg o placebo y pravastatina 40 mg o placebo. Tuvieron un seguimiento de 4 años y el punto final primario fue mortalidad CV y hospitalización por morbilidad CV. Al cabo de 4 años, sólo 45 individuos (5,2%) tuvieron un evento CV. El fosinopril disminuyó en forma significativa la albuminuria (26%) y hubo una tendencia no significativa de disminución del punto final primario. La pravastatina no disminuyó la albuminuria y tuvo una tendencia aún menor y no significativa en disminución de eventos duros. (11) Además, el estudio de eventos intermedios o subrogantes (índice íntima/media de la carótida) tampoco demostró beneficios durante 4 años de tratamiento con estas drogas que usamos habitualmente para disminuir el riesgo CV. (12)

Se pueden sacar muchas conclusiones de este estudio de pacientes con microalbuminuria y riesgo CV bajo. El primero es que no es una situación frecuente y el segundo es que aunque los tratemos durante 4 años con IECA y/o estatina, no hay un gran beneficio en eventos finales o intermedios. Es cierto que quizás el estudio no tenía el número suficiente de pacientes (*underpowered*) y que como son pacientes de riesgo bajo se debe tratarlos durante mucho tiempo para ver los beneficios. Pero también es cierto que el único estudio que hay en la bibliografía que investiga este punto no pudo demostrar utilidad terapéutica. Y si no puedo hacer nada distinto terapéuticamente, ¿para que voy a gastar en realizar la prueba bioquímica? Entiendo que este último punto es discutible, porque **no hay buena evidencia**, pero también podemos cometer errores por extrapolación de datos de poblaciones de más riesgo (p. ej., LIFE).

Otra razón importante por la cual algunos quieren conocer el nivel de albuminuria es que podría determinar con cuál droga comenzar terapia. Y aquí hay que desterrar un concepto erróneo: que la albuminuria sólo se disminuye con drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina (p. ej., IECA y ARA). Todas las drogas que bajan la PA pueden disminuir la proteinuria porque reducen la presión intraglomerular. Parving demostró en 1987 que se podía disminuir la proteinuria con metoprolol, furosemida e hidralazina. (13) Los IECA y los ARA, a igual disminución de PA que con otras drogas, disminuyen más la proteinuria y por eso son de primera elección y se usan en estas situaciones. ¡No porque sean las únicas drogas que disminuyen la proteinuria! Además, si de todas maneras uno fuera a tratar inicialmente al paciente con IECA o ARA (como lo hacen la mayoría de los médicos en nuestro país), este último argumento pierde mucha fuerza.

Otra razón que hace engorrosa y difícil de utilizar la MA en el consultorio es que tiene mucha variabilidad. Hay muchos factores que pueden influir en su valor y si se repite la medición en el mismo paciente durante 3 días seguidos, puede pasar de valores normales a elevados con facilidad. Por este motivo, los estudios clínicos que evalúan la MA siempre utilizan el promedio de dos o tres mediciones sucesivas para comunicar el valor obtenido. En la práctica clínica casi siempre se solicita solamente una medición y, por lo tanto, ésta es mucho menos fidedigna.

Como puede verse, la utilidad real de solicitar MA y actuar en consecuencia en el consultorio tiene muy poca aplicabilidad. En los pacientes con riesgo CV elevado no ayuda en la estratificación y tampoco a proponer metas más agresivas en el manejo de PA o LDL. Creo que esta área necesita estudios que den respuesta al interrogante. Y en los pocos pacientes restantes de riesgo CV bajo, si se encontrase MA elevada e igualmente uno no fuera a comenzar con IECA o estatina, el tratamiento no es de beneficio a los 4 años. Queda la incógnita de qué pasa con períodos más prolongados de terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-33.
2. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903.
3. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, Ronn B, Jensen T, Feldt-Rasmussen B, et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996;312:871-4.
4. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
5. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
6. Ibsen H, Olsen MO, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
7. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 [Epub ahead of print]
9. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PW, Levy D. Cross-classification of JNC VI Blood Pressure Stages and Risk Groups in the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2206-12.
10. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969-75.
11. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WMT, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16.
12. Asselbergs FW, van Roon AM, Hillege HL, de Jong PE, Gans ROB, Smit AJ, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005;36:649-53.
13. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987;294:1443-7.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

RÉPLICA DEL AGONISTA

El papel de la MA en la estratificación de riesgo está dado por: 1) su valor como variable independiente y 2) su inclusión en un puntaje de riesgo mejora la categorización de los pacientes. En adición, su descenso se acompaña de reducción de riesgo. Sin embargo, en la práctica clínica, la categorización de riesgo que se hace es: pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular bajo, moderado o alto y, a su vez, con MA o sin MA. Para ser más claro tomo como ejemplo los dos primeros pacientes expuestos por el antagonista: ambos son pacientes de riesgo alto, uno por diabetes, insuficiencia renal crónica e HTA, el otro por puntaje de riesgo (incluso con HDL y triglicéridos normales, su riesgo de eventos cardiovasculares a los 10 años supera el 20%). Aun en la misma categoría de riesgo, estos pacientes son distintos y requieren diferente tratamiento. De la misma manera, dos pacientes con igual categoría de riesgo, diferirán en su manejo según tengan o no MA: la presencia de MA favorecerá el tratamiento con IECA, bloqueantes AT-1 o ambos; conociendo la relación entre HTA y MA, es lícito buscar un valor más bajo de presión arterial y también verificar el control correcto de otros factores de riesgo, seguir más estrechamente a estos pacientes, en especial por la predisposición al desarrollo de macroalbuminuria, etc.

En conclusión, creo que tomar como objetivo terapéutico el valor de MA es tan válido como cualquier otro objetivo planteado sobre la base de un parámetro cuya relación con el riesgo cardiovascular sea continua. ¿Acaso contamos con estudios clínicos que avalen la búsqueda de metas de colesterol LDL? Las bases fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas que le dan relevancia a esta determinación son consistentes y razonables y nos sugieren que la espera de la suma de evidencia tal vez nos lleve a tomar decisiones demasiado tarde.

Dr. Gustavo A. Giunta

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Creo que el planteo inicial del agonista es similar al que utiliza la mayoría de los médicos cuando dicen que solicitan MA porque predice eventos CV y renales. Queda claro que éste sería el enfoque de un epidemiólogo y no de un clínico.

Coincido plenamente con la frase “su implementación debe llevar a la adopción de conductas con impacto pronóstico en nuestros pacientes”, pero no en cuanto a que ayudan a elegir la droga inicial. Si la PA es de estadio 2-3, se necesitan dos drogas, de las cuales una casi siempre es un IECA o ARA. Si la PA es de estadio 1, en la Argentina la mayoría de los médicos empiezan con estas drogas, sin saber si el paciente tiene MA. Creo que la MA debe utilizarse una vez que se consigue cumplir con las metas terapéuticas, para proponer metas más estrictas, pero, como mencioné anteriormente, esta conducta carece de bibliografía que la avale.

Al haber una relación estrecha entre varios factores de riesgo, si se encuentra HVI, o el índice íntima/

media de la carótida aumentado, la MA no tendría valor en esos pacientes porque ya se encontró el supuesto “mayor riesgo”. Por lo tanto, pedir todas estas pruebas al mismo tiempo carece de sentido.

Por último, cabe mencionar nuevamente el estudio LIFE, al que todos citan como evidencia de que hay que pedir MA porque ayuda en la toma de decisiones. Este estudio demostró que, en un rango de PA final mayor que el que sugieren nuestras guías actuales, los que lograron una disminución de la MA tuvieron menos eventos. Si a los que piden MA con estas presiones elevadas les sirve verificar que el paciente está respondiendo al tratamiento para calmar los nervios, esto no debe ser motivo para alegar que conocer el valor de MA nos ayuda a tomar decisiones, porque una meta de PA mejor que la lograda en el estudio está definida de antemano. Este estudio demuestra asociación y no cómo intervenir sobre la MA; por lo tanto, no debe interpretarse que fija un objetivo terapéutico.

Dr. Marcelo Orías