

¿Existe mayor riesgo de muerte al suspender IECA o ARA-II en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?

Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med.* 2020;180:718-26.

Análisis crítico: Néstor Toapanta, Clara García-Carro, Ander Vergara Arana, María José Soler Romeo*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):41-44

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional, retrospectivo, que incluye a 3.909 pacientes que inician inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2018, y presentan reducción del filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m² durante el tratamiento, con un seguimiento hasta el 25 de enero de 2019. Se utilizó el método estadístico de puntuación de propensión emparejada (*propensity score matching*) que clasifica a los pacientes en función de si suspenden o no IECA/ARA-II en los 6 meses posteriores a la reducción del FGe < 30 ml/min.

■ Asignación

 Se utilizó el método de puntuación de propensión emparejada y se emparejó a un individuo que interrumpía el tratamiento con otro que no lo interrumpía, generando de esta forma estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados del sistema de atención médica integral de áreas rurales del centro y noreste de Pensilvania (EE. UU.).

■ Pacientes

 Esta cohorte incluye inicialmente a 162.645 individuos que recibieron IECA o ARA-II entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2018. Posteriormente se seleccionó a pacientes cuyo FGe fue < 30 ml/min/1,73 m², reduciéndose la cohorte a 10.810 individuos. De estos, se excluyó a 5.402 individuos que interrumpieron IECA/ARA-II antes de la reducción del FGe por debajo de 30 ml/min.

Se aplicó un periodo de ventana de 6 meses después de la reducción del FGe, con la fecha de inicio (T0) a partir del sexto mes de la reducción del FGe < 30 ml/min/1,73 m². Se excluyó a individuos que interrumpieron y reiniciaron IECA/ARA-II en los 6 meses del periodo de ventana (n = 233). Además, se excluyó a pacientes que interrumpieron-reiniciaron IECA/ARA-II en el periodo de ventana (n = 317), así como a 214 individuos cuyo T0 fue después del final del seguimiento. Otros de los criterios de exclusión fueron la ausencia de niveles de potasio (K), de medidas de presión arterial (PA) sistólica en el año anterior a la disminución del FGe (n = 303), tener menos de 18 años en el momento de la disminución del FGe (n = 3), muerte antes de T0 (n = 343) o ERC prevalente en T0 (105), y finalmente se incluyó a 3.909 pacientes.

■ Intervención

Se compara a los individuos que suspenden IECA/ARA-II en los 6 meses después de la reducción de FGe frente a los que no interrumpieron el tratamiento. La interrupción se definió como una interrupción de más de 60 días. Se permitió cambio entre IECA y ARA-II dentro de cada grupo.

■ Variables de resultado

El principal resultado fue la mortalidad durante los 5 años posteriores al T0. Los resultados secundarios incluyen presentar un evento cardiovascular mayor (definido como infarto agudo de miocardio, intervención coronario percutáneo, derivación coronaria después de T0) y enfermedad renal crónica terminal (inicio de diálisis o trasplante renal).

Se investigó la hiperpotasemia y el fracaso renal agudo (FRA) como resultados adicionales durante el seguimiento. La hiperpotasemia fue definida por K > 5,5 mEq/l.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

El diagnóstico de FRA se estableció según la clasificación internacional de enfermedades (CIE).

Covariables basales

Se definieron el nivel de K, la PA y el nivel de creatinina sérica como las medidas ambulatorias más recientes disponibles dentro del primer año antes de la disminución del FGe. Se utilizó el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) basado en los valores de creatinina.

Las comorbilidades (antecedentes de ictus, insuficiencia cardíaca, diabetes y enfermedad coronaria) fueron definidas en función del diagnóstico de la CIE.

Se comprobó el uso de medicación concomitante, como estatinas, antiagregantes plaquetarios o beta-bloqueantes en el momento de la reducción del FGe.

■ Estadística

Puntuación de propensión emparejada

Se utilizó el método de puntuación de propensión emparejada y se emparejó a un individuo que interrumpió el tratamiento con otro que no lo interrumpió. El balance entre los 2 grupos fue evaluado usando la media estandarizada entre las covariables con una diferencia de medias estandarizada absoluta por debajo de 0,1 que indica un balance exitoso.

Análisis estadístico

Se describieron las características basales del estudio por grupos de tratamiento antes y después del método de puntuación de propensión emparejada, usando

porcentajes para variables categóricas y media (desviación estándar) para las variables continuas. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia a los 5 años después del T0, estratificados por estrategias de tratamiento.

También se evaluó si la asociación entre interrumpir el uso de IECA/ARA-II con los diferentes eventos difiere según la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y antecedentes de ictus.

Se evaluó la posible modificación del efecto por la presencia de macroalbuminuria (> 300 mg/g) o proteinuria > 700 mg/g, o tira reactiva de proteínas en orina de ++ o más.

Además, se evaluó la asociación entre la interrupción del tratamiento con IECA/ARA-II después de una reducción del 40% o más del FGe en 1 año con mayor mortalidad, riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor y enfermedad renal crónica terminal.

■ Promoción

Los autores declararon haber recibido subvenciones de Merck. Las fuentes de financiación no tuvieron ningún papel en el diseño y realización del estudio; recopilación, manejo, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito, y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Población de estudio

La media de edad fue de $73,7 \pm 12,6$ años. El 61,6% fueron mujeres, 1.235 individuos interrumpieron el tratamiento en los 6 meses posteriores a un FGe < 30 ml/min/1,73 m², mientras que 2.674 no suspendieron el tratamiento.

Comparado con su equivalente, el individuo que suspendió la terapia fue en su mayoría de sexo masculino, tenía el FGe más bajo, los niveles de K más elevados, mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y mayor probabilidad de recibir antiagregantes plaquetarios en el momento de reducción del FGe. Estos individuos tenían menos probabilidad de tener diabetes y tomar estatinas y betabloqueantes.

Un total de 1.205 (98%) pacientes en el grupo que interrumpieron el tratamiento fueron emparejados exitosamente con controles, lo que generó un total de 2.410 individuos en puntuación de propensión emparejada.

Interrupción de IECA/ARA-II y mortalidad, evento cardiovascular mayor y enfermedad renal crónica terminal

El 35,1% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 29,4% de los que lo mantuvieron murieron en los 5 años posteriores a T0. La asociación entre la interrupción del tratamiento y un mayor riesgo de mortalidad se mantuvo después de ajustar las covariables en el método de puntuación de propensión emparejada (*hazard ratio* [HR]: 1,39; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,20-1,60).

El 40,0% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 34,0% de los que lo mantuvieron presentaron mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor dentro de los 5 años posteriores a T0. La asociación entre la interrupción del tratamiento y evento cardiovascular mayor permaneció en la puntuación de propensión emparejada (HR: 1,37; IC95%: 1,20-1,56).

El 7,0% de pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 6,6% de los que lo mantuvieron desarrollaron enfermedad renal crónica terminal en los 5 años posteriores a T0. En la puntuación de propensión emparejada, la interrupción del tratamiento no se asoció significativamente con el riesgo de enfermedad renal crónica terminal (HR: 1,19; IC95%: 0,86-1,65).

No se encontró ninguna modificación significativa del efecto de la asociación entre la interrupción del tratamiento y mortalidad o riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor según la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y antecedentes de ictus. Sin embargo, la presencia de diabetes modificó la asociación entre la interrupción del tratamiento y la enfermedad renal crónica terminal (se estimó que la HR era 1,56 para aquellos con diabetes basal y 0,61 para aquellos sin diabetes basal; $p = 0,01$).

No se encontró ninguna modificación significativa del efecto de la asociación entre la interrupción del tratamiento y mortalidad, riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor y enfermedad renal crónica terminal por la presencia de macroalbuminuria.

Resultados adicionales

El 15,6% de pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 22,3% de los que lo mantuvieron experimentaron hiperpotasemia. En la puntuación de propensión emparejada, la interrupción del tratamiento se asoció con un menor riesgo de hiperpotasemia (HR: 0,65; IC95%: 0,54-0,79).

La proporción de personas que desarrollaron FRA fue ligeramente menor entre las personas que interrumpieron el tratamiento (27,8%) comparado con las que lo mantuvieron (30,1%); el riesgo de FRA no fue significativamente diferente después de tener en cuenta las covariables en la puntuación de propensión emparejada (HR: 0,92; IC95%: 0,79-1,07).

Interrupción de IECA/ARA-II después de una reducción del FGe del 40% o más

De 4.251 pacientes con reducción del FGe del 40% o más (durante 1 año) que recibían IECA/ARA-II, el 28,0% interrumpieron el tratamiento en los 6 meses posteriores a la reducción del FGe y el 72,0% lo mantuvieron. El 32,6% de los que lo interrumpieron murieron, en comparación con el 20,5% de los que mantuvieron el tratamiento.

Hallazgos similares se encontraron con el riesgo de evento cardiovascular mayor a los 5 años, que alcanzó el 37,7% en los que interrumpieron el tratamiento y el 25,4% en los que lo mantuvieron.

El 4,0% de los que interrumpieron la terapia desarrollaron enfermedad renal crónica, mientras que en los que la mantuvieron fue del 2,1%.

En la puntuación de propensión emparejada, la interrupción del tratamiento se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR: 1,53; IC95%: 1,31-1,79) y evento cardiovascular mayor (HR: 1,40; IC95%: 1,22-1,62), pero no de enfermedad renal crónica (HR: 1,50; IC95%: 0,91-2,47).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se encontró un mayor riesgo de mortalidad y mayor evento cardiovascular asociado con la interrupción del tratamiento con IECA/ARA-II después de una reducción del FGe < 30 ml/min/1,73 m², pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad renal crónica. Estos hallazgos sugieren que continuar la terapia en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada puede proporcionar beneficios cardiovasculares y de supervivencia sin excesivo riesgo de enfermedad renal crónica terminal.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los IECA o ARA-II son los principales fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedad renal crónica con albuminuria, insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y en la enfermedad coronaria; sin embargo, el principal beneficio de IECA o ARA-II debe sopesarse frente a potenciales riesgos que incluyen la reducción del FGe, el daño renal agudo y la hiperpotasemia, si bien el riesgo de estos eventos son relevantes en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (FGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* o KDIGO sugieren interrumpir el uso de IECA o ARA-II en aquellos pacientes en que empeore el FG $> 30\%$ respecto al basal y en pacientes que tienen enfermedades intercurrentes graves, ya que aumenta el riesgo de FRA, pero también hacen hincapié en no interrumpir rutinariamente en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m² ya que siguen siendo nefroprotectores.

Este estudio destaca que la interrupción del tratamiento con IECA o ARA-II tras la reducción del FGe se asoció con un mayor riesgo de muerte y evento cardiovascular mayor, pero sin diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de enfermedad renal crónica. La interrupción del tratamiento se asoció con un menor riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, no parece superar los posibles beneficios cardiovasculares y de supervivencia de continuar la terapia.

Aunque es un estudio observacional retrospectivo, el método estadístico de puntuación de propensión emparejada, que empareja a un individuo que interrumpe el tratamiento con otro que no lo interrumpe, minimiza los factores de confusión, brindando estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de fármacos IECA o ARA-II se asocia con beneficios cardiovasculares en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m², sin mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica avanzada

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Enfermedad renal crónica avanzada. Mortalidad cardiovascular. Hiperpotasemia. Albuminuria. Proteinuria. Hipertensión arterial. Método de puntuación de propensión emparejada

NIVEL DE EVIDENCIA: muy bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: D

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>).

Conflicto de intereses

Los Dres. Néstor Toapanta, Clara García-Carro y Ander Vergara declaran que no tienen conflictos de interés. La Dra. María José Soler declara que ha recibido aportaciones de Mundipharma, Fresenius, Bayer, NovoNordisk, Janssen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca y Esteve en concepto de consultoría o presentaciones, no relacionadas con la realización del trabajo, así como una beca para la realización del trabajo del Instituto de Salud Carlos III en forma de recursos no financieros.