

¿Cuál es el efecto de la antiagregación plaquetaria sobre la mortalidad, eventos cardiovasculares y sangrado en pacientes con enfermedad renal crónica?

Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:445-59.

Análisis crítico: **Borja Quiroga, Marian Goicoechea**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Aug.11694

■ Delimitación del tema en estudio

El objetivo del metanálisis fue estudiar los efectos beneficiosos y los riesgos de la antiagregación frente a placebo, tratamiento estándar o ausencia de tratamiento, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

■ Criterios de selección de los estudios

- **Tipos de estudios incluidos:** ensayos clínicos comparando el uso de antiagregantes frente a placebo, tratamiento estándar o ausencia de tratamiento en pacientes con ERC.
- **Variables de resultado:** infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), revascularización coronaria, muerte y sangrado (mayor o menor), durante el seguimiento. Las variables secundarias fueron la progresión a enfermedad renal terminal, las hospitalizaciones, retirada del tratamiento o necesidad de revascularización coronaria.
- **Estudios excluidos:** pediátricos y seguimiento menor de dos meses.

■ Fuentes de datos

EMBASE desde 1980 hasta noviembre de 2011, Cochrane Central Register para ensayos controlados hasta el número 4 del año 2011 y el registro especializado de Cochrane Renal Group's hasta noviembre de 2011, sin restricción de idioma.

■ Extracción de datos

Dos o más autores independientes evaluaron el título y resúmenes resultantes de la búsqueda, y el texto completo de los artículos que cumplieron los criterios de inclusión en el metanálisis. Además de las variables resultado, se recogieron datos demográficos, intervenciones y tratamientos.

■ Evaluación de la calidad

Se realizó por parte de los autores según los grados de recomendación de las guías actuales¹.

■ Tratamiento de los resultados

Se calcularon los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) mediante modelos binarios de efecto aleatorio para metanálisis². Se realizaron análisis de sensibilidad para comprobar la robustez de los resultados. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas Cochran Q e I². Cuando fue posible por el número de estudios, se realizaron análisis por subgrupos (tipo de fármacos antiagregantes o estadio de enfermedad renal) si había indicios de heterogeneidad entre los estudios. Se realizaron gráficos de embudo con el logaritmo de RR y su desviación estándar para evaluar el sesgo que producen los estudios pequeños. El sesgo de publicación se evaluó con el test de regresión de Egger. Finalmente, se realizaron subanálisis excluyendo los estudios con seguimiento menor de 12 meses y los informes internos de las compañías farmacéuticas. Para el análisis estadístico se utilizaron SAS, versión 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina), WinBugs, version 1.4.3 (Imperial College and Medical Research Council, Cambridge, United Kingdom) y Comprehensive Metaanalysis, versión 2 (Biostat, Englewood, New Jersey).

■ Financiación y conflictos de interés

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero específico para el desarrollo de este trabajo. Sin embargo, el autor principal recibe una beca de la fundación Amgen Dompé Consorzio Mario Negri. Algunos autores presentan conflictos de interés, aunque no directamente relacionados con este trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características de los ensayos

De los 1450 ensayos clínicos controlados (ECC) iniciales, 40 se incluyeron en el metanálisis (21.670 pacientes). Se dividió los ECC en dos tipos: a) grupo A: 9 ECC con 9969 pacientes que habían tenido síndrome coronario agudo o que estén pendientes de una revascularización programada. En todos se habían usado antiagregantes (inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o clopidogrel), con un seguimiento medio de 12 meses; b) grupo B: 31 ECC (11701 pacientes) con cardiopatía estable o sin cardiopatía, que habían recibido tratamiento con aspirina, dipiridamol, aspirina y dipiridamol o clopidogrel/ticlopidina, con un seguimiento medio de 12 meses.

Grupo A: Ensayos clínicos controlados de pacientes con síndrome coronario agudo o que requieren revascularización coronaria

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

Dentro de este grupo de pacientes, aparte del análisis global (tabla 1), en el que no se demuestra beneficio de la terapia sobre el infarto agudo de miocardio ni ACV, se llevan a cabo algunos subanálisis. Seleccionando solo los 6 ECC que incluyeron inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa, no se encontraron diferencias en cuanto al RR de infarto de miocardio. Tampoco al seleccionar solo aquellos ECC (4) con seguimiento de un año.

Mortalidad global y cardiovascular

Aparte del análisis global (tabla 1), que no demuestra mejoría de la supervivencia en los pacientes tratados con antiagregantes, se analizaron solo los 6 ECC que incluían inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa y tampoco se encontraron diferencias en el RR de mortalidad global (no hay datos de mortalidad cardiovascular). Los resultados tampoco se modificaron al seleccionar aquellos ECC con seguimiento de un año.

Sangrado mayor y menor

A pesar de la heterogeneidad de los resultados, se demuestra un aumento del 40 % en hemorragias mayores y del 47 % en hemorragias menores en los pacientes tratados con antiagregantes. Excluyendo los 2 ECC que usaron clopidogrel como tratamiento, los resultados se mantienen similares. Seleccionando los 5 ECC con seguimiento de al menos un año, se mantiene el riesgo elevado de sangrado en pacientes tratados con antiagregantes.

Grupo B: Ensayos clínicos controlados de pacientes en riesgo o con cardiopatía estable

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

El análisis global muestra una reducción de un 34 % en el riesgo de infarto de miocardio, pero no en el riesgo de ACV. Al seleccionar los 6 ECC con seguimiento superior a un año, las tasas de RR no se modificaron, manteniendo el efecto protector de la terapia antiagregante en el infarto agudo de miocardio y la ausencia de efecto sobre ACV.

Mortalidad global y cardiovascular

La terapia antiagregante no demuestra efectos beneficiosos sobre la mortalidad cardiovascular y global en este grupo de pacientes. Al seleccionar los 5 ECC que usan aspirina, el riesgo de muerte no aumenta; sin embargo, los 7 ECC que incluyen tratamiento con tienopiridinas (clopidogrel/ticlopidina) demuestran incremento de la mortalidad (RR 1,47, IC 1,02-2,12). Los RR no varían al seleccionar los ECC con seguimiento de al menos un año.

Sangrado mayor y menor

La terapia antiagregante incrementa el riesgo de sangrado menor en un 70 %, no así el riesgo de sangrado mayor. Al seleccionar los 10 ECC con seguimiento de al menos un año, se encuentra un riesgo aumentado de sangrado mayor de un 55 % (RR 1,55, IC 1,07-2,26).

Tabla 1. Resultados globales del metanálisis

	Grupo A: 9 ECC		Grupo B: 31 ECC	
	RR	IC	RR	IC
Infarto de miocardio	0,89	0,76-1,05	0,66	0,51-0,87
ACV	0,51 ^a	0,09-2,77	0,66	0,16-2,78
Mortalidad				
- Global	0,89	0,75-1,05	0,87	0,61-1,24
- CV	0,96	0,79-1,16	0,91	0,60-1,36
Sangrado importante	1,40 ^b	1,07-1,86	1,29	0,69-2,42
Sangrado leve	1,47 ^c	1,25-1,72	1,70	1,44-2,02
Otros resultados				
- Necesidad de revascularización coronaria	0,93	0,84-1,04	—	—
- Progresión a ERT	—	—	—	—
- Hospitalizaciones	—	—	—	—
- Retirada del tratamiento	—	—	—	—

ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; ECC: ensayos clínicos controlados; ERT: enfermedad renal terminal; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

^aSolo se incluyó un ECC en el análisis. ^bHeterogeneidad: $\chi^2 = 13,7$, $p = 0,09$, $I^2 = 42$ %. ^cHeterogeneidad: $\chi^2 = 25,5$, $p = 0,001$, $I^2 = 69$ %.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La evidencia de la eficacia del tratamiento antiagregante sobre prevención primaria o secundaria en pacientes con ERC es de baja calidad. Los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa o clopidogrel asociados a tratamiento convencional no tienen efecto beneficioso sobre mortalidad, infarto de miocardio o revascularización coronaria, e incrementan el riesgo de hemorragia mayor en un 40 % y de hemorragia menor en un 47 % en pacientes con síndrome coronario agudo o aquellos pendientes de revascularización. En pacientes con ERC en prevención primaria o secundaria (pero enfermedad cardiovascular estable), la antiagregación reduce el riesgo de infarto de miocardio en un 34 %, pero los resultados no muestran beneficio sobre ACV y mortalidad, y aumentan el riesgo de hemorragia menor.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En su análisis, Palmer et al. incluyen ensayos que comparan tratamiento antiagregante plaquetario con placebo, tratamiento estándar y no tratamiento en adultos con enfermedad renal crónica. Es el primer metanálisis publicado en pacientes con ERC después del pequeño subanálisis en pacientes en hemodiálisis incluido en el publicado por el grupo de Antithrombotic Trialist's Collaboration³. Los resultados no son concluyentes y el único efecto beneficioso se demuestra en pacientes con ERC de alto riesgo cardiovascular o cardiopatía estable sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio, pero a expensas de un mayor riesgo de hemorragia.

El metanálisis presenta bastantes limitaciones, algunas ya referidas por los mismos autores:

- 1) Todos los ensayos clínicos incluidos son análisis *post-hoc* de grandes estudios cardiológicos en el grupo A o de estudios nefrológicos en el grupo B cuyo objetivo primario es la progresión de la ERC, la trombosis del acceso vascular o la supervivencia del injerto renal. Por lo tanto, no existen ensayos clínicos diseñados con el objetivo de analizar la eficacia del uso de antiagregación plaquetaria en la prevención primaria o secundaria del riesgo cardiovascular en pacientes con ERC. Sin embargo, es conocido que los pacientes nefrológicos no se comportan igual que el resto de la población general. Así, tienen eventos cardiovasculares no ateroscleróticos, como insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita y arritmias, con mucha más frecuencia que la población sin ERC. Por este motivo, algunos ensayos clínicos (estudio AURORA o estudio 4D) han mostrado que fármacos tan beneficiosos en el riesgo cardiovascular como las estatinas no tienen tal efecto en pacientes con ERC⁴.
- 2) Cuando se analiza el grupo B, se mezclan ensayos clínicos de prevención primaria y otros de prevención secundaria, siendo el número de ensayos clínicos incluidos sobre prevención primaria muy pequeño.

- 3) En el grupo A se incluyen ensayos clínicos homogéneos con relación a la antiagregación administrada (inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o clopidogrel más aspirina). Sin embargo, en el grupo B, el uso de fármacos antiagregantes en los ensayos clínicos es muy heterogéneo (aspirina, dipiridamol, tienopiridinas o aspirina más dipiridamol), así como la dosis de los fármacos administrada.
- 4) El grado de enfermedad renal también es muy variable. Así, en el grupo A se analizan los datos de pacientes cardiológicos con filtrado glomerular (FG) menor de 60 ml/min/1,73 m² sin especificar creatinina ni FG. En el grupo B, los ensayos clínicos son nefrológicos e incluyen pacientes en diálisis, pacientes con diferentes grados de ERC y pacientes portadores de trasplante renal. Por lo tanto, no se puede analizar si el efecto antiagregante varía según el grado de ERC.
- 5) El tiempo de seguimiento en la mayoría de los ensayos es de 12 meses, siendo muy pocos los que cuentan con seguimiento mayor. Ese tiempo probablemente se queda corto para evaluar mortalidad, riesgo cardiovascular y efectos adversos. Así, se demuestra en el grupo B que, cuando solo se analizan los EEC con más de un año de seguimiento, aumenta el riesgo de hemorragia mayor en un 55 %.
- 6) Mientras que en la mayoría de los ensayos clínicos del grupo A se definen las hemorragias de forma homogénea, distinguiéndose entre mayores y menores e incluyendo la hemorragia cerebral como una hemorragia mayor, no ocurre lo mismo en los estudios del grupo B, donde las hemorragias no están bien definidas y la hemorragia cerebral no está incluida, por lo que el efecto de la antiagregación sobre las hemorragias mayores, aunque no es significativo en el análisis global, permanece incierto.
- 7) El único resultado beneficioso que se observa del uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes con ERC es en el grupo B y sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal y fatal. Si nos fijamos en los EEC incluidos en este análisis, la reducción del riesgo se debe en su mayor parte a la proporcionada por el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment), un 45 % de reducción⁵.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados vienen a corroborar que los datos de riesgo cardiovascular en población general no son extrapolables a pacientes con ERC y además, en el caso de antiagregantes plaquetarios, se añade un riesgo aumentado de hemorragias. Por lo tanto, en el momento actual no existen evidencias suficientes para utilizar antiagregación plaquetaria en la práctica clínica, ni en la prevención secundaria ni en la prevención primaria del riesgo cardiovascular en pacientes con ERC. Las limitaciones del metanálisis plantean muchos interrogantes que quedan sin resolver: ¿el riesgo es igual con todos los antiagregantes?, ¿el beneficio sería mayor en pacientes con ERC menos avanzada frente a pacientes en diálisis?, ¿el beneficio supera el riesgo en la prevención primaria de pacientes de alto riesgo?

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Antiagregación y prevención del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Antiagregación plaquetaria. Aspirina. Clopidogrel. Ticlopidina. Riesgo cardiovascular. Enfermedad renal crónica. Hemorragia. Prevención primaria y secundaria.

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(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. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
2. Stijnen T, Hamza TH, Ozdemir P. Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Stat Med* 2010;29:3046-67.
3. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.
5. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956-65.