

# Systematic review blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier.

*Upadhyay, Ashish; Earley, Amy; Haynes, Shana M; Uhlig, Katrin*

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE. 2011;154: 541-548

Xosé Luis López Alvarez, Clara Villar Latorre  
Centro de Saúde Mariñamansa. Ourense.

Cad Aten Primaria  
Ano 2011  
Volume 18  
Páx. 237-240

## PREGUNTA CLÍNICA

ATA ONDE HAI QUE DESCENDER A PRESIÓN ARTERIAL NA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA?

## INTRODUCCIÓN

A insuficiencia renal defínese como a diminución da función renal medida polo filtrado glomerular (FG) < 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou como a presenza de dano renal medido de forma directa mediante biopsia renal ou de forma indirecta por marcadores como a albuminuria ou a proteinuria ou mediante alteracións do sedimento urinario ou das probas de imaxe.

Para este grupo de pacientes o consenso español sobre a enfermidade renal crónica (ERC)<sup>1</sup> e outras guías de práctica clínica<sup>2</sup> propón reducir a presión arterial a menos de 130/80 mmHg ou menos de 125/75 mmHg se o cociente albumina/creatinina >500 mg/gr.

A prevalencia global en España da insuficiencia renal crónica (IRC) nos estadios III a V foi do 6,8% sendo máis elevada nos individuos de idade avanzada e asociándose de xeito estatisticamente significativo á presenza de hipertensión arterial (HTA)<sup>3</sup>.

## ESTUDO

O presente estudo é unha revisión sistemática sobre o seguimento da HTA en pacientes con ERC e proteinuria. Para iso fíxose unha busca bibliográfica en MEDLINE e na Cochrane Central Register of Controlled Trials indexados entre o 1 xullo de 2001 ao 4 xaneiro de 2011. Seleccionáronse 6267 artigos dos que finalmente se elixiron 8 artigos dos cales 3 eran ensaios clínicos (Figura 1).

Os 3 ensaios clínicos incluídos na revisión son o MDRD (Modification of Diet In Renal Disease), o AASK (African American Study of Kidney Disease and Hipertension) e o REIN-2 (Ramipril Efficacy in Nephropathy). O MDRD e o AASK tiveron un seguimento posterior despois de finalizar o ensaio clínico.

O estudo MDRD4 incluíu dous subestudos A e B con pacientes en

idades comprendidas entre os 18 e os 70 anos de idade cunha proteinuria media de 0,35 gr/dl, incluíronse fundamentalmente pacientes non diabéticos (aínda que só se excluíron especificamente os pacientes que se inxectaban insulina) cun seguimento de 3 anos. O subestudo A incluíu 585 pacientes con FG entre 25-55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e o subestudo B incluíu 255 pacientes con FG entre 13-24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os obxectivos deste ensaio clínico foron para o grupo control lograr descenso da presión arterial media a menos de 107 mmHg (140/90 mmHg) e no grupo intervención de 92 mmHg (125/75 mmHg).

O AASK5 incluíu 1094 pacientes unicamente de raza negra con HTA por nefroesclerose cunha media de proteinuria de 0.081 gr/dl e un seguimento a 4 anos, foron excluídos os pacientes con diabete mellitus (DM). Durante a fase de proba, a presión arterial media foi de 130/78 mm Hg no grupo de tratamento intensivo e 141/86 mm Hg no grupo control.

O estudo REIN-26 incluíu a pacientes con proteinuria entre 1000-3000 mg/dl e FG <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e a pacientes con proteinuria >3000 mg/dl e FG <70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> polo menos mantidos ao longo de tres meses cun seguimento de 3 anos. Foron excluídos especificamente os pacientes con DM tipo 1. Os pacientes foron asignados a tratamento convencional (n=169) con PA diastólica <90 mm Hg ou intensivo (n=169) con PA <139/80 mm Hg.

## RESULTADOS

Os tres ensaios cun total de 2272 participantes demostran que un obxectivo de presión arterial de menos de 125/75 a 130/80 mm Hg fronte a 140/90 na fase de intervención non é máis eficaz en ningunha das variables estudadas: enfermidade renal ou morte, mortalidade cardiovascular ou eventos cardiovasculares (Táboa 1). Este obxectivo pode ser máis beneficiosa nos subgrupos con proteinuria de 300 a 1000 mg/dl. Na fase postintervención alcanzouse significación estatística na redución da insuficiencia renal en dous dos tres estudos nos que se estudou (Táboa 2). Os participantes no obxectivo de baixa

presión arterial necesitaron máis medicamentos antihipertensivos e tiña unha taxa lixeiramente máis alta de eventos adversos. Non obstante estes estudos tiñan limitacións xa que ningún estudo incluíu a pacientes con diabete, e a duración dos ensaios puideron ser demasiado curtas para detectar diferenzas clinicamente importantes, como a morte e a insuficiencia renal.

### CONCLUSIÓN

Os ensaios clínicos demostran beneficios a longo prazo co descenso maior da presión arterial no desenvolvemento de insuficiencia renal crónica terminal, pero necesítanse máis estudos que demostren o beneficio en variables duras como a mortalidade.

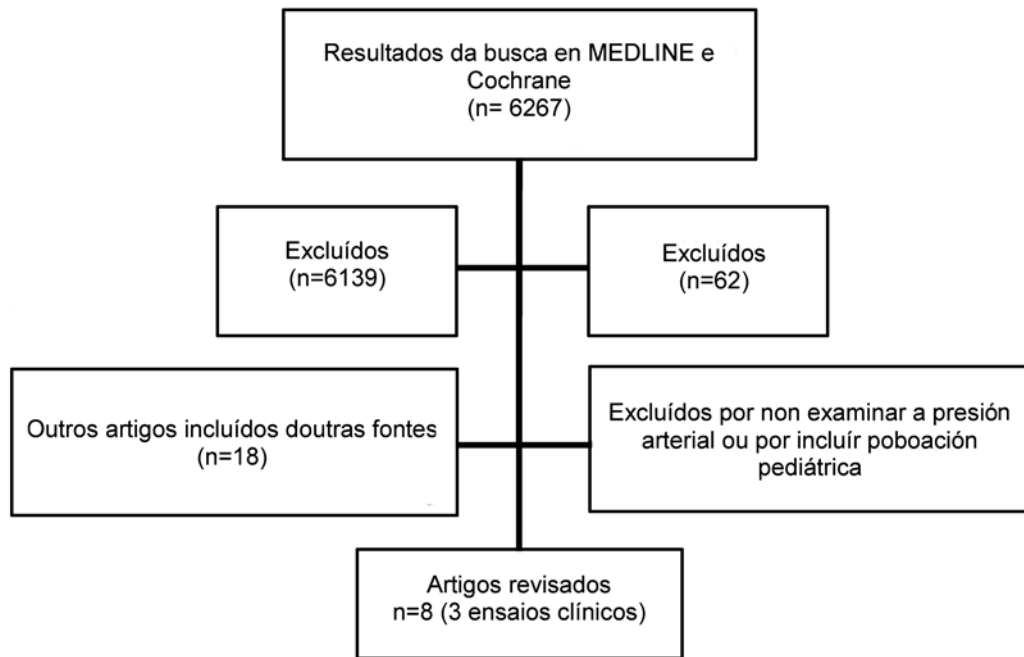


FIGURA 1

Estratexia de selección de artigos

TÁBOA 1

Características, Calidade Metodolóxica, e Aplicabilidade dos Estudos sobre Avaliación dos Obxectivos de PA en pacientes con ERC

CARACTERÍSTICAS	ESTUDO MDRD (N=840)	ENSAIO AASK (N=1094)	ENSAIO REIN-2 (N=338)
Seguimento (años)	Ensaio: 4 (mediana 2,2) Postensaio: 7 (mediana 6,2)	Ensaio: 4 (mediana 3,8) Postensaio: 8,8-12,2	3 (mediana 1,6)
Causa de ERC	ERC non diabética	Nefroesclerose hipertensiva	SD (excluída DM1)
Raza	Branca: 85%	Negra: 100%	SD (desenrolado en Europa)
Estadio de ERC aplicable	3,4	3	3,4
Función renal como criterio de inclusión (FG o CrCl), mL/min por 1,73 m <sup>2</sup>	FG: 13-55	FG: 20-65	FG <70 si proteinuria >3000 mg/d FG <45 si proteinuria 1000-3000 mg/d
Función renal basal (TGF), mL/min por 1,73 m <sup>2</sup>	Obxectivo PA mínima 33 Obxectivo PA habitual 32	Obxectivo PA mínima 46 Obxectivo PA habitual 45	Obxectivo PA mínima 36 Obxectivo PA habitual 34
Grado de proteinuria aplicable	300-1000 mg/d	<300 mg/d	1000-5000 mg/d
Proteinuria como criterio de exclusión	EPU > 10000 mg/d	RPCO >2,5 g/g	EPU <1000 mg/d si CrCl 45 mL/min por 1.73 m <sup>2</sup> EPU <3000 mg/d si CrCl es 45-70 mL/min por 1.73 m <sup>2</sup>
Proteinuria basal como criterio de inclusión	EPU media: Obxectivo PA mínima: 390 mg/d Obxectivo PA común: 310 mg/d	RPCO media (IR): Obxectivo PA mínima: 0,08 g/g (0,03-0,36 g/g) Obxectivo PA común: 0,08 g/g (0,03-0,37 g/g) RPCO media (IR), por subgrupo: RPCO ≤0,22 g/g Obxectivo PA mínima: 0,04 g/g (0,02-0,08 g/g) Obxectivo PA común: 0,04 g/g (0,04-0,09 g/g) RPCO >0,22 g/g Obxectivo PA mínima: 0,58 g/g (0,35-1,08 g/g) Obxectivo PA común: 0,73 g/g (0,42-1,73 g/g)	EPU media (DE): Obxectivo PA mínima: 2800 mg/d (2000) Obxectivo PA común: 2900 mg/d (1900) EPU media por subgrupos EPU <3000 mg/d: UPE 1800 mg/d EPU ≥3000 mg/d: UPE 4900 mg/d
PA como criterio de inclusión (mm Hg)	<b>PAM ≤125</b>	<b>PAD ≥95</b>	SD
PA obxectivo (mm Hg)	Obxectivo PA mínima: ≤92 (~ 125/75)* Obxectivo PA común: ≤107 (~ 140/90)*	Obxectivo PA mínima: PAM <92 Obxectivo PA común: PAM <102-107	Obxectivo PA mínima: <130/80 Obxectivo PA común: PAD <90
PA conseguida (mm Hg)	Obxectivo PA mínima: PAM 90 (126/77) Obxectivo PA común: PAM 94 (~ 133/80)*	Obxectivo PA mínima: 130/78 Obxectivo PA común: 141/86	Obxectivo PA mínima: 130/80 Obxectivo PA común: 134/82
Resultado principal	<b>Cambio de estadio en TFG</b>	<b>Cambio de estadio en TFG y la combinación de reducción ≥50% (o ≥25% mL/min por 1,73m<sup>2</sup>) en TFG, EREF o morte</b>	EREF
Calidade do estudo	<b>Ensaio: Boa</b> <b>Postensaio: Regular</b>	<b>Ensaio: Boa</b> <b>Postensaio: Regular</b>	Boa

AASK: Estudo Afroamericano de Insuficiencia Renal e Hipertensión; PA: presión arterial, ERC: Enfermidade renal crónica, PAD: presión arterial diastólica, EREF: enfermidade renal en estadio final, FG: filtrado glomerular, RI: rango intercuartil, PAM: presión arterial media, MDRD: Modificación dietética en Enfermidade Renal, SD: sen datos, REIN-2: Eficacia do Ramipril en Nefropatía 2, DM1: diabetes mellitus tipo 1, RPCO: relación Proteínas-creatinina en orina, EPU: excreción urinaria de proteínas.

TÁBOA 2

Resultados de resultados de eficacia en ensaios controlados aleatorios dos obxetivos de presión arterial (baixa versus habitual) en adultos

RESULTADO	ESTUDO MDRD		ENSAIO AASK		ENSAIO REIN-2
	Ensaio	Seguimento observacional	Ensaio	Seguimento observacional	
Redución $\geq 50\%$ (o $\geq 25\%$ mL/min por $1,73\text{m}^2$ ) en FG, EREF o morte	-	-	Redución do risco: 2% (IC 95%, -22% a 21%); $p=0,85$	HR, 0,91 (IC, 0,77 a 1,08); $p=0,27$	-
Insuficiencia renal o morte	Estudo A: RR: SD; $p<0,05$ Estudo B: RR: 0,85 (IC, 0,60 a 1,22); $p=0,33$	OR, 0,77 (IC, 0,65 a 0,91); $p=0,02$	Redución do riesgo: 12% (IC, -13% a 32%); $p=0,31$	HR, 0,85 (IC, 0,71 a 1,02); $p=0,08$	
Redución 50% en FG o fallo renal	-	-	Redución do risco: -2% (IC, -31% a 20%); $p=0,87$	HR, 0,95 (IC, 0,78 a 1,15); $p=0,59$	-
Insuficiencia renal	HR, 0,76 (IC 95%, 0,52 a 1,10); $p=0,15$	HR, 0,68 (IC, 0,57 a 0,82); $p<0,001$	Redución do risco: 6% (IC, -29% a 31%); $p=0,72$	-	23% vs 20%; $p=0,99$
Mortalidade (%)	2 vs 1; $p=SD$	10 vs 6; $p=SD$	2 vs 2; $p=SD$	-	2 vs 1; $p=SD$
Mortalidade cardiovascular	-	-	HR, 0,98 (IC, 0,48 a 2,01); $p=0,96$	-	1% vs 1%; $P=SD$
ECV	RR, 1,03§ (IC, 0,59 a 1,79)	-	2% vs 3%; $p=SD$		
Taxa anual de diminución de la FG, mL/min por $1,73\text{ m}^2$	Estudo A: 1,6   (IC, -0,8 a 3,9); $p=0,18$ Estudo B: 0,5   (IC, -0,4 a 1,4); $p=0,28$	-	0,26   (IC, -0,21 q 0,64); $p=0,25$	-	0,26   (IC, -0,21 q 0,64); $p=0,25$

AASK: Estudo Afroamericano de Insuficiencia Renal e Hipertensión; ECV: evento cardiovascular; FG: filtrado glomerular; HR: hazard ratio; MDRD: Modificación dietética en Enfermidade Renal; SD: sen datos; REIN-2: Eficacia do Ramipril en Nefropatía 2; RR: risco relativo; SCr: creatinina en sangue.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasaola F, Górriz JL, Navarro JF, Martín de Francisco AL [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease] Nefrologia. 2008;28(3):273-82
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2004;43:S1-290. [PMID: 15114537]
- Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. Kidney Int Suppl 2005; S16-S19.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med. 2005;142:342-51. [PMID: 15738453]
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA. 2002;288:2421-31. [PMID: 12435255]
- Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;365:939-46. [PMID: 15766995]