

## ¿Existe asociación entre la hipertensión arterial esencial en la adolescencia tardía (16-19 años) y la enfermedad renal crónica terminal en el futuro?

Leiba A, Fishman B, Twig G, Gilad D, Derazne E, Shamiss A, et al. Association of Adolescent Hypertension with future End-Stage Renal Disease. JAMA Intern Med. 2019;179:517-23.


Análisis crítico: **María Dolores Martínez Esteban, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos, Domingo Hernández Marrero**

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga


NefroPlus 2019;11(2):16-18

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.


### ■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio de cohorte retrospectivo a partir de una base de datos administrativa (registro de las Israel Defense Forces y el registro End-Stage Renal Disease of the Israel Ministry of Health). La mediana de seguimiento fue de 19,6 años (10,4-31,2); este comenzaba el día del examen físico en el centro de reclutamiento y finalizaba cuando aparecían datos del sujeto en el registro End-Stage Renal Disease of the Israel, fallecimiento o fecha límite del estudio.

### ■ Asignación

 No procede por el tipo de estudio.


### ■ Enmascaramiento

 Ninguno.

### ■ Ámbito

 Fuerzas de Defensa Israelíes.

### ■ Pacientes

 Candidatos sanos al servicio militar de las Fuerzas de Defensa de Israel, entre 16-19 años de edad, varones y mujeres, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1967 y el 31 de diciembre de 2013. Debían haberse sometido a un examen médico 1 año antes de su reclutamiento. Se excluyeron los fallecidos o sometidos a tratamiento renal sustitutivo antes del inicio del registro de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (1 de enero de 1990). También se excluyeron los que presentaban un daño renal establecido o enfermedad que supusiera un riesgo para ello (vasculitis, diabetes mellitus, lupus, etc.). Se analizaron todos los casos de ERCT incluidos en el registro desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2014.

### ■ Intervenciones

Todos los individuos fueron sometidos a una anamnesis detallada y un examen físico. Se midieron la altura y el peso para calcular el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial (PA) sistólica y diastólica media (en sedestación). También se les realizó un análisis de orina. En caso de valores de PA > 140/90 mmHg, se derivaba al sujeto a su médico de primaria para que le realizaran 10 medidas consecutivas de la PA en un período de 3 semanas. Si se encontraban resultados anormales en el análisis de orina, se realizaba un análisis de orina de 24 h y se derivaba al nefrólogo. El diagnóstico final de hipertensión esencial era realizado por el equipo médico de las Fuerzas de Defensa Israelíes, cuando la media de PA ambulatoria era > 140/90 mmHg y al menos el 50% de las lecturas superaban este valor. Las siguientes variables se recogieron como potenciales predictores del desarrollo de ERCT: sexo, edad, IMC, nivel socioeconómico, nivel de estudios y país de origen, y la cohorte se dividió en hipertensos y no hipertensos.

### ■ Variable de resultado

Se estableció como variable de resultado el desarrollo de ERCT, que se definió como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. Se incluyeron todos los casos de ERCT recogidos en el registro israelí de ERCT desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2014.

### ■ Estadística

Se realizó un análisis de supervivencia sin ajustar para determinar la incidencia acumulada de ERCT. Mediante modelo de Cox crudo de riesgos proporcionales se

estimaron la tasa bruta de riesgo y el intervalo de confianza (IC) del 95% para la ERCT. Se incluyeron para el análisis multivariante las variables que en estudios previos se relacionaban con la variable de resultado y las que lo hicieron en el univariante. El modelo final multivariante se ajustó para sexo, edad en el momento del examen médico, año de nacimiento, país de origen y nivel socioeconómico. Se llevó a cabo un subanálisis adicional para varios períodos de reclutamiento, para minimizar el impacto del período sin datos de ERCT (ausencia de registro de ERCT desde el 1 de enero de 1967 hasta el 31 de diciembre de 1989). La tasa de

ERCT se estimó en función de diferentes edades de los participantes incluidos desde el 1 de enero de 1967 hasta el 31 de diciembre de 2014, y se hizo un análisis de sensibilidad de los sujetos incluidos desde el 1 de enero de 1977 hasta el 31 de diciembre de 2013. También se llevó a cabo un subanálisis de los sujetos con HTA grave y sin sobrepeso, y un análisis separado de los sujetos con sobrepeso y obesidad.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores no especifican conflicto de intereses. Apparently, sin financiación.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

La cohorte final incluyó 2.658.238 individuos, de los cuales 7.997 habían sido diagnosticados de HTA esencial. El 60% eran varones, con una media de edad de 17,4 años. El 49% de los pacientes hipertensos tenía sobrepeso y el 28,9%, obesidad, comparado con el 12,9% de sobrepeso y obesidad en el grupo de los no hipertensos. La mayor parte de los sujetos hipertensos (63,7%) eran originarios de Norteamérica, un 42,4%, de Europa y un 21,3%, de la Unión Soviética. El 59,2% del grupo de hipertensos había cursado estudios durante más de 12 años.

### Variable principal

Durante una mediana de seguimiento de 19,6 años, con un total de 56.287.945 personas/año, se detectó una tasa cruda de incidencia de ERCT del 3,9 por 100.000 personas/año en el grupo de no hipertensos, frente al 20,2 por 100.000 personas/año en el grupo de hipertensos. En el modelo de regresión de Cox no ajustado, la HTA establecida en la adolescencia suponía un riesgo 5 veces mayor de ERCT (*hazard ratio* [HR]: 5,07; IC del 95%, 3,73-6,88). En el modelo de análisis multivariante ajustado por año de nacimiento, edad en el momento del examen físico y sexo (modelo 2), esta asociación se seguía manteniendo (HR: 3,33; IC del 95%, 2,45-4,52). En el modelo final multivariante (modelo 3), que ajustaba también para el IMC, país de origen, años de estudio y nivel socioeconómico, la HTA suponía casi el doble de riesgo de ERCT (HR: 1,98; IC del 95%, 1,42-2,77).

Los resultados de los análisis de sensibilidad mediante modelos de regresión de Cox ajustado (modelo 3), analizando los sujetos incluidos en la cohorte entre 1977 y 2013 (HR: 1,82; IC del 95%, 1,01-3,26) y en la de 1967-1984 (HR: 1,90; IC del 95%, 1,33-2,68), siguen mostrando la asociación entre HTA esencial en la adolescencia y ERCT.

Se realizó un análisis de sensibilidad con los individuos que no tenían sobrepeso u obesidad (el 81,7% de la cohorte original). La HR no ajustada para ERCT fue 2,59 (IC del 95%, 1,34-4,98). En el modelo multivariante 3 se encontró asociación entre HTA y ERCT (HR, 2,11; IC del 95%, 1,05-4,24). En los individuos con sobrepeso u obesidad también se encontró esta asociación con una HR de 1,90 (IC del 95%, 1,29-2,78).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La HTA esencial bien establecida en la adolescencia parece estar asociada a un futuro desarrollo de ERCT. Se ha observado que esta asociación es independiente del sobrepeso o de la obesidad y de la gravedad de la hipertensión.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los estudios de cohorte pueden aportar conocimientos que generen impacto en la práctica médica. No están exentos de ser vulnerables al efecto de los factores de confusión. No obstante, gracias a los modelos de regresión se pueden controlar diferentes sesgos a los que estos estudios son proclives. El caso que nos ocupa es un estudio de cohorte retrospectivo, publicado en una revista con alto factor de impacto (20,768), que trata de establecer la asociación entre la HTA esencial en la adolescencia tardía y el desarrollo futuro de ERCT. El período de seguimiento fue lo suficientemente largo (19,6 años de mediana) y con una cohorte amplia que in-

cluye a varones y mujeres de diferentes razas, etnias y nivel socioeconómico, lo que hace más factible la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. No obstante, la tasa de HTA reportada entre los sujetos adolescentes de la cohorte es más baja que las descritas en otros estudios. Esto pudo deberse a la exclusión de pacientes con comorbilidades asociadas con frecuencia a HTA y a la forma en que se establece el diagnóstico de HTA en los diferentes estudios, a veces basado en una única medida de la PA. La fuente de datos es un registro, pero no se nombra en el estudio la regularidad con la que se actualiza, quién imputa los datos o quién los extrae para el posterior análisis. Tampoco se proporciona información referente a si existió validación interna o externa de los datos del registro. El registro de ERCT israelí no se crea hasta 1990, por lo que no se dispone de datos anteriores a esa fecha. Esto supone una pérdida de potencia estadística, por lo que los autores realizan análisis de sensibilidad en diversos supuestos para compensar esta ausencia de datos no aleatoria.

El modelo analítico se construyó en este caso con un objetivo estimativo, en el que el interés radicó en estimar la asociación de una o más variables independientes con la variable dependiente<sup>1</sup>. Por ello se llevó a cabo un ajuste para los factores pronósticos de confusión y se comprobó la persistencia de la asociación HTA esencial en adolescencia-ERCT. El estudio presenta, tal y como comentan sus autores, ciertas limitaciones: falta información clínica relevante, como valores de PA durante el período de seguimiento o la tasa de filtrado glomerular estimada en el momento del examen médico, y que podría afectar al resultado sobre el riesgo futuro de ERCT. Si bien el resultado del estudio sugiere que los adolescentes con HTA establecida tienen un mayor riesgo para desarrollar ERCT en el futuro, no se puede aseverar que la HTA sea la causa de ERCT.

Los estudios observacionales representan una alternativa válida a los estudios experimentales; no obstante, son más vulnerables a sesgos y necesitan de un amplio conocimiento de la metodología y análisis para no dar lugar a resultados erróneos o mal interpretados.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio epidemiológico realizado en un ámbito muy concreto, pero con una cohorte amplia y un tiempo largo de seguimiento, que demuestra la asociación entre la HTA esencial establecida en la adolescencia y la aparición futura de ERCT, independientemente del sobrepeso o de la gravedad de la HTA. Si bien sus resultados deberían idealmente confirmarse con estudios prospectivos controlados, se trata de un estudio con una cohorte amplia, un largo período de seguimiento, una metodología óptima y consistencia en los resultados.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Hipertensión esencial en la adolescencia tardía

**Subtema:** Evolución a enfermedad renal crónica terminal

**Subespecialidad:** Nefrología clínica. Hipertensión arterial

**Palabras clave:** Hipertensión arterial esencial. Adolescencia. Sobrepeso. Obesidad. Enfermedad renal crónica terminal

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Medio

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Moderado

### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández D, Pascual J, Abraira V, Lorenzo V, Quereda C. Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal. *Nefrología*. 2006;26:66-76.