

¿Cuál es el efecto de diferentes grupos farmacológicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica?

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5680.

Análisis crítico: **Rafael Santamaría-Olmo¹, Vicente Barrio-Lucia²**

¹ Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

NefroPlus 2014;6(1):47-50

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jul.12660

■ Delimitación del tema en estudio

Evaluar el impacto del descenso de las cifras de presión arterial (PA) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sobre los eventos cardiovasculares (CV) mayores (ictus, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva [ICC] que precise ingreso y mortalidad CV, como variable compuesta y también de forma individual) y sobre mortalidad.

■ Criterios de selección de estudios

Metanálisis colaborativo con recogida individual de los datos de cada paciente incluido. Se incluyeron en el metanálisis aquellos ensayos clínicos controlados (ECC) que cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: aleatorización a tratamiento antihipertensivo o a grupo control (placebo o tratamiento antihipertensivo menos intenso) o aleatorización a diferentes grupos de fármacos para reducir la PA. También se requería que los ensayos tuvieran un seguimiento planeado de al menos 1000 pacientes-año en cada rama de estudio y no se hubieran publicado o presentado sus resultados antes de la aprobación del protocolo, en julio de 1995.

■ Fuentes de datos

Los ensayos se identificaron por búsquedas bibliográficas, revisión de *abstracts* y resúmenes de reuniones científicas, y preguntando a investigadores, colaboradores y fabricantes de fármacos antihipertensivos. Se incluyeron todos los ECC hasta abril de 2012 que aportaran datos de función renal, bien en forma de concentración de creatinina sérica individual (23 ECC) o de filtrado glomerular estimado por MDRD (2 ECC). Se obtuvieron datos sobre excreción urinaria de proteínas en 11 ECC.

■ Evaluación de la calidad

El riesgo de sesgos en los ECC se evaluó mediante el método de generación de la secuencia, la ocultación de la asignación, el enmascaramiento para participantes, investigadores y para la asignación de eventos, la descripción selectiva de resultados, las pérdidas de seguimiento y el grado en que se completó la descripción de los resultados.

■ Tratamiento de los resultados

Análisis por intención de tratar para la estimación de riesgos de cada subgrupo, que se realizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox (en los 20 ECC que proporcionaron tiempo hasta el evento) o con el modelo de regresión logística. La combinación de resultados se hizo con el método de la varianza inversa, con el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad en los efectos del tratamiento se estimó con los test Q de Cochrane e I². El sesgo de publicación se evaluó con los test de Begg y Egger. Se realizaron análisis de metarregresión para explorar la asociación entre la diferencia en PA sistólica durante el seguimiento y la estimación del riesgo de eventos CV en los diferentes subgrupos, utilizando como variable dependiente la razón de riesgos instantáneos transformada con logaritmo natural, y como variable explicatoria el efecto del tratamiento sobre la PA, con el modelo de efectos aleatorios ponderado por el inverso de la varianza.

■ Promoción

Proyecto financiado por the National Health and Medical Research Council of Australia, que no desempeñó papel alguno en el diseño o desarrollo del estudio ni en la interpretación de los resultados. Seis de los autores declaran ser beneficiarios de becas de investigación, aunque sin que condicionen conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se utilizaron datos de 25 ECC con bajo riesgo de sesgos, que incluyen 152 290 sujetos para estos análisis. Un 20 % (n = 30 295) presentaban filtrado glomerular estimado (FGe) basal < 60 ml/min/1,73 m² (media FGe 52 [desviación estándar, DE 7] ml/min/1,73 m²), aunque solo el 0,3 % (n = 439) presentaban FGe basal < 30 ml/min/1,73 m²). Había datos sobre excreción urinaria de proteínas en 37 161 sujetos, principalmente de ECC que comparaban inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con placebo. No hubo diferencias en las características basales entre los grupos. Hubo cierta evidencia de sesgo de publicación (test de regresión ponderada de Egger, p = 0,05), aunque un análisis del método de «recortar y llenar» no cambió el riesgo agrupado estimado.

Efecto del tratamiento activo comparado con placebo en función del FGe basal

El tratamiento con IECA redujo el riesgo de un evento CV mayor (*hazard ratio* [HR] 0,81, intervalo de confianza [IC] 95 % 0,73 a 0,90), independientemente del grado de FGe (< o > 60 ml/min/1,73 m²), aunque en el subgrupo con FGe > 60 ml/min/1,73 m² hubo heterogeneidad significativa en el efecto del tratamiento entre ECC. Los análisis de sensibilidad no modificaron de forma sustancial estos resultados. El tratamiento con bloqueantes de canales de Ca (BCCa) redujo de forma similar el riesgo de eventos CV mayores (HR 0,72; IC 95 % 0,58 a 0,89), sin diferencias en función del grado de FGe. Se observaron resultados similares para las variables secundarias. No se observó una interacción significativa entre el FGe basal y el efecto del tratamiento para prevenir eventos CV mayores.

Metanálisis ponderado por la reducción de PA en tratamiento activo y en función del FGe

Para ajustar por las diferentes magnitudes de reducción de PA en función del tipo de tratamiento, se realizó un metanálisis ponderado por la reducción de PA. Una reducción de 5 mmHg de PA sistólica (PAS) tuvo el mismo impacto en la reducción de eventos CV con diferentes grados de FGe y sin diferencias entre IECA y BCCa comparado con placebo. Una reducción en 5 mmHg de PAS durante el seguimiento se asocia con una reducción relativa del riesgo del 14,2 % (IC 8,6 a 19,5 %) en pacientes FGe normal, frente al 12,1 % (IC 95 % 2,9 a 20,4 %) en pacientes con FGe <60 ml/min/1,73 m² para la prevención de los eventos CV mayores.

Efecto absoluto neto del tratamiento en función de diferentes grados de FGe

De forma global, se previenen 21 eventos CV mayores por cada 1000 pacientes tratados con IECA o BCCa comparado con placebo, número necesario para tratar (NNT) 47 durante 4 años para prevenir 1 evento CV mayor. Aunque la magnitud del efecto relativo fue igual independientemente del grado de FGe, el beneficio absoluto fue 50 % mayor en los pacientes con FGe menor, 28 eventos CV mayores evitados por cada 1000 pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m² (NNT 35) frente a 19 para aquellos con FGe > 60 ml/min/1,73 m² (NNT 53).

Efecto del control más intensivo de PA frente al menor en función del FGe basal

Aunque los efectos de los ensayos con diferentes objetivos de control de PA mostraron IC 95 % amplios, no hubo heterogeneidad en los efectos del tratamiento sobre eventos CV mayores en función del grado de FGe (HR 0,87; IC 95 % 0,73 a 1,03 para FGe > 60 ml/min/1,73 m² vs. 0,88, IC 95 % 0,62 a 2,48 para FGe < 60 ml/min/1,73 m², p = 0,33 para heterogeneidad). Tampoco se encontraron diferencias para las variables secundarias salvo para el ictus, aunque en este caso con un test para heterogeneidad significativo.

Efecto de diferentes clases de fármacos en función del FGe basal

En los ECC que compararon la reducción de PA con distintas familias de fármacos, no se encontraron efectos diferentes sobre eventos CV mayores entre los grupos con diversos grados de FGe basal para cualquier comparación (todas p > 0,6 para heterogeneidad). Los resultados fueron similares para las comparaciones de PA ponderadas. Para las variables secundarias, hubo heterogeneidad en el efecto de los IECA en la ICC, con mayor beneficio en los pacientes con FGe > 60 ml/min/1,73 m².

Efecto del tratamiento activo comparado con placebo en pacientes con o sin proteinuria basal

No hubo evidencia de heterogeneidad (p = 0,84) para el efecto del tratamiento con IECA sobre los eventos CV mayores entre pacientes con proteinuria (HR, 0,94; IC 95 % 0,84 a 1,05) o sin ella (HR 0,90; IC 95 % 0,63 a 1,29) para una reducción de 5 mmHg de PAS, aunque solo se dispone de datos limitados. No hay suficientes ECC con datos sobre proteinuria para realizar estimaciones fiables sobre efectos comparativos de BCCa, diferentes objetivos de PA y diferentes clases de fármacos en pacientes con o sin proteinuria.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La reducción de PA es una estrategia efectiva para prevenir los eventos CV mayores en sujetos con una disminución moderada del FGe y no hay evidencia para sugerir la preferencia de una particular clase de fármacos en este sentido.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

A finales de los años noventa, bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial, se constituyó el Blood Pressure Lowering Treatment Trialist's Collaboration (BPLTTC). El BPLTTC fue establecido para realizar una serie de revisiones prospectivas definidas de ensayos clínicos aleatorizados para investigar los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre la morbilidad y mortalidad CV, incluyendo la evaluación de los efectos comparativos de los regímenes entre subgrupos de pacientes. Estos metanálisis deberían aportar información relevante sobre los efectos de nuevas clases de fármacos antihipertensivos en las principales causas de mortalidad CV y morbilidad en varios grupos. Para ello se realizó un registro de ensayos clínicos en marcha o planificados sobre fármacos antihipertensivos, invitando al investigador principal del estudio a colaborar en el proyecto y proporcionar la información necesaria de cada paciente para el metanálisis. Las principales comparaciones planificadas fueron nuevos fármacos vs. fármacos antiguos o vs. ausencia de tratamiento en un grupo de pacientes con alto riesgo de eventos CV.

Este metanálisis con datos de > 150 000 sujetos y 15 000 eventos CV mayores proporciona unas estimaciones potentes y precisas del efecto del tratamiento para reducir los eventos CV mayores en pacientes con diferentes grados de FGe. Los resultados muestran que, aunque las reducciones proporcionales de riesgo de eventos CV mayores son similares en los sujetos con o sin ERC, aquellos con ERC obtienen un beneficio mucho mayor, ya que su riesgo CV basal es mucho más elevado. Este dato, unido a la alta prevalencia de ERC en la población (10 a 15 %), implica que las estrategias dirigidas a aumentar el tratamiento para reducir la PA en este grupo de pacientes serán muy efectivas para reducir la carga de morbimortalidad CV. Los resultados muestran que no existe una clase de fármacos antihipertensivos que proporcione una mayor protección para pacientes con ERC comparado con aquellos sin ERC, lo que sugiere que el efecto se debe más a la propia reducción de cifras de PA que al tipo de fármaco utilizado con este objetivo. Esto se demuestra tanto con los análisis que dicotomizan el FGe según el punto de corte habitual como con los análisis más potentes que consideran el FGe como una variable continua. Tampoco se demuestra que un control más estricto de las cifras de PA sea más beneficioso en esta población con ERC, aunque los datos para realizar este análisis son limitados.

En cualquier caso, el metanálisis presenta ciertas limitaciones, entre las que cabe destacar que la mayoría de los pacientes con ERC tenían un FGe entre 45 y 60 ml/min/1,73 m² (estadio 3a) y muy pocos sujetos FGe < 30 ml/min/1,73 m², por lo que no se pueden generalizar los resultados a ERC estadio 4 o 5. De forma similar, un número reducido de sujetos tenían proteinuria documentada y solo están disponibles un número limitado de eventos en este subgrupo, por lo que los resultados sobre el impacto de la proteinuria no son concluyentes. Se utilizó la fórmula de MDRD para estimar el FGe cuando en la actualidad parece que la fórmula CKD-EPI es más precisa en sujetos con FGe > 60 ml/min/1,73 m². Finalmente, aunque hubo cierta evidencia de sesgo de publicación, un análisis con el método de «recortar y llenar» (*trim and fill*) no modificó el riesgo agrupado estimado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hipertensión arterial

Tema: Enfermedad renal crónica

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Presión arterial. Hipertensión arterial. Mortalidad. Mortalidad y morbilidad cardiovascular. Metanálisis

Nivel de evidencia: Alta

Grado de recomendación: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).