

¿Cuál es el mejor tratamiento de la nefropatía isquémica de origen arterioscleroso: la revascularización endovascular o el tratamiento médico conservador?

The Astral Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.

Análisis crítico: **A. Rodríguez Jornet**
Servicio de Nefrología. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell

NefroPlus 2010;3(1):57-60

■ Diseño y seguimiento

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de asignación no ciega. Los hospitales estaban conectados a una oficina central de aleatorización.

■ Intervención

Los pacientes eran asignados a revascularización endovascular (angioplastia sola o con colocación de *stent*) o a tratamiento médico conservador consistente en la administración de estatinas, antiagregantes plaquetarios y antihipertensivos necesarios para conseguir un buen control de su hipertensión (este tratamiento también era añadido a los pacientes del grupo revascularización).

■ Enmascaramiento

La oficina central de aleatorización procedía a la asignación de pacientes a un tratamiento u otro en razón 1:1, según el nivel de creatinina, filtrado glomerular (Cockcroft-Gault), gravedad de la estenosis de la arteria renal, tamaño renal ecográfico y nivel de progresión de la insuficiencia renal durante el último año. El seguimiento fue diseñado para 5 años con evaluación anual de resultados.

■ Población en estudio

Pacientes con estenosis de arteria renal significativa demostrada mediante angiografía, angiotomografía computarizada, angiorresonancia magnética o ecografía Doppler.

Se excluyó a los pacientes considerados, según sus propios médicos, con criterio clínico de urgencia de revascularización (hipertensión refractaria, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia renal progresiva).

Se excluyó también a los pacientes con revascularización previa y a aquellos con estenosis de arteria renal de origen no arterioscleroso.

■ Variables analizadas

Principal

Cambios en la función renal según la pendiente de la recíproca de la creatinina sérica, los niveles de creatinina plasmática y el filtrado glomerular (Cockcroft-Gault).

Secundarias

1) control de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica; 2) tiempo hasta la primera complicación nefrológica (se contemplan el fallo renal agudo, la necesidad de diálisis [ya sea por enfermedad crónica terminal o fallo renal agudo], el trasplante renal, la nefrectomía, la oclusión de arteria renal, y la muerte por insuficiencia renal); 3) tiempo hasta la primera complicación cardiovascular (se contemplan el infarto de miocardio, la hospitalización por angina o por insuficiencia cardíaca, la exploración coronaria, el procedimiento arterial endovascular o quirúrgico, el ictus y la muerte por causa cardiovascular); 4) mortalidad (se contemplan las causas cardiovasculares, nefrológicas, infecciones, cáncer y otras, incluidas las desconocidas).

■ Ética y Registro

Todos los pacientes participantes firmaron el consentimiento informado.

Ensayo inscrito en Current Controlled Trials number, ISRCTN59586944.

■ Estadística

El ensayo fue designado para conseguir una reducción del 20% en la caída de los niveles de creatinina. El número mínimo de pacientes que debían reclutarse era de 750.

El análisis fue realizado por intención de tratamiento.

Promoción

Investigadores del grupo ASTRAL (*Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions*). No se manifiestan conflictos de intereses. Participan en el estudio nefrólogos,

radiólogos, etc. Se citan los hospitales donde se llevó a cabo el estudio. No se manifiesta si los autores trabajaban, además, para la industria farmacológica o en la de material radiológico endovascular.

RESULTADOS PRINCIPALES**Datos basales a la inclusión**

La distribución por grupos en relación con la edad, el sexo, antecedentes de tabaquismo, comorbilidad (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular previo, necesidad de diálisis previa), función renal (creatinina plasmática, filtrado glomerular según fórmula de Cockcroft-Gault, proteinuria), PA sistólica y diastólica, colesterolemia, grado de estenosis de la arteria renal, tamaño renal ecográfico, y tratamiento previo con antihipertensivos, estatinas, antiagregantes y warfarina, fue similar en ambos grupos. Tan sólo significar que el grupo tratado conservadoramente consumía más antagonistas del calcio (68 frente al 61%; $p = 0,05$) y el grupo con revascularización había sido tratado con más agentes bloqueantes del sistema renina-angiotensina (SRA) (47 frente al 38%; $p = 0,02$).

Pacientes

En 7 años (de septiembre de 2000 a octubre de 2007) se reclutaron un total de 806 pacientes, 403 en cada grupo, en 53 hospitales de Inglaterra, 3 de Australia y uno de Nueva Zelanda.

El 59% de ellos tenía una estenosis de la arteria renal superior al 70% de la luz, o un empeoramiento clínico de la función renal (el 60% presentaba valores de creatinina plasmática superiores a 150 $\mu\text{mol/l}$ o a 1,7 mg/dl), o ambas.

El seguimiento medio de los pacientes fue de 33,6 meses, y se perdieron 38 (5%).

Intervenciones

Grupo revascularización: se intentó en 335 de los 403 (83%) y fue aparentemente efectiva en 317 de los 335 casos (95%). Al 95% de éstos se les colocó una *stent*. El tiempo medio desde el diagnóstico a la revascularización fue de 32 días (de 0 a 520).

Grupo conservador: 24 pacientes (6%) pasaron al grupo de revascularización después de un seguimiento

medio de 615 días (de 7 a 1992). El número-promedio de antihipertensivos administrado al año de seguimiento era de 2,97, mientras que en el grupo revascularización era de 2,77.

VARIABLES DEL ESTUDIO**Variable principal****Función renal**

La proporción de pacientes con distintos grados de mejora o empeoramiento de la función renal fue similar a los 12 meses de seguimiento. No hubo diferencias significativas entre los 317 pacientes tratados eficazmente mediante revascularización y los 379 tratados médicamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos durante el período de estudio de 5 años. El deterioro de la función renal expresado según los valores de creatinina plasmática fue de 0,02 mg/dl inferior en el grupo revascularización ($p = 0,64$) y algo mejor si era reflejada según el recíproco de la creatinina ($p = 0,06$).

Tampoco hubo diferencias significativas entre los subgrupos de pacientes con afectación estenótica más grave (103 pacientes con estenosis bilateral de más del 70% y 60 pacientes con estenosis en una sola arteria renal de más del 70%).

Variables secundarias**Control de la PA**

En los dos subgrupos se registró una disminución de la PA sin diferencias significativas entre ellos. Durante los 5 años de seguimiento la PA sistólica fue un promedio de 1,6 mmHg menor en el grupo revascularización respecto al médico-conservador ($p = 0,06$). La PA diastólica también disminuyó en ambos grupos, con un descenso mayor en el grupo médico-conservador, de 0,61 mmHg/año ($p = 0,03$).

Complicaciones renales

El tiempo de presentación de complicaciones renales no difirió en ambos grupos, siendo de 73 complicaciones en 57 pacientes del grupo revascularización y de 80 complicaciones en 58 pacientes del grupo médico-conservador ($p = 0,97$). La insuficiencia renal crónica terminal se pre-

sentó de manera idéntica en ambos grupos (8% de los pacientes).

Complicaciones cardiovasculares

Fueron similares en ambos grupos: 238 complicaciones en 141 pacientes del grupo revascularización y 244 en 145 pacientes del grupo conservador ($p = 0,96$).

Mortalidad

Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos: 103 fallecimientos en el grupo revascularización y 106 en el grupo médico-conservador.

Seguridad. Complicaciones del procedimiento (revascularización)

Se presentaron 38 complicaciones durante las primeras 24 horas posrevascularización, en 31 de 359 revascularizaciones (9%), incluido un paciente de los 24 del grupo conservador que pasó a revascularización. Se consideraron graves en ese período de tiempo 19 complicaciones en 17 pacientes; también se consideraron graves otras 12 complicaciones presentadas entre las 24 horas y un mes después del procedimiento. En total, 31 complicaciones graves en 23 pacientes, en las que se incluyen 5 embolias renales, 4 oclusiones de arteria renal, 4 perforaciones de arteria renal, un aneurisma de arteria femoral, 3 enfermedades ateroembólicas que obligaron a amputación de dedos o extremidad, un edema pulmonar y un infarto de miocardio. Además, hay que sumar las complicaciones graves acontecidas durante el mes siguiente a la revascularización, que fueron 12 en 11 pacientes (2 muertes por causa cardíaca, 4 hematomas o hemorragias en la ingle que requirieron hospitalización, 5 episodios de insuficiencia renal aguda significativa, y una oclusión de arteria renal).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con nefropatía isquémica la revascularización endovascular añadida al tratamiento médico no ofrece mejor pronóstico que el tratamiento médico aislado, ni en la evolución de la función renal ni en el control de la PA. Tampoco se asocia con un descenso de las complicaciones cardiovasculares, ni con una menor mortalidad global. Además, la revascularización es un tratamiento no exento de posibles complicaciones graves.

CLASIFICACIÓN

Palabras clave: Nefropatía isquémica. Hipertensión vascularrenal. Revascularización endovascular. Tratamiento conservador. Mejoría del pronóstico.

Clase de recomendación: II b.

Nivel de evidencia: B.

COMENTARIOS DEL REVISOR

El diagnóstico de la enfermedad renovascular arteriosclerosa se incrementa con la edad: en EE.UU. un 5% de la población mayor de 66 años puede tenerla. En los 6 meses siguientes a su diagnóstico un 13,4% de los pacientes son revascularizados, aunque el continuo aumento de este tratamiento parece haberse frenado de 1999 a 2004, debido probablemente a que no se ha demostrado aún, con alto grado de evidencia, que la revascularización renal en la arteriosclerosis sea mejor que el tratamiento médico conservador.

La mejora del flujo arterial que suele obtenerse tras una angioplastia renal no siempre se acompaña de una disminución en la morbimortalidad cardiovascular del paciente. No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen en igualdad de condiciones a pacientes con estenosis hemodinámicamente significativa, mínimo del 70% de la luz de ambas arterias renales, o de una arteria renal en monorrenos, en presencia de insuficiencia renal (verdadera nefropatía isquémica). Tampoco existen ensayos aleatorizados en pacientes con 2 riñones con una única estenosis significativa de la arteria renal.

Existe consenso en acordar tres circunstancias en las que la revascularización estaría indicada en estenosis >70%: 1) edema pulmonar recurrente no cardiogénico; 2) insuficiencia renal progresiva en pocos meses, y 3) hipertensión arterial refractaria. Estas recomendaciones están basadas en la práctica clínica, y su incumplimiento no se considera ético, a pesar de basarse en bajos niveles de evidencia.

Los autores del estudio ASTRAL consiguen dos poblaciones homogéneas equiparables de 403 pacientes en cada grupo. Sin embargo, sólo el 59% de los pacientes tenía estenosis >70% de la luz. Tampoco tenían todos insuficiencia renal, aunque en el 60% los valores de creatinina plasmática eran superiores a 1,7 mg/dl. A partir de los datos aportados, es probable que un porcentaje no pequeño de los pacientes pudiese tener como diagnóstico de su proceso una nefroangiosclerosis y no una nefropatía isquémica. Otro porcentaje podría estar afectado de hipertensión arterial vascularrenal sin nefropatía asociada. No obstante, debe destacarse que los autores estudian a un subgrupo de 103 enfermos con afectación bilateral de más del 70% y 60 enfermos monorrenos con estenosis superior al 70% y tampoco encuentran diferencias significativas entre ambos subgrupos.

Otro punto débil del ensayo serían las posibles diferencias en los criterios de cada hospital participante para reclutar a los pacientes. Aunque es un factor de desviación éticamente justificado, puede impedir la entrada de enfermos a los que se considera que deben ser tratados mediante revascularización como mejor opción terapéutica. Pacientes de obligada revascularización (edema pulmonar recidivante, etc.) no han sido incluidos en el estudio.

A éstos hay que añadir 24 pacientes, 6% del grupo conservador, que pasan al grupo de revascularización por considerarse mejor opción terapéutica, tras un seguimiento promedio de 601 días (7-1.992). Todo ello puede alterar la homogeneidad de las poblaciones en estudio.

Hubo también una gran dispersión en el momento de la revascularización, pues se hizo entre 0 y 520 días tras el diagnóstico, aunque el promedio era de 32 días. Podría considerarse que algunos casos fueron revascularizados tardíamente.

Comparando este estudio con otros previos aleatorizados, se aprecia un empeoramiento de la función renal más lento en la población del grupo conservador del estudio ASTRAL, lo que invita a pensar que la selección no tenía especial gravedad en su nefropatía isquémica. Por tanto, era población que estaba aún a tiempo de ser tratada conservadoramente. No obstante, este estudio abarca un subgrupo de pacientes con afectación severa bilateral o unilateral en monorrenos cuyos resultados son equiparables a los globales del estudio, aunque estadísticamente

son una escasa representación de una población no predefinida en la asignación.

En la actualidad existen estudios en marcha que parece que podrán responder a las preguntas pendientes.

CONCLUSIONES DEL REVISOR

El tratamiento de elección para la nefropatía isquémica arteriosclerosa es controvertido: la indicación de revascularización ha de seguir siendo sopesada individualmente. Este estudio apoya el concepto de que el tratamiento médico conservador puede ser tan eficaz como la revascularización, y además evita posibles y graves complicaciones. El estudio no incluyó a pacientes con indicación manifiesta de revascularización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FHM, Deinum J, Postma CT, et al., for The Dutch renal artery stenosis intervention cooperative study group. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000;342:1007-14.
2. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WPTM, Buskens E, Beek FJA, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med* 2009;150:840-8.
3. Kalra PA, Guo H, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, et al. Atherosclerotic renovascular disease in the United States. *Kidney Int* 2010;77:37-43.