

¿Disminuye el tratamiento antihipertensivo la morbimortalidad cardiovascular de los enfermos en diálisis?

Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, De Zeeun D, Grobbee DE, Jjardine, 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: **Ana María Tato Rivera, Gema Fernández-Juárez**
Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

■ Contexto

La población en hemodiálisis tiene un riesgo elevado de morbimortalidad cardiovascular. La eficacia y la tolerabilidad del tratamiento antihipertensivo en esta población son controvertidas.

■ Objetivo

Determinar el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular del tratamiento antihipertensivo en enfermos en diálisis crónica.

■ Fuentes de datos

MEDLINE (desde 1950 hasta noviembre de 2008), Embase (desde 1966 hasta noviembre de 2008), Registro central de ensayos clínicos de la colaboración Cochrane. Revisión manual de las listas de referencias bibliográficas de todos los artículos. Consulta en la página web ClinicalTrials.gov para la identificación de ensayos ya terminados pero todavía no publicados. Se eligieron artículos publicados en cualquier idioma.

■ Selección de estudios

- Tipo de estudios incluidos: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, enmascarados o no.
- Tipo de intervención: tratamiento con un determinado fármaco antihipertensivo vs. placebo o tratamiento antihipertensivo estándar.
- Participantes: enfermos adultos en hemodiálisis crónica.

- Variables de resultado: episodios cardiovasculares, mortalidad por causa cardiovascular, mortalidad por cualquier causa.

■ Extracción de datos

La selección de los artículos se realizó de forma independiente por dos de los autores, empleando un abordaje estándar. Las diferencias se resolvieron por un tercer revisor.

■ Evaluación de la calidad

Se valoró siguiendo los siguientes criterios: ocultación de la asignación, enmascaramiento, homogeneidad de los grupos en cuanto a características basales, elegibilidad, finalización de seguimiento y análisis por intención de tratar. Se utilizó la escala de Jadad para cuantificar la calidad del estudio.

■ Financiación

El estudio fue financiado parcialmente por el National Health and Medical Research Council of Australia. El patrocinador no intervino en el diseño, la recogida ni el análisis de los datos. Todos los autores tuvieron acceso a todos los datos y fueron los responsables de decidir o no su publicación. Los autores declararon no presentar ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se identificaron 1.262 citas, 82 estaban duplicadas y se eliminaron por diversos motivos 1.152. De las 28 restantes, sólo 8 cumplían los requisitos establecidos: ensayo clínico aleatorizado en enfermo en diálisis crónica con las variables de resultado definidas.

	Número de ensayos (n)	Tasas ponderadas de eventos de 12 a 36 meses		RRR (IC 95%)	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
		Intervención (%)	Control (%)			
Mortalidad global	7 (1.571)	27	34	20 (4 a 34)	0,80 (0,66 a 0,96)	15 (9 a 74)
Mortalidad CV	5 (1.240)	19	27	29 (1 a 50)	0,71 (0,50 a 0,99)	13 (8 a 377)
Episodios CV	8 (1.679)	22	34	36 (6 a 57)	0,71 (0,55 a 0,92)	9 (6 a 49)

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; RRR: reducción relativa del riesgo; NNT: número necesario para tratar.

- Tres de los estudios evaluaban el efecto de ARA II, dos de IECA, dos de betabloqueantes y uno de calcioantagonistas. En cuatro estudios el grupo control era placebo y en otros cuatro, tratamiento convencional.

- Tres estudios incluían a enfermos con hipertensión, en los otros cinco la HTA no era un requisito indispensable. El rango de la media de PAS fue de 134-155 mmHg, el de la PAD 75-93 mmHg. La diferencia de la media ponderada de PAS entre grupo tratado vs. control fue -4,5 mmHg, y de la PAD -2,3 mmHg.
- El rango de seguimiento fue de 12 a 36 meses.
- En tres estudios una de las variables de resultado fue ingreso por insuficiencia cardiaca, en otro insuficiencia cardiaca congestiva. El infarto de miocardio y la mortalidad de origen cardiovascular fueron las variables de resultado incluidas con mayor frecuencia.
- En el análisis por subgrupos (número de enfermos, de episodios, duración del seguimiento, tiempo en diálisis, raza, presencia de HTA, insuficiencia cardiaca, tratamiento con ARA II/IECA, calidad del estudio), no se objetivó heterogeneidad salvo cuando se hicieron subgrupos basados en ingreso o no por insuficiencia cardiaca para la variable evento CV.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento antihipertensivo disminuye la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en enfermos en diálisis crónica.

■ COMENTARIOS

El metanálisis evaluado tiene varias limitaciones, algunas de diseño como el escaso número de participantes y una deficiente calidad metodológica (en la mayoría no se describe el método de aleatorización o la comprobación ciega del evento, en dos ensayos no se indica si el análisis se realizó por intención de tratar y la puntuación media de la escala de Jadad fue 3,1 sobre un máximo de 5). Sin embargo, las principales limitaciones son clínicas y se resumen a continuación:

- Cuatro ensayos son contra placebo, en los otros cuatro el enfermo recibía tratamiento antihipertensivo estándar, por lo que es difícil distinguir si el beneficio se asocia a una clase de fármacos antihipertensivos, a recibir tratamiento antihipertensivo o a un mejor control de la PA.
- En cinco de ellos (1.099/1.571 enfermos) el tratamiento se basa en ARA II/IECA, por lo que es posible que el descenso de la morbimortalidad se base en un efecto clase vs. tratamiento anti-HTA. Es más, en tres de ellos el grupo control también recibe tratamiento anti-HTA.
- Tres de los ensayos clínicos se realizan en Japón, y es bien conocido que las características de los enfermos japoneses en diálisis difieren completamente de los europeos.
- En tres de los ECC no hubo diferencias en las cifras de PA entre el grupo de intervención activa y el control.
- Otro ECC se diseñó para evaluar el tratamiento con betabloqueantes en ICC y los episodios CV eran variables de resultado secundarias aunque preespecificadas.
- En otro ensayo de fosinopril vs. placebo en pacientes en hemodiálisis con hipertrofia ventricular izquierda, hubo una importante diferencia en las características basales de los grupos y el análisis por intención de tratar no mostró diferencias en la tasa de episodios CV.
- En el ECC con bloqueantes con canales de Ca no se encontró reducción de la mortalidad global.
- No hay datos sobre el control de volumen extracelular, ni sobre episodios de hipotensión arterial intradiálisis.
- Sigue existiendo controversia sobre el momento idóneo para la medición de las cifras de PA, así como sobre las cifras óptimas de PA en esta población.

A pesar de todas las limitaciones, se concluye que es mejor tratar que no tratar. Ahora bien, no está claro que esa diferencia se deba al efecto antihipertensivo (cosa que tampoco concluyen los autores), que pueda haber un efecto de clase (inhibición del eje SRAA), ni cuál es la cifra diana de PA en esta población y cuándo se debe medir.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento antihipertensivo disminuye la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en enfermos en diálisis crónica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis.

Tema: Hipertensión arterial.

Palabras clave: Revisión sistemática. Morbi-mortalidad cardiovascular. Tratamiento antihipertensivo. Hemodiálisis.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en:http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

■ NOTA CLÍNICA

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de morbimortalidad de los enfermos en hemodiálisis. En el estudio ANSWER, realizado en enfermos incidentes en hemodiálisis en España, el 86% de los enfermos era hipertenso, el 43% tenía dislipemia y el 44% antecedentes de enfermedad cardiovascular¹. A pesar de que el tratamiento de estos bien conocidos factores de riesgo ha demostrado reducir dicha mortalidad en la población general, en los enfermos en diálisis no hay de momento pruebas concluyentes de que el tratamiento antihipertensivo reduzca la morbimortalidad. Los estudios de cohortes no siempre han demostrado una mejoría en la supervivencia con el tratamiento antihipertensivo. En cuanto a los ensayos clínicos, como hemos visto en el metanálisis, son pocos, con escaso número de enfermos, y con objetivos y conclusiones diferentes. En otro metanálisis publicado en mayo de este año, el tratamiento antihipertensivo sí disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular en enfermos en diálisis, pero sólo en los hipertensos². Quizá debamos concluir, como Whetmore y Shireman³, en su intento por realizar también un metanálisis sobre el posible efecto cardioprotector del tratamiento antihipertensivo (IECA, calcioantagonistas o betabloqueantes) en enfermos en diálisis, que, a pesar de la incertidumbre (falta de evidencia a favor), sería imprudente no tratar con dichos antihipertensivos a los enfermos en diálisis, aunque sea necesario realizar más ensayos clínicos y estudios observacionales bien diseñados para poder extraer conclusiones válidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-García R, Martín-Malo A, Fort J, Cuevas X, Lladós F, Lozano J, García F; ANSWER study. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER –a multicentre, prospective, observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:578-88.
2. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009;53:860-6.
3. Wetmore JB, Shireman TI. The ABCs of cardioprotection in dialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2009;53:457-66.