

# Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad de los pacientes en diálisis

Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine, MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1009-15.

Análisis crítico: **Isabel Martínez Fernández<sup>1</sup>, Ramón Saracho Rotaache<sup>2</sup>**  
 Servicio de Nefrología. <sup>1</sup> Hospital Galdakao. Galdakao (Vizcaya). <sup>2</sup> Hospital de Santiago. Vitoria  
*NefroPlus* 2009;2(2):49-51.

<p><b>■ Tipo de diseño y seguimiento</b> Metaanálisis sobre ocho ensayos clínicos aleatorizados.</p> <p><b>■ Asignación</b> Aleatoria en todos los ensayos analizados.</p> <p><b>■ Enmascaramiento</b> Cuatro ensayos enmascarados, cuatro abiertos.</p> <p><b>■ Ámbito</b> Cuatro realizados en Europa, tres en Japón y uno en Hong Kong.</p> <p><b>■ Pacientes</b> Total de 1.679 pacientes, 841 en el grupo de tratamiento activo y 838 en el grupo control. Pacientes adultos en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal. En un ensayo el criterio de inclusión adicional era miocardiopatía dilatada, en otro insuficiencia cardiaca NYHA II-III, en dos hipertrofia de ventrículo izquierdo (VI) y en el resto</p>	<p>determinadas cifras de presión arterial (PA). No figuran los criterios de exclusión de los ensayos incluidos.</p> <p><b>■ Intervención</b> Tratamiento con antihipertensivos, en tres ensayos se utilizaban antagonistas de receptor angiotensina, en dos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), en dos betabloqueantes y en uno antagonistas del calcio.</p> <p><b>■ Variables de resultado</b> Variable principal: el infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular (CV) eran la variable compuesta más usada; cuatro ensayos incluían ingreso por insuficiencia cardiaca.</p> <p><b>■ Seguimiento</b> Fue variable entre los ensayos, osciló entre 12 y 36 meses.</p> <p><b>■ Promoción</b> No hubo patrocinio por la industria, y los autores declaran que no hay conflicto de intereses.</p>
---	---

## RESULTADOS PRINCIPALES

	Grupo tratamiento activo N (%)	Grupo control N (%)
<b>Variable 1</b>	<b>Evento CV</b>	
	n (%)	n (%)
	208/841 (24,7%)	287/838 (34,2%)
RR (IC 95%)	0,72 (0,62, 0,84)	
RAR (%) (IC 95%)	9,5% (5,2%, 13,9%)	
RRR (%) (IC 95%)	28% (16%, 38%)	
NNT (IC 95%)	11 (11 a 20)	
<b>Variable 2</b>	<b>Muerte por cualquier causa</b>	
	n (%)	n (%)
	213/784 (27,2%)	268/787 (34,1%)
RR (IC 95%)	0,80 (0,69-0,93)	
RAR (%) (IC 95%)	6,9% (2,3%-11,4%)	
RRR (%) (IC 95%)	20% (7%-31%)	

### Otros resultados relevantes

La exclusión de dos ensayos no publicados en *peer-review* no modificó los resultados, eventos CV, RR (riesgo relativo) = 0,64 (0,43-0,94). La exclusión del ensayo realizado en pacientes de diálisis peritoneal tampoco alteró la magnitud del efecto, RR = 0,64 (0,43-0,94).

Se observó una falta de homogeneidad significativa,  $p = 0,003$ , en la magnitud del efecto entre los ensayos, indicando la presencia de variabilidad en la estimación del RR entre las distintas publicaciones.

Cuando se realizaron los análisis por subgrupos según determinadas características, hubo diferencias entre los estudios en los que se incluía el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca en la variable compuesta de resultado; en este tipo de estudios el efecto beneficioso era significativamente menor, RR = 0,87 frente a 0,54,  $p = 0,006$ . También hubo una tendencia significativa a diferente efecto en los ensayos realizados según la edad de los pacientes, y una menor eficacia del tratamiento en los estudios en los que el número de eventos era más elevado. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en cada ensayo, el tiempo en diálisis, la duración del seguimiento, la raza, el tipo de fármaco empleado y la calidad del estudio no se relacionaron con una diferencia significativa en el efecto.

### Efectos secundarios

No se analizaron los efectos adversos. La tasa de abandonos no fue distinta entre el grupo de tratamiento activo frente al control, y osciló entre el 2 y el 34% entre unos y otros ensayos.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este metaanálisis apoya la consideración del tratamiento antihipertensivo de forma sistemática a los pacientes de diálisis. Su utilización podría evitar 2 de cada 10 muertes anuales que acontecen en cada 100 pacientes dializados.

## COMENTARIOS

Este metaanálisis intenta probar la eficacia del tratamiento farmacológico antihipertensivo en los pacientes de diálisis. Varios estudios observacionales han encontrado una asociación inversa entre hipertensión arterial (HTA) y morbimortalidad CV en diálisis. Un estudio más reciente encuentra que las cifras de PA se asocian con mayor o menor mortalidad dependiendo del tiempo de diálisis. Es decir, a corto plazo las cifras bajas se relacionan con mayor mortalidad; sin embargo, a largo plazo sucede lo contrario. Esto puede indicar que si se excluyen los pacientes con cifras bajas de PA y morbimortalidad cardio-

vascular elevada, la HTA se asocia con mayor mortalidad. Por ello, es muy necesario conocer la eficacia del tratamiento antihipertensivo en los pacientes de diálisis, sobre todo teniendo en cuenta su elevada tasa de mortalidad cardiovascular. Cuando existe un riesgo basal elevado de mortalidad, las medidas que reduzcan el riesgo, aunque sea mínimamente, pueden tener un impacto muy elevado en el número de vidas salvadas.

En esta revisión sistemática los autores realizan un esfuerzo por seguir una rigurosa metodología que permita dar una respuesta clínica adecuada. Realizan una revisión sistemática de la bibliografía siguiendo las Guías QUORUM para el estudio de metaanálisis. Identifican todos los artículos desde 1950 hasta 2008, y de un total de 1.259 sólo seleccionan ocho. Estos ocho ensayos comparan el tratamiento antihipertensivo frente a placebo en cinco de ellos, y en otros tres, un determinado fármaco antihipertensivo frente a la terapia convencional. El objetivo de todos es el descenso de la morbimortalidad cardiovascular, aunque el objetivo compuesto no es igual en todos ellos. En general, el número de pacientes es pequeño, entre 60 y 397 individuos, y el periodo de seguimiento oscila entre 12 y 36 meses. El descenso medio de la PA sistólica (PAS) fue de 4,5 mmHg, y el de la PA diastólica (PAD), de 2,3 mmHg. Básicamente, el tratamiento farmacológico con antihipertensivos se asoció con un descenso significativo del riesgo de eventos cardiovasculares cuando se comparó con el grupo control.

Ha habido muchos ensayos que han intentado demostrar los beneficios del descenso de los lípidos, las modificaciones en la prescripción de la diálisis, el descenso de la homocisteína y la modificación del metabolismo mineral en la reducción del riesgo de morbimortalidad en pacientes en diálisis sin embargo, pocas veces se ha conseguido demostrarlo de forma fehaciente. Los autores del metaanálisis encuentran una reducción del riesgo cardiovascular al descender los valores de PA al margen de que los pacientes sean o no hipertensos, no encontrándose diferencias en relación al tipo de fármacos antihipertensivos utilizados. Sin embargo, en los estudios en los que se consideraba la insuficiencia cardíaca como variable, el efecto beneficioso era mínimo; esto contrasta con los sujetos hipertensos, en quienes el mayor beneficio que logra el tratamiento es la reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca.

Los fármacos antihipertensivos pueden dar lugar a hipotensión intradiálisis, lo que podría estar asociado a un aumento de la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, los autores encuentran que el tratamiento fue bien tolerado, con muy pocos pacientes excluidos o que abandonaron el estudio por este motivo. Por esta razón refieren que parece razonable la utilización de fármacos

antihipertensivos en pacientes en diálisis siempre que sean capaces de tolerarlos. El análisis de los datos no permite deducir ventajas entre los diferentes grupos farmacológicos. En principio, los IECA, los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), los betabloqueantes y los calcioantagonistas son fármacos que pueden utilizarse en pacientes en diálisis. En ausencia de datos que comparen las ventajas de los diferentes grupos terapéuticos, en pacientes en diálisis, la elección se realizará según la tolerabilidad al fármaco. Una de las mayores críticas a los ensayos es que no describen el momento de la toma de la PA con respecto al momento de la diálisis, lo cual es importante, ya que es de sobra conocida la relación entre la PA y la sobrecarga de volumen al comienzo de la diálisis.

El trabajo no analiza las posibles ventajas de un buen control de la PA con un exquisito control del volumen mediante la diálisis frente a la utilización de fármacos antihipertensivos. Por tanto, no es posible extraer conclusiones sobre el posible ahorro económico y la reducción de los efectos adversos que comporta la terapéutica farmacológica.

### CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque este metaanálisis sustenta la eficacia del tratamiento farmacológico de la hipertensión en diálisis, pensamos que la práctica habitual para el control de la PA en

diálisis, consistente en el ajuste del peso seco y la posterior utilización de fármacos, no se debe modificar. Es necesario realizar más ensayos con potencia suficiente para confirmar el beneficio de la terapéutica antihipertensiva en diálisis, separando los pacientes propiamente hipertensos de aquellos que puedan precisar fármacos cardioprotectores por su patología vascular de base.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009;53:860-6.
2. Goldsmith DJ, Covic A. Blood pressure in dialysis patients-look before we leap. *Lancet* 2009;373:1945.
3. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:513-20.

### CLASIFICACIÓN

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica. Anemia. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Niveles de hemoglobina. Riesgo cardiovascular. Calidad de vida.

**Nivel de evidencia:** IA.

**Grado de recomendación:** A.

Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)