

Para preservar la función renal y/o evitar eventos cardiovasculares mayores, ¿es eficaz realizar angioplastia y colocar endoprótesis en las estenosis ateroscleróticas de la arteria renal?

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al., for the CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014;370:13-22.

Análisis crítico: **Vicente Barrio-Lucía**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

NefroPlus 2014;6(1):33-6

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jan.12446

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico con mediana de seguimiento de 43 meses (rango intercuartil 31 a 55).

■ Asignación

- Aleatoria en proporción 1:1 con un sistema interactivo de reconocimiento de voz y con un diseño de bloques permutados a tratamiento médico exclusivo o a tratamiento médico más intervencionismo endovascular.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado. Únicamente la adjudicación de los eventos se realizó por un comité que desconocía el grupo asignado.

■ Ámbito

- Realizado en 109 centros de 9 países. Previamente a su inclusión en el ensayo, todos los centros fueron sometidos a un proceso externo de validación con respecto a su experiencia en angiografía intervencionista por un laboratorio central.

■ Pacientes

- **Criterios de inclusión:** pacientes con hipertensión arterial (HTA) definida por presión arterial sistólica (PAS) > 155 mmHg bajo tratamiento con 2 o más fármacos antihipertensivos y/o enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 definida por filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD < 60 ml/min/1,73 m² y estenosis de arteria renal por angiografía > 80 % o > 60 % junto con gradiente de presión sistólica > 20 mmHg. Todas las angiografías se analizaron de forma centralizada con un programa computarizado de análisis vascular cuantitativo validado.

Criterios de exclusión: estenosis de arteria renal por displasia fibromuscular, ERC de causa no vascular o con creatinina > 4 mg/dl, diámetro mayor renal < 7 cm o lesión no abordable con una única endoprótesis.

■ Intervenciones

Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibieron medicación antiagregante y medicación para control de cifras de PA, glucosa y niveles de lípidos plasmáticos de acuerdo con las guías clínicas en uso. En ausencia de contraindicaciones, se utilizó el bloqueante de receptores tipo 1 de angiotensina II candesartán asociado o no a hidroclorotiazida y la combinación de amlodipina y atorvastatina, con titulación de dosis para alcanzar los objetivos de control. Los pacientes recibieron la medicación de forma gratuita y el objetivo de PA fue < 140/90 mmHg en ausencia de comorbilidades y < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus (DM) o ERC.

Los pacientes asignados al grupo de intervencionismo intravascular fueron sometidos a angioplastia a juicio del investigador local y a la colocación de una endoprótesis vascular (PalmaZ[®]Genesis[®], de Cordis). Se utilizaron dispositivos aprobados para prevenir embolismo distal.

■ Variables de resultado

Variable principal

Evento cardiovascular o renal mayor definido por la variable compuesta mortalidad de causa cardiovascular o renal, ictus, infarto agudo de miocardio (IAM), hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC),

progresión de insuficiencia renal (definida por disminución > 30 % del FGe basal mantenido > 60 días y no atribuible a otras causas) o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo (TRS).

Variables secundarias

Componentes individuales de la variable principal compuesta y mortalidad global.

■ **Tamaño muestral**



Se estimó en 1080 pacientes para detectar una diferencia del 25 % (razón instantánea de riesgos 0,75) a 2 años en la variable principal compuesta entre los tratamientos con una potencia del 90 % y un error de tipo I bilateral del 0,05 %. Como la tasa de reclutamiento fue más lenta de lo anticipado, el comité de seguridad y monitorización de datos recomendó cerrar el reclutamiento el 30/01/2010 (con 947 pacientes incluidos) y alargar el período de seguimiento hasta el 28/09/2012 para preservar la potencia estadística.

■ **Estadística**

Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. Las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar y se comparan con el test de Student. Las variables categóricas se expresan como proporciones y se comparan con los test de χ^2 o test exacto de Fisher. El tiempo hasta el evento (incluyendo la variable principal) se expresa con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, que se comparan

con el test de *log-rank*. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar los riesgos relativos instantáneos y sus intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se realizaron análisis secundarios preespecificados que incluyeron test del efecto de la interacción entre la variable principal compuesta y el género, etnia, DM e isquemia renal (definida por estenosis > 60 % en las arterias renales). El efecto del tratamiento sobre la PAS se estimó con análisis de medidas repetidas.

■ **Ética y registro**

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00081731.

■ **Promoción y conflicto de intereses**

Financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute of the NHI de EE. UU. La medicación del ensayo fue donada por AstraZeneca y Pfizer. Los dispositivos para prevenir embolismo distal fueron donados por Cordis y se recibió ayuda financiera adicional por Cordis y Pfizer. Ninguno de los promotores tuvo ningún papel en el diseño del ensayo, la recolección de datos, su análisis o interpretación, ni en la decisión de publicar los resultados. Ocho de los autores reconocen haber recibido honorarios como consultores o ayudas financieras para investigación de varias compañías farmacéuticas, que en algún caso incluyen a las implicadas en la financiación del presente ensayo.

■ **RESULTADOS PRINCIPALES**

Entre mayo de 2005 y enero de 2010 se cribaron 5322 pacientes y se incluyeron 947 pacientes, aunque 16 de un centro se excluyeron, ya que el consentimiento informado se obtuvo después de haber iniciado el protocolo de estudio. Se aleatorizaron 459 pacientes al grupo de tratamiento médico más intervencionismo vascular (GI), de los cuales 434 (95 %) recibieron una endoprótesis arterial (con una reducción de la estenosis de 68 ± 11 % a 16 ± 11 %) y 472 al grupo de tratamiento médico (GM) en exclusiva; 19 pacientes de este grupo se cruzaron al grupo de intervencionismo vascular, aunque en 7 de ellos después de haber ocurrido un evento primario.

Evaluación basal de los grupos

No hubo diferencias en las características demográficas o clínicas entre los grupos; edad media: 69 años; 50 % varones; PAS: 150 ± 23 mmHg; FGe: 58 ± 22 ml/min/1,73 m²; ERC estadio 3: 50 %; porcentaje de estenosis: 67 %; isquemia global: 18 % y enfermedad bilateral en 20 %.

Variable principal y variables secundarias**Tabla.**

	GI (n = 459)	GM (n = 472)	Hazard ratio (IC 95 %)	p
Variable principal				
Mortalidad CV o renal, ictus, IAM, ICC, progresión de ERC o inicio de TRS (%)	161 (35,1)	169 (35,8)	0,94 (0,76-1,17)	0,58
Variables secundarias				
Mortalidad global	63 (13,7)	76 (16,1)	0,80 (0,58-1,12)	0,20
Mortalidad CV	41 (8,9)	45 (9,5)	0,89 (0,58-1,36)	0,60
Mortalidad renal	2 (0,4)	1 (0,2)	1,89 (0,17-20,85)	0,60
Ictus	16 (3,5)	23 (4,9)	0,68 (0,36-1,28)	0,23
IAM	40 (8,7)	37 (7,8)	1,09 (0,70-1,71)	0,70
ICC	39 (8,5)	39 (8,3)	1,00 (0,64-1,56)	0,99
Progresión ERC	77 (16,8)	89 (18,9)	0,86 (0,64-1,17)	0,34
Inicio TRS	16 (3,5)	8 (1,7)	1,98 (0,85-4,62)	0,11

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GI: tratamiento médico más intervencionismo vascular; GM: tratamiento médico en exclusiva; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TRS; terapia renal sustitutiva.

No se observaron diferencias del efecto del tratamiento en la variable principal con respecto a edad, sexo, raza, presencia o ausencia de isquemia global, DM, FGe, PAS basal y grado de estenosis de la arteria renal (< o > 80 %). En el momento de la inclusión, los pacientes tomaban una media de $2,1 \pm 1,6$ fármacos antihipertensivos, que aumentó hasta $3,4 \pm 1,4$ al finalizar el estudio, sin diferencias entre los grupos. La PAS bajó $15,6 \pm 25,8$ mmHg en el grupo de tratamiento médico exclusivo y $16,6 \pm 21,2$ mmHg en el grupo de intervencionismo endovascular. En el análisis longitudinal, esta diferencia alcanzó significación estadística ($-2,3$ mmHg, IC 95 % $-4,4$ a $-0,2$, $p = 0,03$) y se mantuvo durante todo el seguimiento.

Efectos secundarios

No se describen en la publicación los efectos adversos de las intervenciones, únicamente se señala que la complicación angiográfica más frecuente fue la disección arterial, que ocurrió en 11 pacientes (2,5 %).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La angioplastia y colocación de endoprótesis en la estenosis aterosclerótica de arterias renales no previene los eventos cardiovasculares mayores o la progresión de la enfermedad crónica renal comparado con el tratamiento médico integral en pacientes con HTA y/o ERC.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo clínico sin problemas metodológicos que demuestra que la angioplastia y colocación de endoprótesis de las estenosis ateroscleróticas de las arterias renales no mejora el pronóstico en términos de mortalidad global o de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad de causa cardiovascular o renal, ictus, IAM, ICC, progresión de ERC o inicio de TRS) comparado con el tratamiento médico integral en pacientes con HTA y/o FGe por MDRD < 60 ml/min/1,73 m². Los resultados son consistentes en todos los subgrupos analizados. Se observó un descenso leve (2 mmHg en PAS), estadísticamente significativo, en la presión arterial del grupo de intervencionismo endovascular, aunque esta diferencia no se tradujo en una reducción de eventos clínicos.

Los resultados del presente ensayo clínico confirman los hallazgos de 2 ensayos previos, ASTRAL¹ y STAR², que no mostraron mejoría de función renal en los pacientes sometidos a colocación de endoprótesis en estenosis de arterias renales. Cabe señalar, sin embargo, que estos resultados no serían extrapolables a otras poblaciones, como por ejemplo los pacientes con estenosis por displasia fibromuscular, en los que una simple angioplastia puede curar la hipertensión³.

Finalmente, hay que resaltar el abordaje obligado multifactorial del paciente aterosclerótico moderado/severo con HTA que precisa de al menos 2 fármacos para su control y/o con ERC (FGe < 60 ml/min/1,73 m²), como recomiendan las guías más recientes^{4,5}.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica

Subtema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Ensayo clínico. Estenosis de arterias renales. Angioplastia. Endoprótesis endovascular. Mortalidad cardiovascular. Mortalidad renal. Eventos cardiovasculares mayores. Progresión de enfermedad renal. Inicio de tratamiento renal sustitutivo.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.
2. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840-8.
3. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525-32.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.