

¿El control intensivo de la presión arterial aporta beneficios en mortalidad y eventos cardiovasculares frente a un control estándar en pacientes con enfermedad renal crónica?

Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality outcomes with intensive blood pressure targets in chronic kidney disease. A pooled individual patient data analysis from randomized trials. *Hypertension*. 2019;73:1275-82.

Análisis crítico: Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso, Jonay Pantoja Pérez*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2020;12(1):25-27

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Analizar los efectos del control intensivo de la presión arterial (PA) (PA sistólica < 130 mmHg) frente al control estándar (< 140 mmHg) en mortalidad y eventos cardiovasculares (CV) en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis de datos individuales de pacientes (IPD, *individual patient data*) procedentes de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

■ Fuente de datos

Se realizó una búsqueda en la base de datos de The National Heart, Lung, and Blood Institute y The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Dichas instituciones tienen disponibles públicamente los datos de ensayos clínicos y se puede acceder a ellos a través de <https://www.biolincc.nhlbi.nih.gov> y <https://www.repository.niddk.nih.gov>.

■ Criterios de inclusión de estudios

Se seleccionaron de estas bases de datos aquellos ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon el objetivo de control estándar de la PA frente al objetivo intensivo y que, además, incluyeron pacientes con ERC. Se identificaron 4 ensayos clínicos: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).

■ Pacientes

- Se incluyó inicialmente a todos los pacientes de los estudios AASK y MDRD, ya que solo participaron pacientes con enfermedad renal en ellos. Se reevaluó

posteriormente para incluir solo a los pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m², ya que había algunos pacientes con FG superiores. De los estudios SPRINT y ACCORD se incluyó a los pacientes con FG inferior a 60 ml/min/1,73 m². Finalmente fueron 2.509 pacientes en el grupo de control intensivo y 2.474 pacientes en el grupo de control estándar. Entre los análisis de sensibilidad, para el objetivo secundario se excluyó a los pacientes del estudio MDRD (n = 840) por la falta de estos datos en la base de datos; el resto de los pacientes fueron 2.066 en el grupo de control estándar y 2.077 en el grupo de control intensivo. También, tanto para el objetivo primario como para el objetivo secundario del estudio, se llevó a cabo otro análisis de sensibilidad, en el cual se excluyó a los pacientes del grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD (n = 419), ya que los resultados del estudio en este grupo podían ser factores de confusión; con esto, el número de pacientes en total para el objetivo primario ascendió a 4.564, mientras que para el objetivo secundario fue de 3.724. Finalmente se realizó un análisis de sensibilidad *post hoc*, en el cual se excluyó tanto a los pacientes con FG \geq 60 ml/min/1,73m² como a los del grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD.

■ Extracción de datos

El estudio fue revisado por la junta de revisión institucional de The Boston University Medical Campus.

■ Variables de resultado

El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa. El objetivo secundario fue un compuesto de eventos cardiovasculares (CV): primer episodio de infarto de miocardio, ictus, muerte CV, insuficiencia cardíaca y hospitalización por evento coronario distinto al infarto de miocardio.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La media de edad de los participantes fue 64 años, tanto en el grupo de control intensivo como en el de control estándar de la PA. El 41,4% eran mujeres en ambos grupos. El 55,2% en el grupo intensivo y el 55,8% en el grupo estándar eran personas de raza blanca. La PA basal fue 140,6/80,4 mmHg en el grupo intensivo y 140,3/79,9 mmHg en el grupo estándar. El FG basal fue 45,5 ml/min/1,73 m² en el grupo intensivo y 45,3 ml/min/1,73 m² en el grupo estándar.

Al año, la PA alcanzada en los estudios fue 125,0/71,1 mmHg en el grupo intensivo y 136,9/77,4 mmHg en el grupo estándar. La PA sistólica alcanzada en cada estudio (AASK, ACCORD, MDRD y SPRINT) fue 130,3; 122,7; 124,3, y 123,3 mmHg en el grupo de control intensivo frente a 140,7; 137,1; 132,0, y 136,9 mmHg en el grupo de control estándar, respectivamente.

La mediana de seguimiento fue 3,5 años.

Resultados primarios

No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de control intensivo y control estándar de la PA (*hazard ratio* [HR], 0,87 [0,69-1,08]; $p = 0,211$). La tasa de mortalidad por año fue el 1,95% en el grupo estándar frente al 1,71% en el grupo intensivo.

Resultados secundarios

No hubo diferencias significativas en el compuesto de eventos CV entre los grupos de control intensivo de la PA y control estándar (HR, 0,87 [0,72-1,05]; $p = 0,151$). La tasa de aparición de eventos por año fue el 2,92% en el grupo intensivo frente al 3,28% en el grupo estándar.

Resultados adicionales

No hubo interacción significativa en el análisis por subgrupos según los diferentes ensayos, edad ≥ 75 años frente a < 75 , estadio de ERC, raza, sexo, PA basal y presencia de diabetes mellitus.

No hubo diferencias en los resultados en los análisis de sensibilidad que se llevaron a cabo, incluyendo los resultados al excluir los pacientes con $\text{FG} \geq 60$ ml/min/1,73 m² o el grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD. Tras estos resultados iniciales, se realizó un análisis secundario, excluyendo simultáneamente a ambos grupos de pacientes ($\text{FG} \geq 60$ ml/min/1,73 m² o el grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD); en este análisis sí que fue significativa la reducción de mortalidad por cualquier causa en el grupo de control intensivo de la PA (HR, 0,79 [0,63-1,00]; $p = 0,048$), no así para el objetivo compuesto CV (HR, 0,82 [0,67-1,01]; $p = 0,060$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que un control intensivo de la PA < 130 mmHg reduce la mortalidad por cualquier causa en comparación con el control estándar < 140 mmHg en pacientes con ERC de estadio 3 o inferior, y sin control glucémico intensivo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hipertensión arterial (HTA) continúa siendo el principal factor de riesgo relacionado con la enfermedad CV y pérdida de salud a nivel global. Recientemente se han actualizado las principales guías científicas sobre HTA, así como los niveles de diagnóstico y objetivo de tratamiento a la vista de la evidencia científica existente sobre un aparente mayor beneficio con objetivos de control más intensivos. La ERC conlleva un elevado riesgo CV, con una muy alta prevalencia de HTA, y esta población está pobremente representada en la mayoría de los ensayos aleatorizados. Por ello es importante clarificar si esta población se va a beneficiar o no de un control de la PA más intenso, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos derivados de ello. Actualmente, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de HTA recomienda un objetivo de PA sistólica de 130 a 139 mmHg en esta población, ante la falta de mayor evidencia científica¹.

Así, los autores realizan un metaanálisis *individual patient data* (IPD), utilizando los datos de los ensayos originales, no agregados, de tal forma que permite aumentar el poder de detección de las diferencias del tratamiento. Con los datos individuales de 4 grandes e importantes ensayos clínicos aleatorizados (SPRINT, ACCORD, MDRD y AASK) se muestra una reducción no significativa de la mortalidad por cualquier causa en la población con $\text{FG} < 60$ ml/min/1,73 m², que se volvió significativa al excluir a los pacientes que realmente tenían un $\text{FG} \geq 60$ ml/min/1,73 m² en los estudios y a los pacientes con control glucémico intensivo, así como también

se muestra una reducción no significativa de los eventos CV (los autores refieren que ocurre por falta de potencia para detectar diferencias). Estos resultados van en la misma dirección de otros estudios más pequeños y revisiones. Además, los resultados se mantuvieron, independientemente de los subgrupos analizados (edad superior o inferior a 75 años, existencia de diabetes, estadio de ERC o PA basal).

La principal limitación del estudio es que la reducción significativa en mortalidad se observó en un análisis secundario no especificado con anterioridad, lo que limita su poder. Otra limitación muy importante, ampliable a otros ámbitos, es que la PA en los estudios SPRINT y ACCORD se midió de forma automatizada mientras que en AASK y MDRD fue manual; esto puede implicar que las cifras de PA obtenidas no sean comparables entre los ensayos aunque no debe haber afectado a la diferencia de PA alcanzada entre el grupo de control intensivo frente al estándar. En este estudio, además, no se evaluó la influencia de la proteinuria en los resultados, ya que algunos de los ensayos excluyeron a muchos pacientes con proteinuria, lo que es otra limitación destacable dado que es un parámetro que puede tener mucha importancia pronóstica como se ha observado en otros estudios². En el estudio tampoco se evaluaron los efectos adversos asociados a un control más intensivo de la PA, aunque en la mayoría de los estudios se han observado que son menores, reversibles o menos graves que el beneficio en mortalidad que se obtiene.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque la evidencia sugiere una tendencia hacia mejores resultados con control intensivo de la PA en población con ERC, especialmente en mortalidad por cualquier causa, y por tanto debemos tenerlo en cuenta en la práctica clínica, son recomendables más ensayos aleatorizados específicos en esta población para aclarar y establecer los objetivos de control de la PA, dada la importancia de la HTA, especialmente en estos pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hipertensión arterial

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. Control intensivo. Mortalidad. Eventos cardiovasculares

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Los Dres. Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso y Jonay Pantoja Pérez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.
2. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79:1331-40.