

Los informes de esta sección fueron redactados con estilo periodístico por profesionales de la salud vinculados a SIIC en su condición de directores de oficinas científicas, corresponsales destacados o cronistas invitados.

Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos - Actualización 2009

Claudia Alonzo

Médica clínica, Coordinadora Programa PROTEGE-ACV
Hospital Italiano de Buenos Aires
Corresponsal invitada de SIIC al Congreso de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, Milán 2009

Laura Brescaci

Médica clínica, Coordinadora Programa PROTEGE-ACV
Hospital Italiano de Buenos Aires
Corresponsal invitada de SIIC al Congreso de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, Milán 2009

En junio de 2007 se publicaron las últimas guías de la *European Society of Hypertension* (ESH), pero desde entonces se conocieron los resultados de nuevos ensayos clínicos y varios metanálisis, lo que motivó una sesión plenaria precedida por el profesor Giuseppe Mancia (Universidad de Milán Bicocca, Italia) para dar a conocer las actualizaciones que serán publicadas en *Journal of Hypertension* el próximo mes de octubre.

En primer término se reforzó el concepto de la patología vascular como una enfermedad sistémica, lo que enfatiza la necesidad de la evaluación global del riesgo para definir el tratamiento más adecuado. Al grupo de pacientes definidos como de alto a muy alto riesgo en 2007 se recomienda agregar aquellos con enfermedad vascular asintomática o lesión de órgano blanco subclínica.

Esto se traduce en la nueva recomendación de utilizar métodos complementarios que permitan detectar lesión vascular subclínica, por lo que a la batería básica de evaluación inicial habitual se debería sumar, según disponibilidad y accesibilidad, alguno de los siguientes estudios:

- ecocardiograma para valorar la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y tipo de remodelado ventricular (la HVI concéntrica tiene peor pronóstico) y el agrandamiento de la aurícula izquierda.
- ecodoppler carotídeo para evaluar el grosor íntima-media y la presencia de placas ateroscleróticas.
- determinación del índice de presión arterial (PA) tobillo-brazo.
- evaluación de la rigidez arterial (velocidad de onda de pulso [VOP] carotídeo-femoral).

Aquellos pacientes catalogados como de alto a muy alto riesgo deberán iniciar tratamiento farmacológico con terapia combinada y con metas de control más estrictas, sin olvidar el uso concomitante de estatinas y aspirina.

La importancia de la determinación sistemática de la microalbuminuria, tanto en la evaluación inicial como de manera periódica a lo largo del seguimiento, se refuerza con los resultados de algunos de los últimos estudios publicados. Se reconoce el indiscutible valor de su medición al momento del diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), no sólo como marcador de lesión renal incipiente sino como predictor de eventos.

Con respecto a la elección del tratamiento antihipertensivo, los últimos datos publicados avalan los beneficios cardiovasculares del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y de los bloqueantes de los canales de calcio (BC), más allá del descenso de la PA. La controversia acerca de los betabloqueantes (BB) no ha sido aún resuelta; sin embargo, a la luz de los últimos metanálisis los expertos sostienen que hay más evidencia en contra que a favor de su utilización en pacientes sin enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca.

El profesor Mancia cerró la controversia con la siguiente afirmación: «*Todos los fármacos antihipertensivos tienen ventajas y desventajas relativas: no hay ningún fármaco que debería ser obligatoriamente utilizado en todos los pacientes hipertensos, así como tampoco existe ningún fármaco que no podría ser rutinariamente indicado.*»

de alto riesgo en quienes los objetivos de control son más estrictos e indispensables de alcanzar rápidamente dado el elevado

Ya que difícilmente se alcanzan los objetivos de control con monoterapia es muy importante conocer cuáles son las combinaciones ideales (Figura 1).

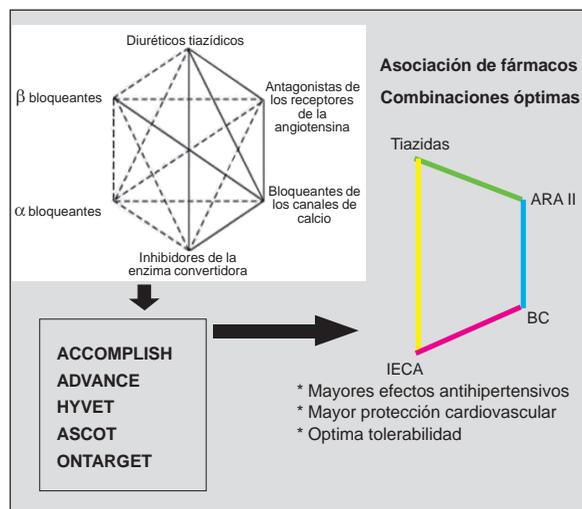


Figura 1. Guía europea de práctica clínica para el tratamiento de la HTA. Actualización 2009- Sesión Plenaria 19th European Meeting on Hypertension. Chairman: Profesor Giuseppe Mancia. Universidad de Milán Bicocca, Italia.

Esta recomendación es especialmente relevante en pacientes de alto riesgo en quienes los objetivos de control son más estrictos e indispensables de alcanzar rápidamente dado el elevado riesgo de eventos en el corto plazo.

La controversia del eventual beneficio adicional del doble bloqueo del SRAA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) + antagonistas de los receptores de angiotensina (ARAII) no fue claramente resuelta; sin embargo sería recomendable en algunas situaciones especiales como es la enfermedad renal con aumento progresivo de la proteinuria a pesar del tratamiento con IECA o ARAII en dosis adecuadas.

Los valores de corte para definir PA elevada y los objetivos a alcanzar con el tratamiento en la presente actualización son los siguientes.

Tabla 1.

	Población general	Paciente de alto riesgo a muy alto riesgo (EC, ACV, IR, DBT)
Valor de corte	≥ 140/90 mm Hg	≥ 130/85 mm Hg
Objetivo de control	< 140/90 mm Hg (y más bajo según tolerancia)	< 130/80 mm Hg

EC: enfermedad coronaria; ACV: accidente cerebrovascular; IR: insuficiencia renal; DBT: diabetes.

Estas recomendaciones son válidas para la población adulta y ancianos hasta los 80 años. Los resultados alentadores del estudio HYVET (*Hypertension in the very Elderly Trial*) avalan la no suspensión o el inicio de tratamiento en octogenarios, si la evaluación de riesgos y beneficios es favorable y se controla la aparición de eventos adversos.

Una preocupación especial es la presencia del fenómeno de curva J; si bien la controversia aún no se ha cerrado, se recomienda no descender la presión arterial sistólica (PAS) por debajo de 120 mm Hg y la presión arterial diastólica (PAD) a menos de 70 mm Hg.

Finalmente, se puso especial énfasis en la necesidad de sostener en el tiempo el cumplimiento de las metas de control y la adhesión al tratamiento antihipertensivo para lograr adecuada protección cardiovascular en el largo plazo.

Recurrencia del síndrome nefrótico con glomerulosclerosis focal y segmentaria luego del trasplante renal en niños

Richard N. Fine

Cronista invitado de SIIC
Dean, School of Medicine, Stony Brook University Medical Center, Stony Brook, Nueva York, EE.UU.

El comienzo del “síndrome nefrótico idiopático” de la niñez tiene lugar entre los 2 y los 6 años de edad; generalmente responde al tratamiento con corticosteroides y se logra la remisión de la proteinuria entre las 8-12 semanas de tratamiento diario. Cuando se realiza la biopsia, en el microscopio óptico se observan “cambios mínimos” –síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM)– y, mediante microscopio electrónico, el borramiento difuso de los pedicelos de los podocitos. En lactantes y niños pequeños con edad de comienzo del SN antes de los 2 años suele observarse el síndrome nefrótico congénito (SNCo), relacionado con una mutación del gen encargado de codificar la síntesis de nefrina (NPHS1), o el SN infantil, en ocasiones asociado a escleriosis mesangial o mutación del gen WT1 (síndrome de Denys-Drash). Mientras que en niños mayores y adolescentes con SN hay una mayor frecuencia de una enfermedad glomerular específica (por ejemplo, glomerulonefritis membrano-proliferativa, nefropatía por IgA, nefritis lúpica, etc.).

A pesar de que los niños con SNCM responden inicialmente a los corticosteroides, es frecuente que al menos el 5% al 10%, y más recientemente hasta un 30%, no respondan al tratamiento diario con corticosteroides durante 8-12 semanas y sean clínicamente catalogados como resistentes a los “corticosteroides”. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que logran una remisión con corticosteroides pueden presentar recaídas frecuentes (2-4 veces al año) o infrecuentes. Esta última forma responde a cursos adicionales de corticosteroides o a otro tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida, tacrolimus, ciclosporina, levamisol, etc.).

La biopsia renal de los pacientes con resistencia primaria o secundaria al tratamiento o que tienen un curso de recaídas persistentes, frecuentemente muestra lesiones de glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS). Los pacientes con GEFS pueden responder al tratamiento inmunosupresor alternativo (ciclosporina, tacrolimus, plasmaféresis, rituximab, etc.); sin embargo, si la proteinuria no remite, la reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG) hace necesario iniciar el tratamiento para una enfermedad renal terminal (ERT).

En niños con SN con resistencia primaria a los corticosteroides (proteinuria sin remisión) o en niños con SN con resistencia secundaria luego de cursar SN con recaídas frecuentes, la biopsia renal habitualmente muestra lesiones por GEFS. Estas pueden hacerse evidentes en niños en los cuales las biopsias previas indicaban SNCM y lleva al concepto de que la GEFS puede ser un continuum de SNCM en los pacientes sin remisión de su proteinuria.

Recientemente, las lesiones por GEFS han sido clasificadas en cinco variantes (Clasificación de Columbia). El curso clínico de cada variante es único, del mismo modo que lo es en lo que respecta a las posibilidades y al curso de recurrencias del trasplante renal.

En el pasado se ha señalado una incidencia familiar de SN y de GEFS resistente a los corticosteroides, sin embargo la reciente identificación de la presencia de mutaciones homocigotas (NPHS2) del gen de la podocina codificadora –un componente de los diafragmas de filtración glomerular del podocito– como una causa de GEFS familiar ha dado como resultado el reconocimiento de un gen específico como causa. Es interesante señalar que las investigaciones en niños con GEFS no familiar también han mostrado un número de pacientes que presentan mutaciones en los podocitos. La característica de los pacientes con mutaciones en

los podocitos es que son resistentes a los corticosteroides y evolucionan rápidamente a la ERT. Los informes iniciales señalaban una falta de recurrencia postrasplante en los pacientes con mutaciones en los podocitos; sin embargo los trabajos más recientes han mostrado cuadros ocasionales de recurrencias.

El primer informe sobre recurrencia del SN en trasplante renal fue en 1972. Clásicamente, se produce proteinuria masiva en el período postrasplante inmediato, a pesar de que se ha descrito una incidencia reducida de recurrencias tardías, y si no se logra la remisión, el deterioro progresivo de la función del injerto lleva a su insuficiencia.

La rapidez de la recurrencia llevó al concepto de que la lesión renal que generaba el aumento en la proteinuria estaba relacionada con un factor circulante. Savin y col. desarrollaron un ensayo para identificar ese factor circulante putativo (Palb). Estudios limitados han mostrado una relación entre el Palb y la recurrencia con remisión en las recurrencias en que se lograba una reducción terapéutica del Palb. Sin embargo la información no ha mostrado una relación inequívoca y actualmente no resulta fácil acceder a la prueba para evaluar el Palb.

Cuando se consideran los temas de recurrencia del SN en el trasplante renal es importante tener en cuenta lo siguiente:

- ¿La enfermedad en el riñón nativo era atribuible a una etiología específica? ¿Mutación de la nefrina, SN congénito, mutación de podocina, GEFS familiar o no familiar?
- ¿Fue posible identificar un factor circulante (Palb) durante el curso del SN en el riñón nativo?
- ¿El donante era heterocigota para la mutación de podocina?
- ¿Cuál de las cinco variantes de GEFS estaba presente en el riñón nativo?
- ¿Raza del receptor?
- ¿Tiempo de recurrencia luego del trasplante?

El tiempo de recurrencia después del trasplante y el mecanismo potencial del SN en el riñón nativo pueden estar relacionados; sin embargo, la relación no es inequívoca y se han informado excepciones. La recurrencia inmediata ha sido atribuida a un factor circulante, mientras que la recurrencia tardía (más de un año) es frecuente en pacientes con SN relacionado a la nefrina o a mutaciones de la podocina. En el primero existe el factor circulante putativo en el momento del trasplante, mientras que en el último la presencia de nefrina, podocina o ambas en el injerto estimula potencialmente la formación de anticuerpos anti-nefrina/anti-podocina, los que luego son depositados en el injerto y generan proteinuria. Se describió un fenómeno similar en los receptores con síndrome de Alport que carecen de antígeno GNM en su riñón nativo y pueden presentar glomerulonefritis mediada por anti-GNM en el injerto como resultado del estímulo por antígenos GNM en el injerto.

Se ha señalado la importancia de la relación entre el uso de un donante heterocigota con mutación en la podocina y la posterior aparición de recurrencias. En estos casos se han producido recurrencias; sin embargo, la falta de recurrencias también se ha descrito en seguimientos relativamente prolongados. No existe suficiente información actualmente con respecto al potencial de recurrencias cuando se utilizan donantes heterocigotas como para que éstos no sean tenidos en consideración como donantes.

Si bien el curso de la enfermedad en el riñón nativo puede ser diferente, no es posible actualmente predecir la incidencia de recurrencias basados en la variante GEFS en el riñón nativo. Se requiere una delineación más precisa de las variantes específicas del riñón nativo antes del trasplante con el fin de dilucidar la relación entre recurrencias y la variante histológica de GEFS.

La estrategia ideal para las recurrencias del SN luego del trasplante sería la prevención. Debido a la eficacia de la plasmaféresis para lograr la remisión de la proteinuria luego de las recurrencias

postrasplante, se han generado informes del uso profiláctico de plasmaféresis prequirúrgica (y en ocasiones perquirúrgica) para prevenir las recurrencias. Si bien no hay estudios controlados disponibles y el número de pacientes es limitado, resulta llamativa la eficacia de la plasmaféresis profiláctica para prevenir la recurrencia de la proteinuria en pacientes de alto riesgo con pérdida de un injerto anterior asociada a recurrencias. En estos últimos se ha considerado una tasa de casi el 100% de recurrencias luego del nuevo trasplante.

Desafortunadamente, los protocolos profilácticos han variado con respecto al número de sesiones prequirúrgicas y perquirúrgicas de plasmaféresis. Se requiere un estudio clínico controlado aleatorizado antes de que la plasmaféresis profiláctica pueda ser considerada un

cuidado estándar antes del trasplante en pacientes con SN y GEFS. Además de la plasmaféresis, se ha informado de la eficacia de la absorción de proteínas plasmáticas, de dosis altas orales e intravenosas de ciclosporina, ciclofosfamida y plasmaféresis para lograr la remisión de recurrencias de proteinuria en pacientes con SN y GEFS. La mayoría de esos informes incluyeron un número limitado de pacientes y no se han llevado adelante estudios controlados aleatorizados.

Recientemente se han presentado trabajos esperanzadores sobre la remisión de la proteinuria con rituximab (anticuerpo anti-CD 20). El uso profiláctico o terapéutico del rituximab como estrategia rutinaria para la recurrencia de SN y GEFS aun requiere la realización de estudios controlados.



Bibliografía

- Baum MA, Ho M, Stablein D, Alexander SR. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant* 6:488-492, 2002.
- Bertell R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, Emma F, Sanna-Cherchi S, Scolari F, Neri TM, Murer L, Massella L, Basile G, Rizzone G, Perfumo F, Ghiggeri GM. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podicin. *J Clin Invest* 113:1314-1321, 2003.
- Cochat P, Kassir A, Colon S, Glastre C, Tourniaire B, Parchoux B, Martin X, David L. Recurrent nephrotic syndrome after transplantation: early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 7:50-54, 1993.
- Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Hurault de Ligny B, Niaudet P, Charpentier B, Souillou JP. Effect of plasma protein absorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330:7-14, 1994.
- Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 22:496-502, 2007.
- Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, Raji L, Simmons RL, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 2:343-348, 1972.
- Junggraithmayr T, Clara A, Zimmerhackl L. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) after renal transplantation: results of the European Collaborative FSGS transplantation study group (ECOFTS). *Pediatr Transplant Suppl* 6:48, 2005.
- Laufer J, Ettenger RB, Ho WG, Cohen AH, Marik JL, Fine RN. Plasma exchange for recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 46:540-542, 1988.
- Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, Shiraga H, Ito K, Takahashi K, Ishikawa N, Tanabe K, Yamaguchi Y, Ota K. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 71:628-633, 2001.
- Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* 27:810-814, 2003.
- Savin VJ, Sharma R, Sharm M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334:878-883, 1996.
- Sheth RD, Kale AS, Goldstein SL, Brewer ED. Rapid recurrence of post-transplant FSGS in pediatric patients after daclizumab induction. *Pediatr Nephrol* 16:C190, 2001.
- Sweet SC, Wong HH, Webber SA, Horslen S, Guidinger MK, Fine RN, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1995-2004. *Am J Transpl* 6:1132-1152, 2006.
- Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Am Soc Nephrol* 2(12 Suppl):S258-S263, 1992.