

¿De qué modo la presencia de hipertensión modifica los riesgos clínicos adversos asociados a la enfermedad renal crónica?

Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al., for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1649-61.

Análisis crítico: **Fernando J. García-López**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11853

■ Delimitación del tema en estudio

La enfermedad renal crónica (ERC), que se caracteriza por un filtrado glomerular bajo y por albuminuria, se asocia a la insuficiencia renal en fase terminal y a la muerte. Se desconoce en qué medida la asociación entre la ERC y la muerte y las complicaciones renales difiere según la ausencia o presencia de hipertensión arterial (HTA) y su grado. El grupo Chronic Kidney Disease Prognostic Consortium se formó a iniciativa de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) con objeto de sintetizar la mejor evidencia disponible para evaluar la asociación de la ERC con la mortalidad y los resultados renales.

■ Criterios de selección de estudios

Estudios de cohorte con tres características: al menos 1000 participantes adultos (o menos si la cohorte era predominantemente de pacientes con ERC), información inicial acerca de la estimación del filtrado glomerular renal (FGe) y la albuminuria, y al menos 50 sucesos de cada criterio de valoración de interés.

■ Fuentes de datos

Dos investigadores por separado efectuaron una búsqueda en PubMed para identificar estudios de tres grupos (población general, población de alto riesgo y pacientes con ERC). que analizaran mortalidad o resultados renales. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. También se buscaron estudios citados en las referencias de los artículos recuperados, estudios no publicados conocidos por personas próximas al estudio, y se hizo un llamamiento público a través de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) y KDIGO para añadir estudios al consorcio.

■ Extracción de datos

El FGe se calculó con la ecuación *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI); la excreción de albúmina se midió con el cociente albúmina/creatinina en orina y, en su defecto, con la excreción de albúmina, con el cociente proteínas/creatinina o con una tira cuantitativa; la HTA se definió como una presión sistólica de al menos 140 mmHg, una presión diastólica de al menos 90 mmHg o recibir medicación antihipertensiva; la diabetes mellitus (DM) se definió como una glucemia en ayunas de al menos 126 mg/dl o de 200 mg/dl sin ayunas, una hemoglobina glicosilada de al menos 6,5 %, la toma de medicación antidiabética o haber recibido el diagnóstico de DM; la enfermedad cardiovascular previa se definió como historia de infarto de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca o ictus; el hábito de fumar se dividió entre fumadores actuales o no. Los criterios de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular (muertes por infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita o ictus) y la insuficiencia renal en fase terminal (definida como inicio del tratamiento renal sustitutivo o muerte por nefropatía distinta a la lesión renal aguda).

■ Evaluación de la calidad

Las restricciones señaladas en la selección de los estudios supusieron un filtro de calidad.

■ Tratamiento de los resultados

En cada estudio de cohorte se hizo un análisis de supervivencia mediante un modelo de Cox para obtener las razones de riesgos instantáneos (*hazard ratios*, HR) de mortalidad o de insuficiencia renal terminal en sujetos con o sin HTA, con ajuste para edad, sexo, etnia (negra frente al resto), fumador,

DM, colesterol total, índice de masa corporal, historia de enfermedad cardiovascular y albuminuria para el estudio del FGe, y el FGe para el estudio de la albuminuria. En cada estudio del FGe se ajustaron *splines* o curvas de interpolación segmentaria del FGe separadas por cada 15 ml/min/1,73 m² y se analizó la interacción del FGe con la presencia de HTA, medida como la razón entre la HR de sujetos con HTA y la HR en sujetos sin HTA a lo largo de todo el espectro de valores de FGe. Posteriormente, se efectuó una síntesis de los resultados de los estudios individuales

mediante el modelo de efectos aleatorios. Para el cálculo de la interacción global se combinaron los coeficientes de los términos individuales de la interacción mediante ponderación con el inverso de la varianza. Se empleó el mismo método para el estudio de la albuminuria, también con ajuste de *splines*.

■ Promoción

Por US National Kidney Foundation. Se indica que el promotor no intervino en el diseño, recogida o análisis de los datos ni en la escritura del artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 742.240 participantes sin HTA (6.277.878 años-persona) y 347.256 participantes con HTA (2.970.318 años-persona) en la cohorte combinada de población general y población de alto riesgo, compuesta por 32 estudios de cohorte. De ellos, solo 30 estudios tenían datos sobre la mortalidad global (27.836 muertes, 4,1 % en sujetos sin HTA; 47.335, 15,0 % en sujetos con HTA) y 23 estudios tenían datos sobre la mortalidad cardiovascular (6601 muertes, 0,9 % en sujetos no hipertensos; 15.634 muertes, 6,8 % en sujetos hipertensos).

Cuando se escogió un punto de referencia común, FGe de 95 ml/min/1,73 m² en la población no hipertensa, en los rangos altos de FGe los participantes hipertensos tuvieron un riesgo mayor que los no hipertensos de: muerte global, para un FGe por encima de 55 ml/min/1,73 m², y de muerte cardiovascular, para un FGe por encima de 45 ml/min/1,73 m². Sin embargo, en los rangos bajos (por debajo de 45 ml/min/1,73 m²) el riesgo de muerte en los sujetos sin HTA fue igual o levemente mayor que en los sujetos con HTA. No obstante, con puntos de referencia separados en ambos grupos, hipertensos y no hipertensos, también con FGe de 95 ml/min/1,73 m², se observó una interacción significativa a niveles de FGe inferiores a 59 ml/min/m² en el caso de la mortalidad global y de 73 ml/min/1,73 m² en la mortalidad cardiovascular. La interacción global de la HTA con FGe para la mortalidad global fue de una razón de HR de 0,95 (intervalo de confianza –IC– del 95 % 0,92 a 0,98) por cada descenso de 15 ml/min/1,73 m² en hipertensos con respecto a no hipertensos ($p = 0,0003$). La HR de muerte para un FGe de 45 ml/min/1,73 m² en comparación con un FGe de 95 ml/min/1,73 m² fue de 1,77 (IC 95 % 1,57 a 1,99) en sujetos no hipertensos y de 1,24 (IC 95 % 1,11 a 1,39) en sujetos hipertensos. Las cifras equivalentes para la mortalidad cardiovascular fueron de una razón de HR de 0,89, IC 95 % 0,83 a 0,96, $p = 0,0004$. La heterogeneidad fue moderada (I^2 de 56 % para la mortalidad global y 66 % para la mortalidad cardiovascular), pero todas las cohortes mostraron una asociación menor de FGe bajos con la mortalidad en hipertensos que en no hipertensos. La asociación más fuerte del FGe y la mortalidad en sujetos no hipertensos que en sujetos hipertensos fue más evidente en ausencia de DM.

En el análisis de la albuminuria, con un punto de referencia común (cociente albúmina/creatinina de 5 mg/g en no hipertensos), a mayor albuminuria mayor riesgo de mortalidad tanto en hipertensos como en no hipertensos. Sin embargo, a niveles inferiores a 100 mg/g, los sujetos con HTA tuvieron un riesgo mayor que los no hipertensos, mientras que los no hipertensos tuvieron una mortalidad igual o incluso superior a los hipertensos para valores del cociente albúmina/creatinina superiores a 100 mg/g. No obstante, con puntos de referencia separados, se observó una interacción con aumento del riesgo de muerte en no hipertensos para valores de albuminuria altos. La interacción global fue estadísticamente significativa para la muerte global: razón de HR de 0,91 (IC 95 % 0,83 a 0,98) por cada aumento del cociente albúmina/creatinina de 10 veces en hipertensos con respecto a no hipertensos ($p = 0,019$). La HR de muerte para un cociente albúmina/creatinina de 300 mg/g en comparación con un cociente de 5 mg/g fue de 2,30 (IC 95 % 1,98 a 2,68) en sujetos no hipertensos y de 2,08 (IC 95 % 1,84 a 2,35) en sujetos hipertensos.

Se incluyeron 21.072 sujetos sin HTA (86.970 años-persona) y 17.088 sujetos con HTA (72.299 años-persona) de las 13 cohortes de pacientes con ERC, con 5.924 sucesos de insuficiencia renal en fase terminal (2597, 13,9 %, en sujetos sin HTA y 3327, 9,7 %, en sujetos con HTA). No se observó ninguna interacción del FGe con la HTA en la incidencia de la insuficiencia

renal en fase terminal, pero tampoco en la mortalidad, a diferencia de lo señalado en las cohortes de la población general y de alto riesgo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Como factor de riesgo de mortalidad e insuficiencia renal en fase terminal, la ERC debería tomarse como un factor de la misma importancia tanto en pacientes con HTA como en aquellos sin HTA.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La asociación entre FGe y el cociente albúmina/creatinina y la mortalidad fue más potente en sujetos no hipertensos que en sujetos hipertensos. Sin embargo, no hubo diferencia entre hipertensos y no hipertensos en la magnitud de la asociación entre FGe y el cociente albúmina/creatinina con la incidencia de insuficiencia renal en fase terminal. La asociación entre FGe y la mortalidad fue más acusada en cifras de FGe más altas, en estadios más precoces de la ERC. Pero la asociación entre la albuminuria y la mortalidad fue lineal, no en forma de J.

Las razones de la mayor asociación en no hipertensos de un FGe bajo y una albuminuria alta con la mortalidad no están claras. Los autores especulan con diversos factores hipotéticos, como la presencia en los no hipertensos de una insuficiencia cardíaca silente, el efecto beneficioso de la medicación antihipertensiva o el efecto de una enfermedad subyacente con peor pronóstico.

Este estudio es una revisión sistemática, con metanálisis, de varios estudios de cohortes. Su validez depende ante todo de la validez de los estudios individuales que resume y sintetiza. El haber reunido y analizado tantos sujetos es fruto de un esfuerzo hercúleo que merece el aplauso. La estimación del FGe se hizo con la ecuación CKD-EPI, una mejora de la clásica MDRD. Además, los resultados son bastante consistentes y, en la mayoría de las ocasiones, hay escasa heterogeneidad entre los estudios individuales. Sin embargo, los metanálisis de estudios observacionales, como los aquí incluidos, carecen de la validez de los metanálisis de los ensayos controlados y aleatorizados. Y, en todo caso, no se puede descartar confusión residual por variables no medidas, por lo desconocidas, o insuficientemente medidas, como sucede con la determinación de la creatinina o la medida de la presión arterial, que no siempre se estandarizaron, o la del tabaco o los detalles acerca del tratamiento antihipertensivo farmacológico, en esta revisión.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Modificación de riesgo por la hipertensión arterial.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Hipertensión arterial. Mortalidad global. Mortalidad cardiovascular. Insuficiencia renal en fase terminal. Modificación de efecto.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

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).