

PREGUNTA CLÍNICA N° 17

¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE HIPERTENSO CON NEFROPATIA DIABETICA)?

Fecha de edición: Agosto 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	a. Paciente hipertenso con nefropatía diabética. b. Paciente hipertenso con nefropatía no diabética
Intervención	Control intensivo PA
Comparación	Control estándar PA (<140/90 mmHg)
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular y renal /Morbimortalidad total
Tipo de estudio	RS de ECA, ECAs

2. Introducción.

La historia natural de la nefropatía diabética progresa desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria. La microalbuminuria se define como el aumento de la excreción urinaria de albúmina entre 30-300mg/día o por el aumento del índice albúmina /creatinina >30mg/mmol y es el signo más precoz del deterioro renal en las personas diabéticas. Predice un aumento de morbilidad total y cardiovascular, así como la enfermedad renal Terminal.

La fase de microalbuminuria implica una nefropatía incipiente pudiendo evolucionar con el paso del tiempo a una nefropatía establecida con proteinuria franca y elevación de la creatinina sérica.

En la GPC de HTA a actualizar se decía que la evidencia localizada sobre los beneficios de conseguir diferentes niveles de PA en pacientes **diabéticos con nefropatía** no proporcionaba datos concluyentes sobre esta cuestión y recomendó, con grado D, que los pacientes con HTA y nefropatía diabética deberían recibir tratamiento para disminuir su PA hasta conseguir una PA <140/80 mmHg tras analizar una RS (Kaiser T,2003) y 2 análisis post hoc de los estudios IDNT(Pohl MA,2005) y RENAAL (Bakris GL,2003)

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE (CG73-CKD) 2008(1)	<p>a) En personas diabéticas con incremento de excreción de albumina y en personas con aclaramiento de creatinina ≤ 60 ml/min/1,73 m² hay que pretender conseguir una presión arterial por debajo de 130/80 mmHg (rango objetivo 120–129 mmHg) y una presión arterial diastólica por debajo de 80 mmHg</p> <p>b) En personas con nefropatía no diabética se recomienda una cifra diana $>120 <140$ para PAS y <90 para PAD.</p>	<p>Común para a y b Wright JT. 2002 (Post Hoc AASK ECA)</p> <p>Berl T.2005 (Post Hoc IDNT ECA)</p> <p>Pohl MA.2005 (Post Hoc IDNT ECA)</p> <p>Hafard TH. 2003 (Metanálisis)</p> <p>Bakris GL. 2003 (Post Hoc Renaal study ECA)</p>	
NICE (CG 127-HTA) 2011	No hace recomendaciones específicas en situaciones especiales; remite a la GPC NICE (CG73-CRD) 2008		
CHEP 2012	<p>a) Se recomiendan unas cifras PAS<130 (grado C) y PAD<80 (grado A) en personas diabéticas en general.No hace mención específica de la nefropatía diabética</p> <p>b)Las cifras objetivo para pacientes con nefropatía no diabética son $< 140/90$ mmHg (Grade B)</p>		<p>Sección HTA complicada</p> <p>La edición de la Guía de 2013 mantiene las mismas recomendaciones</p>
SIGN (CG 116 Diabetes) 2010	<p>a) Hay que reducir lo máximo tolerable con la finalidad de evitar el deterioro del filtrado glomerular y reducir la proteinuria (Grado A)</p> <p>b) No considera nefropatía No diabética</p>	<p>De Galán BE,2009 (Post hoc ADVANCE ECA)</p> <p>Casas JP, 2005 (Metanálisis)</p> <p>Atkins RC, 2005 (Post hoc IDNT)</p>	El metanálisis en el que se basa la recomendación (Casas JP,2005) incluye persona con nefropatía diabética y no diabética

Resumen GPC Base

En los casos de **personas diabéticas con nefropatía** existe coincidencia entre la GPC NICE 2008 y la CHP 2012 en recomendar una cifra diana de PA $<130/80$, esta última sin mención específica de la nefropatía diabética. SIGN, aunque recomienda disminuir las cifras de PA para evitar el deterioro del filtrado glomerular, no se decanta por una cifra concreta. La bibliografía en la que se basan las dos primeras está desfasada y SIGN hace referencia a un ECA (De Galan BE, 2009), al que atribuyen calidad moderada, donde se obtuvieron mejores resultados en evitar enfermedad renal en aquellos diabéticos en los que se consiguió una media de PAS de 106 mmHg. Este estudio es un subestudio del ECA ADVANCE cuyo diseño no fue específico para comparar cifras diana de PA y en el que también se incluyeron diabéticos sin nefropatía.

Además de las Guías base de referencia, se revisa la guía de la KDIGO(2), de 2012, que utiliza el método GRADE para realizar sus recomendaciones.

Esta guía realiza las siguientes recomendaciones en función del grado de proteinuria:

- Recomiendan que si la excreción urinaria de albúmina es <30 mg/24 h (o equivalente) y PA $< 140/90$, tratar con antihipertensivos para mantener una PA $<140/90$ mm Hg (*Evidencia de calidad moderada*)

Guía de DM2 Pregunta Nº 17 (de guía HTA)

- Sugieren que si excreción urinaria de albúmina es 30-300 mg/24 h (o equivalente) y PA < 130/80, tratar con antihipertensivos para mantener una PA <130/80 mm Hg (*Evidencia de calidad muy baja*)
- Sugieren que si excreción urinaria de albúmina es > 300 mg/24 h (o equivalente) y PA < 130/80, tratar con antihipertensivos para mantener una PA <130/80 mm Hg (*Evidencia de calidad baja*)

Así mismo, en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica - no diálisis dependiente:

- Recomiendan que si la excreción urinaria de albúmina es < 30 mg/24 h (o equivalente) y PA > 140/90, tratar para mantener una PA ≤ 140/90 (*Evidencia de calidad moderada*)
- Sugieren que si la excreción urinaria de albúmina es > 30 mg/24 h (o equivalente) y PA > 130/80, tratar para mantener una PA ≤ 130/80 (*Evidencia de calidad muy baja*)

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión: Tras valorar las Guías base de referencia, parece haber consistencia entre las mismas tanto en nefropatía diabética como no diabética, no obstante, se considera que la debe actualizarse la bibliografía porque es probable que haya nuevas publicaciones que podrían cambiar el sentido de la recomendación.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECAs
Período de búsqueda	2008- abril 2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaecher R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: **Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada.** In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence Profile

Bibliografía: Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* Apr 2011;154(8):541-548(3)

Comparación: Tratamiento Control intensivo de PA vs control estándar

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo experimental	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta		
Desenlace1: Fallo renal ó mortalidad												
MDRD	ECA	NO	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ³ (-2)	NO ⁴	ND	ND	HR 0.85 (0.60-1.2)	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICA
AASK	ECA	NO	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ³ (-2)	NO ⁴	ND	ND	-	RAR 12% (-13 a 32%)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA N.Diabética	
MDRD	Observacional: Seguimiento a largo plazo ECA	NO ⁵	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ⁶ (-1)	NO ⁴	ND	ND	HR 0.77 (0.65-0.91)	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	
AASK	Observacional: Seguimiento a largo plazo ECA	NO ⁵	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ⁶ (-1)	NO ⁴	ND	ND	HR 0.85 (0.71-1.02)	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	
Fallo renal o mortalidad subgrupo pacientes con proteinuria												
MDRD	Seguimiento a largo plazo ECAs-Observacional	NO ⁵	SI ⁷ (-1)	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ⁶ (-1)	NO ⁴	ND	ND	HR 0.62 (0.40-1.0)	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
AASK	Seguimiento a largo plazo ECAs-Observacional	NO ⁵	SI ⁷ (-1)	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	NO	NO ⁴	ND	ND	HR 0.67 (0.52-0.87)	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE

Desenlace2: Fallo renal												
MDRD	ECA	NO	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ³ (-2)	NO ⁴	ND	ND	HR 0.76 (0.52-1.10)	-		CRITICA
AASK	ECA	NO	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ³ (-2)	NO ⁴	ND	ND	-	RAR 6% (-29 a 31%)	⊕⊕⊕ BAJA ⊕⊕⊕ MUY BAJA N.Diabética	CRITICA
MDRD	Observacional - Seguimiento a largo plazo ECA	NO ⁵	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	NO	NO ⁴	ND	ND	HR 0.68 (0.57-0.82)	-		CRITICA
Fallo renal subgrupo pacientes con proteinuria (>3000 mg/d)												
MDRD	Seguimiento a largo plazo ECA-Observacional	NO ⁵	SI ⁷ (-1)	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	NO	NO ⁴	ND	ND	HR 0.53 (0.35-0.83)	-	⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace 3: Duplicación creatinina sérica o fallo renal												
AASK	Seguimiento a largo plazo ECA-Observacional	NO ⁵	N/A ¹	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ³ (-2)	NO ⁴	ND	ND	HR 0.95 (0.78-1.15)	-	⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Duplicación creatinina sérica o fallo renal subgrupo pacientes con proteinuria (cociente A/CR >0.22 g/g)												
AASK	Seguimiento a largo plazo ECA-Observacional	NO ⁵	SI ⁷ (-1)	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	NO	NO ⁴	ND	ND	HR 0.76 (0.58-0.99)	-	⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Desenlace 4: Efectos adversos (Hipotensión sintomática)												
MDRD	ECA	NO	N/A	SI ² (-1) (nefropatía diabética)	SI ⁸ (-1)	NO ⁴	3.2% (14 pacientes con evento)	0.7% (3 pacientes con evento)	P<0.001	-	⊕⊕⊕ BAJA ⊕⊕⊕ MUY BAJA N.Diabética	IMPORTANTE

¹ No aplicable. Los autores analizan 3 ECA, dada la heterogeneidad de los estudios incluidos no hacen metaanálisis sino una síntesis narrativa. La heterogeneidad clínica en las poblaciones estudiadas y en las intervenciones podrían explicar algunas de las inconsistencias encontradas. Hacen análisis de subgrupos según el grado de proteinuria basal.

² Evidencia indirecta para la nefropatía diabética, no incluida en este estudio

³ El IC cruza los umbrales de la mínima diferencia importante; IC muy amplios

⁴ No puede descartarse sesgo de publicación

⁵ Seguimiento a largo plazo de los ECA - Observacional, parten de evidencia de calidad baja

⁶ El IC cruza el umbral de la mínima diferencia importante (beneficio apreciable o daño apreciable)

⁷ Análisis de subgrupos según el grado de proteinuria basal: subgrupos no preespecificados en el diseño de los estudios, resultados inconsistentes entre los test de interacción y subgrupos, análisis no basado en datos individuales de pacientes

⁸ Pocos eventos ND: No disponible; información no aportada por la RS

4.2. Resumen de la evidencia.

Se ha encontrado una RS(3) que responde a esta pregunta, incluye población con enfermedad renal en general y destaca que no han encontrado estudios sobre cifras diana de PA específicos sobre población con nefropatía diabética. Es una RS de calidad, con una pregunta clara, que busca en Medline y Cochrane hasta Junio 2011 y encuentra únicamente 3ECA (MDRD 1997, AASK 2006 REIN-2 2005 y 2 estudios observacionales que corresponden al seguimiento posterior de 2 de los ECA. Incluye 2272 pacientes con afectación renal y analiza el impacto de intentar conseguir diferentes cifras diana en el seguimiento de la hipertensión, en variables duras de morbimortalidad cardiovascular y renal así como el número de fármacos necesarios para ello y los efectos adversos. Excluyen pacientes en hemodiálisis y estudios con $n < 50$ y seguimiento < 1 año.

Existen diferencias en lo que cada estudio considera como control usual e intensivo así como en las cifras medias de PA obtenidas; en los estudios MDRD y AASK el control intensivo se refiere a obtener una **presión arterial media** $(2PAD+PAS)/3 \leq 92$ equivalente más o menos a PA 125/75 mmHg(en >61 años hasta 98) y REIN-2 PA $<130/80$ (obtenidos 126/77,130/78 y 130/80 respectivamente).En cuanto al control usual, en los 2 primeros se entiende como MAP igual ó <107 ,equivalente a PA $<140/90$ mmHg(en >61 años \leq de 107) y en REIN-2 PAD <90 (obtenidos 133/80,141/86 y 134/82 respectivamente).

Dada la heterogeneidad detectada, no aportan un estimador común del efecto. Ninguna de las variables analizadas en los estudios obtiene resultados estadísticamente significativos en ninguno de los ECA. Únicamente en los estudios observacionales de seguimiento de 2 de los ECA se obtiene algún Hazard Ratio (HR) significativo como son en la variable compuesta “fallo renal o muerte” 0.77(IC 95% 0.65-0.91) (MRDR study) y en “fallo renal” en 0.68(IC 95% 0.57-0.82) (MRDR study) pero los autores remarcan que es una evidencia de baja calidad.

El número medio de antihipertensivos fue de 1.9 (control más intensivo) vs 1.5 (control normal) en el estudio MDRD y de 3 vs 2.4 en el estudio AASK. En cuanto a los efectos adversos, referido a hipotensión, una proporción significativa de pacientes en el grupo de control más intensivo (3.2% vs 0.7%) redujeron la medicación por hipotensión sintomática en el estudio MDRD; el porcentaje de pacientes con tos fue mayor en el grupo de cifras más bajas 55% vs 47%) en el AASK y en el estudio REIN-2 un 23% vs 17% tuvieron efectos adversos calificados como serios sin que aporten más detalles.

Posteriormente el estudio ACCORD(4) realizado en personas diabéticas y en el que la mayoría tienen una función renal normal pero hay un 40% con micro o macroalbuminuria tampoco se encontraron diferencias significativas entre el control intensivo definido como PAS <120 mmHg vs control estándar PAS <140 mmHg. No se incluyen en la tabla de evidencia porque no aporta datos específicamente referidos a la población con nefropatía diabética.

Un estudio retrospectivo(5) no incluido en la tabla de evidencia por considerarlo de muy baja calidad, analiza la base de datos DIAMTRIC que comprende datos de 3228 personas adultas diabéticas procedentes de los ECA RENAAL y IDNT que estudiaban la eficacia en protección renal (variable compuesta: doblar Creatinina sérica, fallo renal o muerte) del losartán e irbesartán respectivamente vs placebo o amlodipino en el caso del IDNT. En este estudio post- hoc se analizan los cambios entre PA basal y a los 6 meses clasificándolos en 4 estratos. Obtienen datos de 2900 personas diabéticas y concluyen que por cada 5 mm Hg de reducción de PA a los 6 meses se disminuyen un 3% los ECV y adicionalmente, por cada reducción de logaritmo de unidad se conseguía una reducción de 13%(1-24%) en ECV, pero reducir la PA sin reducción de albuminuria, no disminuyó los EVC.

Una RS(6) publicada posteriormente al cierre de la búsqueda bibliográfica al igual que la considerada para elaborar la respuesta(3) y la GPC a actualizar, apuntan sobre un posible beneficio del control más estricto de las cifras tensionales en aquellos paciente con proteinuria siempre que se tolere el aumento del número de fármacos necesarios para ello. Cabe destacar que esta última RS(6) no incluye nuevos ECA y que esta sugerencia se sustenta en una evidencia de calidad muy baja porque es fruto del análisis de subgrupos no preespecificados donde la interacción entre variables y la heterogeneidad pueden sobreestimar dicho efecto.

Como conclusión, se puede decir que las pruebas existentes no apoyan el fomentar un control más intensivo de la PA en los casos de nefropatía diabética: por tanto, como norma general, la cifra diana aconsejada, en estos casos, será <140 mmHg para la PAS y <90 mmHg para la PAD.

Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Pregunta Nº 23

<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares / (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>		
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Desacuerdo</p> <p>Desacuerdo</p>		

Balance de las consecuencias:

Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.

Recomendación:

Se sugiere no considerar la opción.

Redacción de la recomendación:

Se sugieren las cifras de PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg como objetivo del tratamiento del paciente hipertenso con nefropatía diabética.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No existen estudios especialmente diseñados para comparar control intensivo de PA versus control estándar en población hipertensa y con nefropatía diabética y los datos indirectos obtenidos de estudios de intervención con fármacos son heterogéneos y no concluyentes para recomendar un control intensivo de PA que además produce un aumento significativo de efectos adversos y de costes.

Consideraciones para la implementación:

No precisa.

Factibilidad:

Factible en nuestro medio

Evaluación y prioridades de investigación:

Realizar ECAs específicamente diseñados para clarificar esta cuestión en dicha población.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	(Diabetic nephropathies or Kidney Failure) and (Hypertension or Blood Pressure or Target)	2008-abril 2013
Embase (Ovid)		
Cochrane (Willey)	Diabetic nephropathies	2008-abril 2013
Evidence Updates	Kidney failure and blood pressure	2008-abril 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Upadhyay A, 2011	Si

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2008 Sep. (NICE Clinical Guidelines, No. 73.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51773/>.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012;2:337-414.
3. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):541-8.
4. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
5. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J.* 2011;32(12):1493-9.
6. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185(11):949-57.