JORGE THIERER[MTSAC]

La angioplastia renal no mejora el pronóstico de la estenosis renovascular de origen aterosclerótico

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. **N Engl J Med 2014;370:13-22. http://doi.org/rrt**

La estenosis renovascular (ERV) se ha vinculado con el desarrollo o la persistencia de hipertensión arterial (HTA) y nefropatía isquémica. Si bien comunicaciones de casos no controlados sugirieron que la angioplastia renal (AR) podía disminuir las cifras tensionales y mejorar la función renal, ensayos aleatorizados como el ASTRAL y el STAR no confirmaron este supuesto. Sin embargo, no se había realizado hasta ahora un estudio que explorara el efecto de la AR sobre puntos finales clínicos.

El estudio CORAL incluyó pacientes con ERV de origen aterosclerótico que tuvieran HTA sistólica tratados con al menos dos antihipertensivos, filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1,73 m^2, o ambos. Debían tener lesión de al menos una de las arterias renales. Inicialmente se exigió para el diagnóstico de ERV grave una angiografía renal (lesión de entre 80% y 99%, o entre 60% y 79% con gradiente sistólico ≥ 20 mm Hg), pero luego se admitieron otros métodos diagnósticos. Se excluyeron los pacientes con creatinina ≥ 4 mg/dl, los pacientes con insuficiencia renal no isquémica, los casos de ERV debidos a displasia fibromuscular y aquellos con lesiones que no se pudieran tratar con un *stent* único. Todos debían recibir el mejor tratamiento médico (candesartán con o sin hidroclorotiazida y la combinación amlodipina-atorvastatina) con el objetivo de mantener la TA en cifras por debajo de 140-90 mm Hg (130-80 mm Hg en los diabéticos o en aquellos con insuficiencia renal). Fueron asignados en forma aleatoria y con una relación 1:1 a AR con *stent* y tratamiento médico o tratamiento médico exclusivo. El punto final primario fue un compuesto de eventos de origen cardíaco o renal: muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca, progresión de la insuficiencia renal, necesidad de diálisis permanente.

Fueron incorporados 947 pacientes (459 en la rama AR, el resto en tratamiento médico). La edad media fue de 69 años y el 50% eran mujeres. La TA sistólica promedio fue de 150 mm Hg. El número medio de drogas antihipertensivas utilizado era de 2,1. En la rama AR se colocó *stent* en el 94,6% de los pacientes y la estenosis renal se redujo de una media de 68 ± 11% a 16 ± 8%. En el seguimiento mediano de 43 meses, la tasa del punto final primario fue del 35,1% en la rama AR y del 35,8% en tratamiento médico (p = 0,58). No hubo tampoco diferencia en ninguno de los puntos finales por separado. En el seguimiento longitudinal hubo una reducción algo mayor de la TA con angioplastia (2,3 mm Hg, IC 95% 0,2 a 4,4 mm Hg), pero ello no se tradujo en menor necesidad de medicación. De hecho, la media de drogas antihipertensivas fue al final del estudio de 3,3 y 3,5 para AR y tratamiento médico exclusivo, respectivamente.

Diseñado para demostrar el beneficio de la AR, el estudio CORAL termina exponiendo la fortaleza del tratamiento médico. Señala que cuando este es adecuado, la AR no mejora la evolución de pacientes con ERV de origen isquémico. Esta conclusión no debe extrapolarse a los pacientes con displasia fibromuscular, más jóvenes y en quienes el procedimiento ha demostrado que es útil.

Consumo de café y eventos cardiovasculares: la importancia de la moderación

Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Circulation 2014;129:643-59. http://doi.org/rrv**

El café es una de las infusiones más consumidas en el mundo. Publicaciones referidas a su relación con eventos cardiovasculares han arrojado resultados contradictorios, desde asociación positiva en estudios caso-control hasta falta de asociación lineal en metaanálisis de estudios prospectivos de cohorte. Sin embargo, queda abierta la posibilidad de asociación no lineal entre el consumo y la incidencia de eventos. A explorar esa línea se consagró el metaanálisis que presentamos de todos los estudios prospectivos publicados sobre el particular.

Se trata de 36 estudios publicados entre 1966 y 2013 (34 de cohorte, 1 caso-cohorte y 1 caso-control anidado) que incluyeron en total 1.283.685 personas. El punto final fue incidencia de eventos cardiovasculares incluyendo mortalidad de ese origen, eventos coronarios, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. La mediana de seguimiento fue de 10 años. En relación con las personas con consumo de café nulo o muy bajo (mediana de 0 tazas diarias), el RR de eventos para las de consumo bajo (mediana de 1,5 tazas diarias) fue de 0,89 (IC 95% 0,84-0,94), para las de consumo intermedio (mediana de 3,5 tazas diarias) fue de 0,85 (IC 95% 0,80-0,90) y para las de consumo alto (mediana de 5 tazas diarias) fue de 0,95 (IC 95% 0,87-1,03). No hubo interacción con edad, sexo, antecedente de hipertensión o infarto de miocardio, tipo de café (cafeinado o descafeinado) o tabaquismo. Un análisis más minucioso permitió establecer la presencia de una asociación no lineal, en U, entre el consumo de café y la incidencia del punto final primario. Así, respecto del consumo nulo, el RR asociado con el consumo de una taza diaria fue de 0,95 (IC 95% 0,93-0,97); fue descendiendo progresivamente hasta las 4 tazas (RR 0,88, IC 95% 0,83-0,93) y volvió luego a subir, llegando para las 7 tazas a 0,93 (IC 95% 0,85-1,03). Como vemos, en ningún caso el consumo se asoció con exceso de riesgo, y un consumo moderado pareció tener un efecto protector.

El café ejerce diferentes efectos en forma aguda y crónica. Así, en forma inmediata genera vasoconstricción y puede aumentar la presión arterial, y de hecho algunos estudios a corto plazo han señalado un aumento transitorio del riesgo de infarto, accidente cerebrovascular y muerte súbita vinculado con su ingesta. Por otra parte, el café no filtrado puede aumentar los niveles de colesterol. En cambio, a largo plazo se ha observado aumento de la sensibilidad a la insulina, con disminución de la incidencia de diabetes tipo 2 y marcadores de inflamación sistémica. Los resultados de esta publicación, con seguimiento prolongado y ajuste por algunos confundidores tradicionales, pueden expresar el balance entre efectos perjudiciales y beneficiosos de la infusión, con la combinación más favorable cuando el consumo es moderado. Las limitaciones son las inherentes a un metaanálisis de estudios observacionales, con la presencia de confusión residual más allá de las covariables consideradas. Además, por tratarse de estudios que no son de intervención, no puede interpretarse que la relación presentada es causal.

Reemplazo valvular *versus* reparación en la insuficiencia mitral de etiología isquémica: ¿qué es mejor?

Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. **N Engl J Med 2014;370:23-32. http://doi.org/rrw**

La insuficiencia mitral funcional de etiología isquémica (IMI) cuando es grave se asocia con un riesgo incrementado de mortalidad. Su principal responsable es el desplazamiento de los músculos papilares, sobre todo del músculo posterolateral. La dilatación del anillo y la disminución de las fuerzas de cierre no desempeñan un papel tan importante. Si bien numerosas publicaciones han señalado que cuando se requiere tratamiento quirúrgico en la insuficiencia mitral, la plástica aparece superior al reemplazo, fundamentalmente por preservación de la función ventricular y en algunas series por mejor evolución clínica; cuando se trata de IMI, las ventajas de la reparación no parecen tan claras. Un estudio aleatorizado recientemente publicado viene a confirmar estas sospechas.

Incluyó pacientes con IMI crónica y grave, con orificio regurgitante efectivo (ORE) ≥ 0,4 cm^2 en los que se planteara resolución quirúrgica, con o sin revascularización coronaria asociada. Si el ORE era < 0,4 cm^2 se requerían otros parámetros ecocardiográficos de gravedad (dimensiones de las cavidades izquierdas, flujo en las venas pulmonares, ancho de la vena contracta, etc.). Se excluyeron los casos con compromiso estructural de la válvula o rotura del músculo papilar. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a reparación (con anuloplastia rígida o semirrígida) o reemplazo con preservación del aparato subvalvular. El punto final primario fue la variación del índice del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo (IVFSVI) a los 12 meses. Se estimó un IVFSVI medio de 100 ml/m^2 al inicio del estudio, con una reducción de 20 ml/m^2 en la rama reparación y de 35 ml/m^2 en la rama reemplazo, con lo cual serían necesarios 250 pacientes para encontrar una diferencia significativa. Como punto final secundario se consideró la incidencia de diversos eventos clínicos, desde la muerte hasta el empeoramiento clínico y la necesidad de nueva cirugía.

Se incluyeron 251 pacientes (126 en la rama reparación), el 61,7% hombres, con edad media de casi 69 años. El IVFSVI medio fue de 61 ± 26 ml/m^2 en la rama reparación y de 65 ± 27 ml/m^2 en la rama reemplazo. El ORE medio bordeó los 0,4 cm^2 en ambos grupos. Hubo revascularización coronaria concomitante en el 73,8% de los pacientes con reparación y en el 75,2% de aquellos con reemplazo. En el seguimiento a 12 meses no hubo diferencia significativa en el IVFSVI alcanzado en los sobrevivientes, con un descenso de 6,6 ml/m^2 y de 6,8 ml/m^2, respectivamente. Tampoco difirió la tasa de eventos: 14,3% de mortalidad con plástica, 17,6% con reemplazo. La aparición de recidiva de la IM fue mayor en la rama reparación: 32,6% *vs.* 2,3%; p < 0,001.

Este estudio tiene la ventaja de ser aleatorizado, con lo que se previene el sesgo de selección presente en muchas series, y que podría haber definido la evolución más favorable de los pacientes con reparación valvular, ya que en general los sometidos a reemplazo son más añosos y con una tasa mayor de comorbilidad. Que el reemplazo se haya realizado con preservación de las cuerdas puede también explicar la evolución similar de ambas ramas. El número de pacientes incluidos aparece apropiado para explorar las diferencias en el IVFSVI, pero sin duda escaso para confirmar la falta de diferencia en la evolución clínica. Se podría suponer mejor evolución inicial con la reparación, pero tal vez peor evolución alejada, dada la recidiva en la tercera parte de los casos. Por ello, un seguimiento más prolongado de un número mayor de pacientes luce necesario para formular conclusiones definitivas.

Terapias farmacológicas para lograr el cese del hábito de fumar: metaanálisis en red de los efectos adversos cardiovasculares

Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. **Circulation 2014;129:28-41. http://doi.org/rrx**

Los tratamientos farmacológicos de primera línea empleados para lograr el cese del hábito de fumar son tres: la terapia de reemplazo de nicotina (TRN), el bupropión y la vareniclina. Sobre cada uno de ellos se han planteado dudas acerca de la seguridad de su empleo y de la incidencia aumentada de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. En general, cada uno de estos tratamientos se ha comparado con placebo, en tanto que los estudios que hayan comparado a estos agentes entre sí son escasos. Mediante la realización de un metaanálisis en red, y considerando todos los ensayos

clínicos aleatorizados publicados con cada una de las terapias citadas, los autores del trabajo que presentamos examinaron la evidencia directa (estudios cabeza a cabeza) e indirecta de la seguridad comparativa de los distintos tratamientos.

Se seleccionaron 63 estudios (30.508 pacientes), 58 con 2 ramas de tratamiento, 3 con 3 ramas y 2 con 4 ramas. Se exploraron 21 comparaciones de TRN *vs.* placebo o control, 27 de bupropión *vs.* placebo, 18 de vareniclina *vs.* placebo, 3 de TRN *vs.* bupropión, 1 de TRN *vs.* vareniclina y 2 de vareniclina *vs.* bupropión. Se consideraron como puntos finales todos los eventos cardiovasculares (ECV) presentados, y específicamente los eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM): muerte e infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortales. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 12 semanas y la mediana de seguimiento fue de 1 año. Por haberse empleado análisis bayesiano, los resultados del metaanálisis en red se presentan no con el IC 95% tradicional, sino con el ICr 95% (intervalo creíble).

a) Comparación cabeza a cabeza: la TRN comparada con placebo se asoció con un riesgo mayor de ECV en general (RR 1,81, IC 95% 1,35-2,43), fundamentalmente taquicardia y palpitaciones, pero no de EACM (RR 1,38, IC 95% 0,58-3,26). El bupropión comparado con placebo no mostró riesgo aumentado de ECV en general (RR 1,03, IC 95% 0,71-1,50) y sí tendencia a ejercer un efecto protector respecto de los EACM: RR 0,57, IC 95% 0,31-1,04. La vareniclina comparada con placebo no mostró asociación significativa con los ECV en general (RR 1,24, IC 95% 0,85-1,81) ni con los EACM en particular (RR 1,44, IC 95% 0,73-2,83). Con IC 95% muchos más amplios, dada la menor cantidad de pacientes involucrados, la comparación entre los distintos agentes no demostró mayor riesgo de eventos con ninguno respecto de otro.
b) Metaanálisis en red: la TRN comparada con placebo se asoció con un riesgo mayor de ECV en general y mostró tendencia a exceso de riesgo de EACM (RR 1,95, ICr 95% 0,92-4,30). El bupropión comparado con placebo no mostró riesgo aumentado de eventos en general y por el contrario ejerció efecto protector respecto de los EACM: RR 0,45, ICr 95% 0,21-0,85. La vareniclina comparada con placebo no mostró asociación significativa con los ECV en general ni con los EACM en particular. En la comparación entre los distintos agentes, el bupropión apareció más seguro que la TRN tanto para ECV en general (RR 0,43, ICr 95% 0,19-0,91) como para EACM (RR 0,23, ICr 95% 0,08-0,63), y apareció también más seguro que la vareniclina en cuanto a EACM (RR 0,33, ICr 95% 0,16-0,87).

Este metaanálisis confirma que ninguna de las terapias citadas aumenta significativamente la incidencia de EACM. El empleo de la técnica "en red" permite lograr resultados en el análisis no asequibles con el análisis tradicional. Sin embargo, debemos considerar posibles limitaciones: la falta de información en algunos estudios sobre el punto final seguridad, y los amplios intervalos de confianza de algunas de las medidas de asociación, que no aseguran la ausencia de riesgo. El bupropión aparece en este análisis como más seguro respecto de los EACM que las otras alternativas; ello debería confirmarse en estudios prospectivos. De hecho, grandes registros observacionales recientes (con los sesgos inherentes a este tipo de estudios) no coinciden con estos resultados. El mayor o menor riesgo de eventos de una intervención respecto de otra debe verse también en el contexto de su mayor o menor eficacia para lograr el objetivo inicial, habida cuenta del riesgo de EACM que la persistencia en el hábito conlleva.

Anticoagulación en la hipertensión arterial pulmonar: a falta de ensayo clínico…

Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). **Circulation 2014;129:57-65. http://doi.org/rrz**

El tratamiento con anticoagulación oral (ACO) en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es aún motivo de debate. Las guías de práctica lo indican en la HAP idiopática (HAPI) a partir de estudios de anatomía patológica que demostraron lesiones trombóticas en la vasculatura pulmonar, y estudios retrospectivos o prospectivos no aleatorizados con escasa cantidad de pacientes que sugirieron mejor sobrevida con ACO. En otras formas de HAP (secundaria a colagenopatías, cardiopatías congénitas, etc.), la indicación es aún más difusa y más librada al criterio individual. Debe considerarse también que estas formas de HAP se dan en pacientes con mayor riesgo de sangrado, añosos y con mayor tasa de comorbilidad. En este contexto es valiosa la información del registro COMPERA de hipertensión pulmonar, llevado a cabo en siete países europeos, que entre 2007 y 2013 incluyó 4.069 pacientes.

Para el presente análisis se seleccionaron pacientes con diagnóstico de HAP diagnosticada a partir de mayo de 2007 que tuvieran datos de cateterismo derecho, con una media de presión pulmonar ≥ 25 mm Hg y una presión capilar pulmonar ≤ 15 mm Hg. Se conformaron dos grupos, de acuerdo con que hubieran recibido ACO durante parte o todo el seguimiento o no. El punto final primario fue sobrevida a los 3 años. Se incluyeron 1.283 pacientes (800 de ellos con HAPI, el resto con otras formas de HAP), de los cuales 738 (58%) recibieron ACO (el 55,7% durante todo el seguimiento, un 23,3% durante > 75% del tiempo y el resto por períodos menores). Considerando el grupo en su totalidad, no hubo diferencia significativa en la sobrevida a los 3 años (74,2% con ACO, 69,6% sin ACO; p = 0,14).

Entre los pacientes con HAPI, el 66% recibió ACO. Similares en edad, sexo y clase funcional a los pacientes sin ACO, los anticoagulados tenían sin embargo peor

hemodinamia y más frecuentemente combinación de drogas específicas para HAP (bloqueantes de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, prostanoides). A los 3 años la sobrevida de los pacientes con ACO fue mayor: 76,9% *vs.* 66,3%; p = 0,006. En el análisis multivariado, la ACO fue un predictor independiente de sobrevida, junto con el sexo femenino, la edad y la clase funcional. La terapia de combinación no fue predictora de mejor evolución en este análisis. En un subanálisis de 168 pares de pacientes con o sin ACO, apareados por edad, sexo, clase funcional y resistencia pulmonar (pero en quienes persistió la asimetría en el tratamiento), se mantuvo la diferencia en la sobrevida a favor de los anticoagulados.

Entre los 483 pacientes con otras formas de HAP, el 43% recibió ACO. Los pacientes con ACO tenían enfermedad más grave; pese a ello no hubo diferencias de mortalidad. En el subgrupo específico de pacientes con HAP secundaria a esclerodermia (n = 208) el 50% recibió ACO, con peor sobrevida a los 3 años (62,7% *vs.* 73,7%), aunque sin diferencia significativa. De cualquier manera, la ACO mostró en el análisis multivariado tendencia a asociación con mayor mortalidad: HR 1,82, IC 95% 0,94-3,54; p = 0,08.

Sigue faltando un estudio aleatorizado de grandes dimensiones de ACO en HAP; ¿se llevará a cabo alguna vez? Mientras tanto, los datos de este registro, con las limitaciones inherentes, parecen soportar la conducta de anticoagular a los pacientes con HAPI. Queda por definir, más allá del ajuste estadístico, el papel que pueda tener en realidad la diferente prevalencia de terapia específica en pacientes con y sin ACO: ¿contribuye al mejor pronóstico de los primeros?, ¿expresa mejor calidad de atención o seguimiento más frecuente, y por ende menor riesgo de complicaciones? La interpretación de los hallazgos en pacientes con otras formas de HAP es más compleja, pero no deja de llamar la atención la asociación de la ACO con peor evolución en los pacientes con esclerodermia. Ya sea por razones de orden causal o por expresión de peor enfermedad, sugiere una actitud cautelosa respecto de la indicación.

¿Disminuyen las estatinas la lesión renal aguda inducida por contraste? Estudio PRATO-ACS

Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). **J Am Coll Cardiol 2014;63:71-9. http://doi.org/rr2**

La lesión renal aguda inducida por contraste (IRA-IC) es una complicación posible de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos que utilizan medios de contraste yodado. Su incidencia es variable según las características del paciente, el cuadro de base, el procedimiento, la osmolaridad y el volumen del medio de contraste utilizado. Las medidas habituales para prevenirla son la hidratación preprocedimiento y posprocedimiento, y la utilización de la menor cantidad útil de contraste que sea isosmolar o de baja osmolaridad. Diferentes estudios observacionales y de intervención han sugerido que las estatinas por diferentes mecanismos no del todo aclarados (antiinflamatorio, antioxidante, antitrombótico), y con efecto mayor con dosis altas *versus* dosis bajas, pueden disminuir la incidencia de IRA-IC.

En este contexto se inserta el estudio PRATO-ACS, que incorporó pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, vírgenes de tratamiento con estatinas y en quienes estuviera planeada una estrategia invasiva temprana. Todos recibieron aspirina, clopidogrel y heparina no fraccionada, *N*-acetil cisteína y un plan de hidratación con solución fisiológica a 1 ml/kg/h desde 12 horas antes hasta 12 horas después de la angiografía. Fueron asignados aleatoriamente a: a) rosuvastatina 40 mg al momento de la aleatorización, seguidos de 20 mg/día en la internación y posalta, o b) sin estatinas previo a la angiografía y atorvastatina 40 mg/día desde el alta. El punto final primario fue IRA-IC definida como un aumento de la creatinina ≥ 25% o ≥ 0,5 mg/dl respecto de las cifras basales a las 72 horas de recibir el contraste yodado. Se definió como paciente de riesgo alto de IRA-IC al de edad ≥ 70 años, con diabetes, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≤ 45% o depuración de creatinina ≤ 60 ml/min. Fueron puntos finales secundarios la incidencia de IRA-IC con otras definiciones, de eventos adversos cardiovasculares y renales a los 30 días y de muerte o infarto no mortal a los 6 meses.

Se incluyeron 504 pacientes, con edad media de 66 años, el 65% hombres, el 21% diabéticos. Poco más del 33% tenía FEVI ≤ 45% y casi el 42% depuración de creatinina ≤ 60 ml/min. El 71% de los pacientes era de riesgo alto de IRA-IC. Se realizó angioplastia en el 66% de los pacientes. La incidencia de IRA-IC fue del 6,7% en la rama estatina precoz *vs.* 15,1% en el control, con un OR ajustado por edad, factores de riesgo coronario y para IRA-IC y variables vinculadas al procedimiento de 0,38, IC 95% 0,20-0,71; p = 0,003. Los resultados fueron más notables en los pacientes con peores FEVI y función renal. Con otras definiciones de IRA-IC se vieron resultados similares. A los 30 días, la incidencia de eventos adversos cardiorrenales fue menor con estatina precoz [3,6% *vs.* 7,9% (p = 0,036)] y a los 6 meses hubo en este grupo tendencia a menos infarto y muerte [3,6% *vs.* 7,2% (p = 0,07)].

Frente a otras estrategias con evidencia poco firme el uso de estatinas parece ya claramente indicado para prevenir la IRA-IC. Si bien ya había evidencia observacional, el estudio PRATO-ACS tiene el mérito de ser aleatorizado, y presenta como novedad el haberlas evaluado en el contexto del síndrome coronario agudo. Los resultados sugieren que las estatinas deben utilizarse desde el inicio si se va a emplear estrategia invasiva. No puede plantearse superioridad de la rosuvastatina

(hidrófila) sobre otras estatinas lipófilas, como la atorvastatina, ante la falta de comparación cabeza a cabeza. Pareciera sí que deben utilizarse dosis altas, ya que a este estudio se suman otros que compararon dosis bajas versus *altas de otras estatinas y mostraron mejores resultados con dosis más elevadas. No queda claro qué conducta debe adoptarse en pacientes que ya vienen tratados con estatinas en cuanto a la dosis a administrar.*

Insuficiencia cardíaca: el valor de la disfunción renal

Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. **Eur Heart J 2014;35:455-69. http://doi.org/rr3**

La presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) y el empeoramiento de la función renal (EFR) han demostrado en estudios de cohorte y metaanálisis que son predictores de peor evolución en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC). Un metaanálisis recientemente publicado confirma y cuantifica con detalle esta asociación.

Incluyó 85 estudios de pacientes con IC aguda o crónica. De ellos, 57 (1.076.104 pacientes) exploraron el valor pronóstico de la IRC, entendida en la mayor parte de los estudios como tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min, y en el resto definida de acuerdo con valores de creatinina, cistatina C o códigos internacionales. La prevalencia de IRC fue del 32%. Tras un seguimiento medio de casi 1 año en los estudios de IC aguda y poco más de 2 años y medio en los de IC crónica, la mortalidad con y sin IRC fue del 16% y 11% (OR 2,34, IC 95% 2,20-2,50; p < 0,001). El efecto fue ligeramente superior en los estudios de IC aguda. Hubo de todos modos mucha heterogeneidad en los resultados, y análisis ulteriores demostraron que el valor pronóstico de la IRC es mayor cuanto mayor es el uso de diuréticos y en los pacientes con fracción de eyección (FEy) preservada el OR en estudios con FEy media < 30%, entre 30% y 40% y > 40% fue, respectivamente, de 2, 2,56 y 3,22.

Los restantes 28 estudios (49.890 pacientes) consideraron la incidencia en el pronóstico del EFR en el seguimiento, en general definido por un aumento de creatinina > 0,3 mg/dl, y a veces por otros valores de corte absolutos o porcentuales o por caída del filtrado glomerular. La incidencia de EFR fue del 23%. Tras un seguimiento medio de 14 meses en los estudios de IC aguda y poco más de 19 meses en los de IC crónica, la mortalidad con y sin EFR fue del 36% y 32% (OR 1,81, IC 95% 1,55-2,12; p < 0,001). El efecto fue ligeramente inferior en los estudios de IC aguda. Fueron predictores independientes de EFR la edad, la hipertensión, la diabetes, el uso de diuréticos y sobre todo la IRC basal.

Este metaanálisis es la confirmación más contundente, por número de pacientes y seguimiento, de la importancia de la disfunción renal como marcador y factor pronóstico en la IC. La disfunción renal expresa mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales, más daño vascular, más antecedentes coronarios y mayor deterioro hemodinámico. Los pacientes con disfunción renal tienen en general mayor elevación de las presiones de llenado y mayor caída del volumen minuto. A ello deberíamos sumar también que en general están peor medicados. Podríamos decir entonces que señala pacientes más enfermos. Pero además, la disfunción renal per se *genera peor pronóstico, por activación neurohormonal, por anemia, por activación de fenómenos inflamatorios. De manera entonces que el deterioro de la función renal es no solamente una expresión de más enfermedad, sino también un factor de riesgo independiente para que el pronóstico de los pacientes sea adverso.*

Efecto de los antagonistas del sistema renina-angiotensina sobre la mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal no dialítica

Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, Angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. **J Am Coll Cardiol 2014;63:650-8. http://doi.org/rr4**

En los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) la morbimortalidad de causa cardiovascular es sustancialmente mayor que en aquellos sin esta patología. Muchos de ellos tienen hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca, condiciones todas ellas en las que los antagonistas del sistema renina-angiotensina (ASRA), trátese de inhibidores de la enzima convertidora o de antagonistas de la angiotensina II, han demostrado que mejoran el pronóstico por reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares y en algunos casos específicamente de la mortalidad. Más allá de ello, en el contexto de la IRC, el uso de ASRA se asocia con retardo en la progresión del deterioro de la función renal. Pese a todo, aún no está claro si en la IRC no dialítica los ASRA disminuyen específicamente la mortalidad. Un estudio de cohorte de la Administración de Veteranos en los Estados Unidos intenta dar una respuesta a esta pregunta.

Incluyó 141.413 pacientes entre 2004 y 2006, con IRC no dialítica (tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m^2, o valores mayores, pero con microalbuminuria franca), no tratados con ASRA previamente al ingreso. Su edad media era de casi 75 años, el 22% eran diabéticos y la media de tasa de filtrado glomerular fue de 50 ± 13 ml/min/1,73 m^2. En el año posterior al ingreso al registro, el 18% de los pacientes inició tratamiento con ASRA. Comparados con los otros, los tratados eran más jóvenes, con más antecedentes de hipertensión y cifras tensionales más altas, y mayor prevalencia de diabetes, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. En el análisis multivariado, la menor

edad, el sexo masculino, la mejor función renal y las comorbilidades citadas fueron predictores independientes del inicio de tratamiento con ASRA. Por ello, los autores confeccionaron un puntaje de propensión para recibir dicho tratamiento con los predictores independientes de su empleo. Realizaron luego un análisis en el que aparearon 1 a 1 pacientes tratados y no tratados con puntajes de propensión similar (para que sus características basales no presentaran diferencias significativas). Consideraron entonces 20.247 pares de pacientes. En un seguimiento mediano de 4,7 años, el tratamiento con ASRA se asoció significativamente con menor mortalidad en: a) un *análisis "por intención de tratar"*, en el que se consideró a todos los que iniciaron tratamiento como efectivamente tratados, aunque hubieran abandonado luego (HR 0,81, IC 95% 0,78-0,84) y b) un *análisis según tratamiento real*, en el que con un modelo estadístico más complejo se puede considerar el tiempo en que el paciente está efectivamente tratado y las variaciones en las condiciones que pueden motivar el cambio en el tratamiento (OR 0,37, IC 95% 0,34-0,41). Este análisis parece más cercano al efecto real si consideramos que solo el 8,4% de los tratados recibió ASRA el 100% del tiempo de seguimiento, el 17% más del 90% del seguimiento y solo el 66% recibió ASRA más del 50% del tiempo.

Los ASRA se asociaron con mejor evolución independientemente de edad, raza, filtrado glomerular, tensión arterial, potasemia o la presencia de insuficiencia cardíaca. Sí hubo interacción con la diabetes, con un efecto mucho mayor en su presencia.

Este estudio tiene el mérito de responder un interrogante hasta ahora no resuelto. La razón de la disminución de mortalidad con ASRA en el contexto de la IRC no queda clara, pero podemos suponer efecto sobre la hipertrofia, la remodelación, la insuficiencia cardíaca y la función renal. El hecho de no haber recabado datos sobre la evolución de esta última y las internaciones limita la comprensión de lo observado. El apareamiento por puntaje de propensión, el uso de modelos de análisis complejos, son todas formas de intentar superar lo que de cualquier manera aparece como la principal limitación: la falta de un estudio aleatorizado. Recordemos que en gran cantidad de pacientes no empleamos los ASRA justamente por entender que la caída de la función renal nos lo impide; los datos de este estudio parecen justificar una indicación más liberal, sin por ello renunciar a un seguimiento estrecho y cuidadoso.

Rev Argent Cardiol 2014;82:177-182. http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v82.i2.4125