

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1 - La Revascularización Mediante la Colocación de *Stent* Estabiliza la Función Renal y Mejora el Control de la Presión Arterial

Thomas Zeller

Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Head Physician, Department of Angiology, Herz-Zentrum Bad Krozingen, Bad Krozingen, Alemania

Otro trabajo de su autoría: Renal artery stenosis: epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. *J Interv Cardiol* 18(6):497-506.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06418001a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para Trabajos Distinguidos edición en papel.



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: www.siicsalud.com/des/des048/06418001.htm

Abstract

We studied 215 consecutive patients with atherosclerotic ostial renal artery stenosis (RAS) of $\geq 70\%$ diameter stenosis undergoing stent-supported angioplasty with 191 surviving patients available for 1 year follow-up examination. In 52% of the patients (99/191) mean serum creatinine concentration decreased significantly from 1.21 mg/dl (quartiles: 0.92; 1.60 mg/dl) at baseline to 1.10 mg/dl (quartiles: 0.88; 1.50 mg/dl) at 1 year ($p = 0.047$). Significant independent predictors of improved renal function were baseline serum creatinine (odds-ratio [95% confidence interval]: 2.58 [1.35 to 4.94], $p = 0.004$) and left ventricular function (OR 1.51 [1.04-2.21], $p = 0.032$). On average, mean arterial blood pressure decreased significantly from 102 ± 12 mm Hg (mean \pm SD) at baseline to 92 ± 10 mm Hg at 1 year ($p < 0.001$). Female gender, high baseline mean blood pressure and normal renal parenchymal thickness were independent predictors for decreased mean blood pressure. These results support to offer stent-supported angioplasty for atherosclerotic ostial RAS to a broader spectrum of patients than previously thought.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat048/06418001i.htm

Introducción

La estenosis de la arteria renal (EAR) es una enfermedad progresiva que compromete el origen del vaso y que se observa frecuentemente en la aterosclerosis.¹ Se cree que la hipoperfusión renal provoca hipertensión arterial de difícil control, fundamentalmente en los pacientes con hipertensión primaria preexistente e insuficiencia renal crónica debida a nefropatía isquémica o hipertensiva.² La angioplastia percutánea transluminal renal con colocación de *stent* es una opción terapéutica establecida que fue investigada en diversos trabajos.²⁻⁶ Sin embargo, el efecto de la revascularización percutánea del riñón sobre la conservación de la función del órgano y sobre el control de la presión arterial es, aún hoy, tema de debate.^{2,5,7,8}

El objetivo del estudio prospectivo publicado en la revista *Circulation* en 2003⁹ fue identificar las características que pudiesen predecir o evitar la mejoría en la función renal durante el seguimiento de un año en una gran cohorte de pacientes en quienes se implantó un *stent* por estenosis grave del *ostium* de la arteria.

Resumen

Estudiamos 215 pacientes consecutivos con estenosis aterosclerótica del *ostium* de la arteria renal (EAR), con un diámetro de dicha estenosis mayor o igual al 70%, sometidos a angioplastia con colocación de *stent*. Para la realización del análisis, 191 casos se hallaban con vida al año de efectuado el procedimiento. En el 52% de los pacientes (89/191) el valor medio de la concentración plasmática de creatinina descendió en forma significativa, desde 1.21 mg/dl (cuartiles: 0.92; 1.60 mg/dl) al inicio hasta 1.10 mg/dl (cuartiles: 0.88; 1.50 mg/dl) al año ($p = 0.047$). Los predictores independientes y significativos de mejoría de la función renal fueron el valor inicial de creatinina plasmática (odds ratio [OR] 2.58; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1.35-4.94; $p = 0.004$) y la función ventricular izquierda (1.51 [1.04-1.21]; $p = 0.032$). En promedio, la presión arterial media descendió significativamente desde 102 ± 12 mm Hg (media \pm desvío estándar [DE]) hasta 92 ± 10 mm Hg al año ($p < 0.001$). El sexo femenino, el valor inicial elevado de presión arterial y el grosor normal del parénquima renal fueron predictores independientes del descenso de la presión arterial. Estos resultados apoyan el ofrecimiento de la angioplastia con colocación de *stent* para la EAR originada en el *ostium* y de causa aterosclerótica a un espectro de pacientes más amplio de lo que se pensaba con anterioridad.

Resumen del estudio⁹

Este estudio prospectivo incluyó, durante un período de 5 años, 215 pacientes consecutivos con 277 estenosis del *ostium* de la arteria renal, en quienes se colocó un *stent* por lesiones ateroscleróticas localizadas dentro del primer centímetro del origen de la arteria. Antes del procedimiento, el diagnóstico de EAR por ecografía dúplex fue confirmado, en todos los casos, por un porcentaje del diámetro de dicha estenosis determinado por vía angiográfica de al menos el 70% según la estimación visual. Las indicaciones para la angioplastia con colocación de *stent* fueron la hipertensión arterial (grado I de la OMS o mayor, independientemente del tratamiento concomitante) y/o deterioro de la función renal (valor de creatinina plasmática [Crp] > 1.1 mg/dl en mujeres o > 1.2 mg/dl en hombres). Se excluyeron aquellos casos sometidos a hemodiálisis por más de un año y los que presentaban intervenciones realizadas con anterioridad por arterias con oclusión crónica. Para la colocación del *stent* se empleó la técnica con guía mediante catéter y se implantaron distintos tipos de *stents* aprobados con balones expandibles. En 50 pacientes (23%) se hallaron estenosis bilaterales que fueron tratadas simultáneamente.

El criterio de valoración del estudio fue la proporción de pacientes con descenso en las cifras de creatinina al año de

ingreso en la investigación (Crp al año < Crp inicial). Además de la concentración plasmática, se calculó la depuración de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft y Gault.¹⁰

Para la identificación de los predictores independientes del criterio de valoración, realizamos un análisis de regresión logística. Los parámetros ingresados al modelo analizado fueron la Crp inicial, la presión arterial media (PAM) inicial, edad, sexo, diámetro de la estenosis ($\geq 90\%$, índice de resistencia > 0.80 luego de la intervención, relación parénquima/pelvis > 1 en el riñón afectado, función del ventrículo izquierdo, enfermedad aterosclerótica simultánea, como coronariopatía, enfermedad arterial periférica oclusiva, patología cerebral oclusiva, estenosis bilateral, dislipidemia, obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus. Todas las pruebas realizadas fueron de dos vías. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Resultados

El procedimiento fue exitoso en los 215 pacientes. Seis de ellos (2.8%) presentaron efectos adversos graves relacionados con la intervención, como la progresión de la insuficiencia renal (de estadio preterminal a terminal secundaria a embolismo renal) o nefropatía inducida por contraste, en 4 casos. La tasa de mortalidad al año fue del 7.4%, ya que 16 pacientes fallecieron durante el período de seguimiento. En catorce casos las causas de dichos fallecimientos fueron trastornos cardíacos o cerebrales (el 86.5%) y en dos, procesos neoplásicos (el 13.5%). Ocho pacientes no pudieron contactarse con posterioridad, por lo cual el seguimiento pudo realizarse en 191 pacientes con 249 lesiones tratadas. Al año luego del ingreso al estudio, se puso de manifiesto la presencia de reestenosis en 28 de las 249 arterias renales (11%).

Mejoría en la función renal

La Crp media descendió significativamente, desde 1.21 mg/dl (cuartiles: 0.92; 1.60 mg/dl) al inicio, hasta 1.10 mg/dl (cuartiles: 0.88; 1.50 mg/dl) al año de seguimiento ($p = 0.047$, figura 1). En el 52% (99 de 191 pacientes) se logró reducción en la concentración de creatinina. Al año de seguimiento, el descenso promedio en la Crp fue de 0.02 mg/dl (cuartiles: -0.11 mg/dl; 0.23 mg/dl; $p = 0.011$). La depuración de creatinina se incrementó significativamente en 2.3 ± 15.1 ml/min ($p = 0.028$).

Se obtuvo el mismo resultado, es decir el descenso promedio en la Crp de 0.02 mg/dl (cuartiles: -0.10 mg/dl; 0.25 mg/dl; $p = 0.001$), cuando incluimos la última determinación de Crp disponible en aquellos casos que no pudieron contactarse durante el seguimiento o que fallecieron.

En los pacientes con mejoría en la función renal se observó un descenso promedio en la Crp de 0.22 mg/dl (cuartiles: 0.12; 0.39 mg/dl), mientras que en aquellos en quienes no observamos mejorías, hallamos un incremento promedio de 0.11 mg/dl (cuartiles: 0.05; 0.23 mg/dl).

Los pacientes con deterioro moderado de la función renal al inicio (definido según el valor de Crp > 1.5 mg/dl) ($n = 48$) presentaron un descenso promedio significativo en la Crp de 0.33 mg/dl (cuartiles: -0.01 mg/dl; 0.67 mg/dl; $p = 0.025$), mientras que aquellos con función renal normal o ligeramente deteriorada (Crp ≤ 1.5 mg/dl; $n = 143$) no presentaron cambios significativos en la Crp (promedio -0.01 mg/dl [cuartiles: -0.11 mg/dl; 0.14 mg/dl], $p = 0.80$). Esta diferencia entre los grupos fue significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.001$).

Se encontraron descensos similares en la Crp a los observados en la totalidad de la cohorte en aquellos pacientes que presentaban diabetes mellitus (0.05 mg/dl [-0.11; 0.30 mg/dl], $p = 0.063$), nefroesclerosis grave definida como el índice de resistencia intrarrenal > 0.8 (0.09 mg/dl [-0.09; 0.21 mg/dl], $p = 0.11$) y compromiso unilateral (0.01 mg/dl [-0.11; 0.21 mg/dl], $p = 0.047$). La Crp inicial ($p = 0.004$) y la función ventricular izquierda ($p = 0.032$) fueron predictores independientes y significativos para el descenso de la Crp al cabo de un año (figura 2).

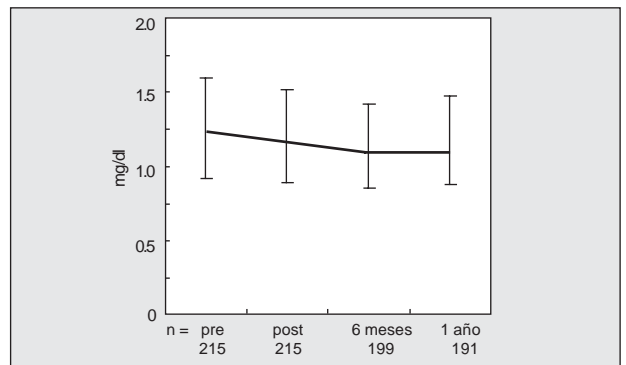


Figura 1. Curso en el tiempo de las concentraciones séricas de creatinina durante 12 meses de seguimiento. El gráfico muestra la mediana y los cuartiles. $n =$ número de pacientes; $p = 0.011$.

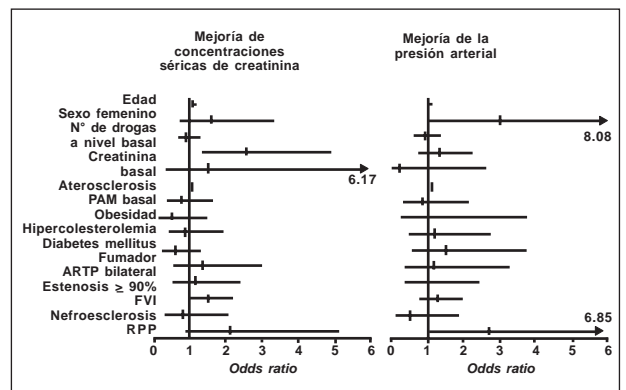


Figura 2. Factores predictivos de mejoría de las concentraciones séricas de creatinina (panel izquierdo) o de la presión arterial media (panel derecho) según el análisis de regresión logística multivariado. El gráfico muestra los odds ratios y sus intervalos de confianza del 95%. PAM = presión arterial media, FVI = función del ventrículo izquierdo, RPP = relación parénquima/pelvis. ARTP = angioplastia renal transluminal percutánea.

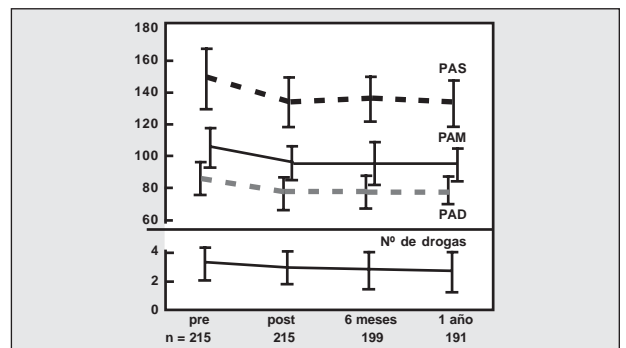


Figura 3. Curso en el tiempo de la presión arterial sistólica (PAS), media (PAM) y diastólica (PAD) y número de drogas durante 1 año. El gráfico muestra la media y el desvío estándar; $p < 0.0001$ para cada comparación antes y después de la intervención; $n =$ número de pacientes.

Mejoría en el control de la presión arterial

En la totalidad de la cohorte estudiada la presión arterial disminuyó de manera significativa inmediatamente después de la intervención y, en esencia, no presentó cambios durante el seguimiento (figura 3). De la misma forma, la necesidad de medicación antihipertensiva disminuyó significativamente (figura 3). Durante el año de seguimiento, la presión arterial media disminuyó en 133 de 175 pacientes (76%) de quienes se dispusieron registros evaluables de 24 horas. El sexo femenino ($p = 0.032$), la relación parénquima/pelvis > 1 ($p = 0.036$) y la presión arterial media al inicio ($p < 0.001$) fueron predictores significativos de disminuciones en la presión arterial media (figura 2). La diabetes mellitus y la nefroesclerosis grave no evitaron la mejoría en el control de la presión posterior a la colocación del *stent*.

Discusión con inclusión de publicaciones recientes

En nuestro trabajo sobre la angioplastia percutánea con colocación de *stent* para las estenosis graves del *ostium* de la arteria renal hallamos una mejoría sustancial de la función renal y del control de la presión arterial al año de haber realizado el procedimiento quirúrgico. Según las guías recientes de la *American Heart Association* (AHA), el enlentecimiento del descenso en la función renal es suficiente para sustentar el beneficio a partir de la angioplastia de la arteria renal.¹¹ Nosotros empleamos el descenso de la concentración plasmática de creatinina, un criterio más estricto. En consecuencia, los resultados aportan una estimación conservadora del beneficio real de la angioplastia de la arteria renal. El aumento en las cifras plasmáticas de creatinina y el deterioro de la función del ventrículo izquierdo fueron factores independientes de mejoría de la función renal, mientras que el sexo femenino, la conservación del espesor del parénquima del órgano y la presión arterial media al inicio predijeron las mejorías en el control de la presión. La diabetes mellitus y la nefrosclerosis no se asociaron con resultados peores o inferiores con respecto a estos parámetros. Más aun, la mejoría de la función renal no estuvo vinculada con el tratamiento del compromiso estenótico bilateral.

Diversos trabajos previos fracasaron en demostrar mejorías significativas de la función renal luego de angioplastia para casos de EAR. Tres ensayos aleatorizados pequeños (DRASTIC^{12,14}) que compararon la angiografía mediante balón simple de la EAR de origen aterosclerótico con el tratamiento médico no hallaron ventajas de la primera con respecto a la función renal. Además, la interpretación de DRASTIC presenta dificultades debido a la elevada proporción de entrecruzamientos (48%) y a la técnica quirúrgica anticuada. Es interesante mencionar que un reanálisis publicado recientemente sobre los datos de DRASTIC informó que el tratamiento de la estenosis bilateral de la arteria se relacionó significativamente con mejoría en la función renal.¹⁵

En la actualidad, la angioplastia con implante de *stent* reemplazó ampliamente la angioplastia con balón simple para la estenosis de la arteria renal debido a la superioridad de los resultados angiográficos observados a corto y largo plazo.¹⁶ Sin embargo, con el empleo de la angiografía con implante de *stent*, Blue y col.¹⁷ y White y col.¹⁸ no hallaron cambios significativos en la concentración sérica de creatinina. Esta discrepancia en los resultados con respecto a este trabajo podría ser consecuencia del pequeño tamaño de la muestra. Más aun, estudios previos incluyeron pacientes con estenosis de grado moderado (del 50% al 70% del diámetro), las cuales es poco probable que provoquen compromiso hemodinámico.^{12,13,17,26}

Con una muestra de tamaño adecuado, se halló que la mejoría en la función renal fue similar a la informada por Van de Vent y col.²², Iannone y col.²⁷ y Dorros y col.^{23,24} La elección de realizar angiografía con *stent* como modalidad terapéutica podría haber contribuido al resultado beneficioso detectado en este trabajo. Pudimos reducir las estenosis de las arterias a menos del 30% en todos los casos.

No obstante, 4 pacientes (2%) requirieron hemodiálisis crónica debido a complicaciones agudas. Por otro lado, se pudo evitar la inclusión en un programa de hemodiálisis crónica en 7 casos.

Como hallazgo principal y novedoso, demostramos que un espectro más amplio de pacientes de lo que se pensaba puede beneficiarse con la angiografía con implante de *stent*. En particular, la diabetes mellitus y la nefrosclerosis no se asociaron con resultados inferiores en relación con la mejoría en la función renal. A diferencia de nuestros resultados, Radermacher y col. no hallaron beneficios con la revascularización de la arteria renal en pacientes con nefrosclerosis grave.²⁵ Esta discrepancia podría explicarse por las diferentes modalidades terapéuticas implementadas. Mientras que nosotros colocamos *stents* en todos los pacientes, lo que aporta la mayor ganancia de lumen y la

Tabla 1. Características basales (antes de la intervención).

	Todos los pacientes* n = 215	Mejoría en la función renal después de 1 año n = 99	Ausencia de mejoría en la función renal después de 1 año n = 92	p
Edad (años)	67 ± 9	67 ± 8	66 ± 8	0.25
Mujeres (n)	80 (37%)	39 (39%)	34 (37%)	0.73
Hipertensión (n)	212 (99%)	98 (98%)	89 (96%)	0.36
Insuficiencia renal	111 (52%)	61 (62%)	32 (34%)	< 0.001
Diámetro de la estenosis basal # (%)	79 ± 12	79 ± 12	78 ± 11	0.14
Diámetro de la estenosis después del <i>stent</i> # (%)	8 ± 10	9 ± 11	8 ± 10	0.18
Aterosclerosis concomitante +	196 (91%)	92 (92%)	84 (90%)	0.68
Función ventricular izquierda disminuida	124 (58%)	60 (61%)	45 (49%)	0.06
Obesidad (n)	135 (63%)	58 (58%)	64 (69%)	0.12
Dislipidemia (n)	191 (89%)	85 (85%)	84 (90%)	0.27
Diabetes mellitus (n)	88 (41%)	40 (40%)	36 (39%)	0.86
Fumadores actuales y ex fumadores (n)	132 (61%)	57 (57%)	58 (62%)	0.45
Índice de resistencia IR > 0.8 (n)	62 (22%)	18 (18)	14 (15%)	0.59
Intervención bilateral (n)	50 (23%)	25 (25%)	19 (20%)	0.45
Riñón único funcional (n)	12 (6%)	9 (8%)	3 (3%)	0.14
Media de creatinina sérica (mg%)	1.51 ± 1.04	1.62 ± 1.04	1.19 ± 0.69	0.001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	145 ± 19	143 ± 18	147 ± 18	0.19
Presión arterial diastólica (mm Hg)	79 ± 11	79 ± 10	79 ± 12	0.85
Presión arterial media (mm Hg)	102 ± 12	102 ± 12	103 ± 12	0.64
Nº de drogas antihipertensivas (n)	3.0 ± 1.1	3.1 ± 1.2	2.9 ± 1.1	0.50

* Inclusión de 16 pacientes que fallecieron durante el seguimiento y de 8 pacientes que se perdieron durante el seguimiento. # Por angiografía computarizada cuantitativa, + enfermedad coronaria o cerebrovascular u oclusiva periférica concomitante. Valor de p para la comparación de los pacientes con mejoría de la función renal con aquellos sin mejoría de esta función al año.

tasa más baja de reestenosis,¹⁷⁻²⁴ Radermacher y col. realizaron angioplastia con balón simple en la mayoría de los pacientes incluidos en su investigación. En nuestro trabajo, el beneficio del procedimiento no se vinculó a la presencia de estenosis bilateral, según lo sugerido por la mayoría de los estudios previos.^{13,16,22-25,27} Este hallazgo es congruente con un estudio sobre la división de la función renal en pacientes tratados por estenosis unilateral de la arteria renal.²⁶ Este estudio mostró un incremento en la tasa total de filtración glomerular, la cual podría atribuirse a un incremento mayor en dicha tasa del riñón afectado pero con una disminución mínima en el riñón contralateral luego de la revascularización. Según lo sugerido por los modelos por regresión logística, resultó más probable que los pacientes con insuficiencia renal y con insuficiencia cardíaca congestiva mostrasen incrementos en la función renal. Se puede imaginar que el cambio en la estenosis de la arteria renal sea más efectivo si el compromiso hemodinámico es lo suficientemente grave como para haber provocado alteración de la función renal o si existe un componente prerrenal sistémico simultáneo. Gill-Leertouwer y col.¹⁹ hallaron función renal conservada con concentraciones séricas bajas de creatinina y con una tasa de filtración glomerular en los dos riñones al inicio como factores predictores de mejoría en la función renal en una cohorte de pacientes no seleccionados luego de la revascularización mediante *stent* de la estenosis de una arteria renal.

Mientras que los tres pequeños ensayos aleatorizados¹²⁻¹⁴ que compararon la angioplastia con balón simple para el tratamiento de la estenosis aterosclerótica de la arteria renal con la terapéutica médica no hallaron ventajas del primer procedimiento con respecto al control de la presión arterial, en la mayoría de los informes sobre la angioplastia con *stent* se

evidenció mejoría en el control de la presión.^{1,16-27} Es interesante señalar que un metaanálisis de estos tres ensayos¹⁻¹⁴ detectó una mejora significativa en la presión arterial sistólica y diastólica.²⁸ En este estudio, el análisis por regresión logística reveló que el sexo femenino, la presión arterial elevada y la ausencia de daño renal extenso son predictores de mejoría en el control de las cifras de presión luego de la angioplastia con implante de *stent*. Un trabajo más reciente identificó la concentración de la proteína natriurética cerebral (PNC) mayor de 80 pg/ml como predictora de mejoría en el control de la presión luego de la realización de este procedimiento para estenosis de origen aterosclerótico de al menos un 70% del diámetro.²⁹

La limitación principal de nuestro trabajo fue la falta de inclusión de un grupo control. En estudios anteriores se observó que el curso natural de la estenosis grave de la arteria renal se caracteriza por insuficiencia renal progresiva.⁴⁻⁸ Mientras que en este trabajo se pudo demostrar con claridad que este curso perjudicial puede ser evitado mediante la angioplastia con *stent*, la extensión de dicho beneficio de la estenosis de la arteria en comparación con el tratamiento conservador necesita analizarse mediante un ensayo aleatorizado.

En resumen, la angioplastia con implante de *stent* para la estenosis grave del ostium de la arteria renal mejora la función renal y el control de la presión arterial en un espectro más amplio de pacientes en comparación con lo que se suponía. En particular, la diabetes mellitus, la nefrosclerosis y el compromiso unilateral no excluyen la presencia de un resultado beneficioso luego de la angioplastia en casos de estenosis grave de la arteria renal. El mayor beneficio con respecto a dicha función se observa en aquellos pacientes cuya función se encuentra deteriorada con anterioridad o en quienes presentan disfunción simultánea del ventrículo izquierdo.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

Bibliografía

1. Missouris CG, Buckenham T, Cappuccio FP, et al. Renal artery stenosis: A common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 1994; 96:10-14.
2. Gross CM, Krämer J, Waigand J, Uhlich F, et al. Ostial renal artery stent placement for atherosclerotic renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Cath Cardiovasc Diagn* 1998; 45:1-8.
3. Jean WJ, Al-Bitar I, Zwick DL, et al. High incidence of renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Cath Cardiovasc Diagn* 1994; 32:8-10.
4. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993; 118:712-19.
5. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998; 53:735-42.
6. Tollefson DFJ, Emst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg* 1991; 14:327-31.
7. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: A 20-year clinical experience. *Am J Kidney Diseases* 1994; 4:622-29.
8. Textor SC. Pathophysiology of renal failure in renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:642-51.
9. Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Bestehorn HP, Cook-Bruns N, Schwarzwälder U, Neumann FJ. Predictors of improved renal function after primary stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003; 108:2244-2249.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41(33).
11. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *Circulation* 2002; 106:1572-1585(34).
12. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, 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.
13. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: A randomized trial. The EMMA-study group. *Hypertension* 1998; 31:823-29.
14. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomized comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* 1998; 12:329-335.
15. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Deinum J, Steyerberg EW, Habbema JD. Which patients with hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis benefit from immediate intervention? *J Hum Hypertens*. 2004; 18:91-96.
16. Van de Ven PJG, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:282-86.
17. Blum U, Krumme B, Flügel P, et al. Treatment of Ostial Renal-Artery Stenoses with Vascular Endoprotheses after Unsuccessful Balloon Angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 336:459-65.
18. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al. Renal artery stent placement: Utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 30:1445-50.
19. Gill-Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. Predictors for clinical success at one year following renal artery stent placement. *J Endovasc Ther* 2002; 9:495-502.
20. Taylor A, Sheppard D, MacLeod MJ, et al. Renal artery stent placement in renal artery stenosis: Technical and early clinical results. *Clin Radiology* 1997; 52:451-57.
21. Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RSC, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet* 1997; 349:1133-36.
22. Van de Ven PJG, Beutler JJ, Kaatee R, et al. Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. *Lancet* 1995; 346:672-74.
23. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. 4-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularisation as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 1998; 98:642-47.
24. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al., and Multicenter Registry Participants. Multicenter Palmaz Schatz Stent Renal Artery Revascularization Registry Report: 4-year follow-up of 1,058 successful patients. *Cath Cardiovasc Intervent* 2002; 55:182-88.
25. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 334:410-17.
26. La Batide-Alanore A, Azizi M, Froissart M, Raynaud A, Plouin PF. Split renal function outcome after renal angioplasty in patients with unilateral renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1235-1241.
27. Iannone LA, Underwood PL, Nath A, et al. Effect of primary balloon expandable renal artery stents on long-term patency, renal function, and blood pressure in hypertensive and renal insufficient patients with renal artery stenosis. *Cath Cardiovasc Diagn* 1996; 37:243-50.
28. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114:44-50.
29. Silva JA, Chan AW, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Reilly JP, Ramee SR. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation* 2005; 111:328-333.



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, otros datos del autor
y full text.

2 - El Losartán Disminuye los Gastos Generales de la Enfermedad Renal en su Etapa Terminal: Consecuencias Sanitarias del Estudio RENAAL para Latinoamérica



William C. Gerth

Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Senior Director, Outcomes Research, Worldwide Human Health Marketing, Whitehouse Station, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 7(5):518-28, 2004.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05310008a.htm

(*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.

El artículo amplio escrito por el autor para SIIC *En Internet*, se edita en: www.siicsalud.com/des/des042/05310008.htm

Abstract

Nephropathy associated with type 2 diabetes is one of the most common causes of end-stage renal disease (ESRD) in Latin America. The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) Study, a randomized, double-blind, multinational clinical trial, evaluated the renal protective effects of losartan 50-100 mg versus placebo on a background of conventional antihypertensive therapy (excluding angiotensin-I-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonists) for 1 513 patients with type 2 diabetes and nephropathy. Losartan reduced the incidence of doubling of serum creatinine by 25% (p = 0.006) and the onset of ESRD, defined as chronic dialysis or transplantation, by 29% (p = 0.002). Our objective in this study was to examine the effect of losartan on the burden associated with ESRD over 3.5 years in Latin America by extrapolating results of RENAAL, adjusted for baseline proteinuria, to our estimates of 440 000 patients with diagnosed type 2 diabetes and proteinuria in nine Latin American countries. We project that addition of losartan to the treatment regimen of these patients may yield a reduction of 36 238 cases of ESRD (95% CI, 17 027 to 55 447) and 56 218 fewer person-years with ESRD (95% CI, 29 784 to 82 534) over 3.5 years. We conclude that treatment with losartan can reduce the burden of ESRD in Latin America.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat042/05310008i.htm

Introducción

La incidencia de la diabetes mellitus se está incrementando drásticamente a nivel mundial y se calcula que su prevalencia en Latinoamérica aumentará al 38% en la primera década de este siglo, más que el aumento esperado para la población general (14%) en el mismo lapso de tiempo.^{1,2}

Los factores que coadyuvan al aumento de la prevalencia de la diabetes incluyen el envejecimiento de la población y el desarrollo urbanístico, que conllevan cambios en los hábitos dietarios, estilo de vida sedentario e incremento en las tasas de obesidad.^{2,3}

Con este aumento de la prevalencia se espera un incremento concomitante de las complicaciones asociadas a la diabetes. La nefropatía es la más seria y costosa de las complicaciones de la diabetes mellitus y la nefropatía diabética es la causa más frecuente de enfermedad renal terminal (ERT) en Latinoamérica.^{4,5}

Recepción: 4/6/2004 - **Aprobación:** 30/8/2004

Participaron en la investigación: Artur B. Ribeiro, Hospital do Rim e Hipertensao, Fundação Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil; León F. Ferder, Ponce School of Medicine, Ponce, Puerto Rico; Dante Amato, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, México, México; Thomas A. Burke, Worldwide Outcomes Research, Merck & Co. Inc., EE.UU.; George W. Carides, Health Economics Statics, Dept., Merck Research Laboratories, EE.UU.; Jaime Herrera-Acosta, Dept. of Nephrology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, México.

Resumen

La nefropatía asociada con la diabetes tipo 2 es una de las causas más frecuentes de enfermedad renal terminal (ERT) en Latinoamérica. En el estudio RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDMM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, a doble ciego, se estudiaron los efectos renoprotectores de 50 a 100 mg de losartán, comparados con placebo, sobre la eficacia de la terapéutica antihipertensiva convencional (excluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I o los antagonistas del receptor para angiotensina II) en 1 513 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. El losartán redujo en 25% la incidencia para duplicar la creatinina sérica (p = 0.006) y el comienzo de la ERT, definida por la necesidad de diálisis crónica o trasplante, alrededor del 29% (p = 0.002). En este estudio, nuestro objetivo fue determinar el efecto del losartán sobre los gastos generales asociados con la ERT a lo largo de 3.5 años, extrapolando los resultados del estudio RENAAL, ajustados por la proteinuria basal, a los casi 440 000 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y proteinuria en nueve países de Latinoamérica. Proyectamos que el agregado del losartán al esquema terapéutico de estos pacientes origine una disminución de 36 238 casos de ERT (IC 95%: 17 027-55 447) y 56 218 personas/año menos con dicho trastorno (IC 95%: 29 784-82 534) a lo largo de 3.5 años. Concluimos que el tratamiento con losartán puede disminuir los gastos generales de la ERT en Latinoamérica.

El aumento potencial de los casos de ERT ocasionará un aumento significativo del gasto, tanto para los individuos como para los sistemas de salud de la región.

Las guías terapéuticas de la *American Diabetes Association*⁶ recomiendan la utilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II para todos los pacientes con diabetes y microalbuminuria o con estadios avanzados de nefropatía para disminuir la tasa de progresión de la enfermedad renal. El estudio *Reduction of Endpoints in NIDMM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) fue un ensayo controlado, multinacional y aleatorizado diseñado para evaluar los efectos renoprotectores del losartán en los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. El diseño y los resultados de este ensayo fueron comunicados con anterioridad.^{7,8} En resumen, 1 513 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía (definida como proteinuria [relación albúmina/creatinina \geq 300 mg/g] y una concentración de creatinina sérica entre 115 y 265 μ mol/l) fueron asignados aleatoriamente para recibir losartán 50-100 mg (Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU.) o placebo una vez por día, junto con terapia antihipertensiva estándar en caso de necesidad (con exclusión de los IECA y los antagonistas del receptor para la angiotensina II); el 97% de los pacientes que ingresaron al estudio estaban recibiendo medicación antihipertensiva o se les indicó que padecían hipertensión al momento de iniciar el ensayo. Luego de 3.5 años, el tratamiento con losartán redujo el riesgo de duplicar la

creatinina sérica alrededor del 25% ($p = 0.006$) y de la ERT, definida como la necesidad de diálisis crónica o trasplante renal, en 29% ($p = 0.002$), aunque no se observaron efectos sobre la tasa de mortalidad.⁸

Cuando los resultados del estudio RENAAL son extrapolados a los cálculos de prevalencia que se realizaron para la diabetes tipo 2 en la Unión Europea, es factible que el agregado del losartán al tratamiento promueva una disminución potencial de 44 100 casos de ERT y 64 400 personas/año menos con dicha enfermedad.⁹ Nuestro objetivo fue evaluar el efecto potencial del losartán sobre el impacto económico asociado con la ERT a lo largo de 3.5 años en Latinoamérica.

Métodos

Cálculo de la cantidad de pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria

Obtuvimos el número estimado de pacientes con diabetes tipo 2 en nueve países de Latinoamérica del *Diabetes Atlas 2000 of the International Diabetes Federation* (tabla 1).¹⁰ Estos países son: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Perú y Venezuela. Las prevalencias estimadas de diabetes tipo 1 (grupos de todas las edades) y las de los tipos 1 y 2 (grupo de 20 a 79 años de edad) fueron de 0.13% y 3.7%, respectivamente.¹⁰ De este modo, utilizamos un factor de 0.97 (3.59/3.7) para calcular el número de pacientes con diabetes tipo 2. Luego se lo multiplicó por 64% para obtener el número de pacientes diagnosticado con diabetes.¹¹ Para calcular posteriormente el número de pacientes con proteinuria (relación albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g) se multiplicó este valor por 6.45%, que es el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria extraído del análisis de los datos del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) llevado a cabo en los Estados Unidos¹² (tabla 1). Por último, asumimos que estos pacientes presentarían eventos similares a los del estudio RENAAL.

Incidencia acumulada de ERT y de los días por ERT, ajustada por la proteinuria basal, en el estudio RENAAL

Calculamos la incidencia acumulada de la ERT de las bases de datos del estudio RENAAL, utilizando el método de riesgos competitivos para dar cuenta de la posibilidad de que un paciente pueda morir sin haber tenido ERT.¹³ Para ajustar por el seguimiento incompleto de un paciente y las diferencias en las características iniciales en los grupos tratados, basamos nuestros cálculos sobre los modelos de Cox ajustados por la proteinuria basal como covariable continua. La proteinuria basal fue utilizada como variable continua, más que categórica, debido a las diferencias en la distribución que la proteinuria basal presenta dentro de las categorías. El comienzo de la ERT se definió como el inicio de la diálisis crónica o el trasplante renal. La incidencia acumulada de la ERT como incrementos a la mitad del año se muestra en la tabla 2.

Calculamos el número de días con ERT sustrayendo el área bajo la curva de supervivencia al tiempo necesario para desarrollar ERT mínima o la muerte por todas las causas del área bajo la curva de supervivencia para la mortalidad por todas las causas. Ambas curvas fueron tomadas de los modelos de los riesgos proporcionales de Cox ajustados por la proteinuria basal y el grupo de tratamiento. Los resultados se ilustran en la figura 1.

Extrapolación de los resultados del estudio RENAAL a Latinoamérica

En el estudio RENAAL el análisis principal se realizó luego del transcurso de un período de 3.5 años en el que se administró losartán. Por lo tanto, los cálculos para este análisis fueron realizados tomando en cuenta ese lapso.

Se estimó la reducción potencial del número de nuevos casos de ERT en Latinoamérica si los pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria recibían tratamiento con losartán durante 3.5 años, de la siguiente manera: multiplicamos la reducción porcentual absoluta del riesgo de ERT, ajustada por la

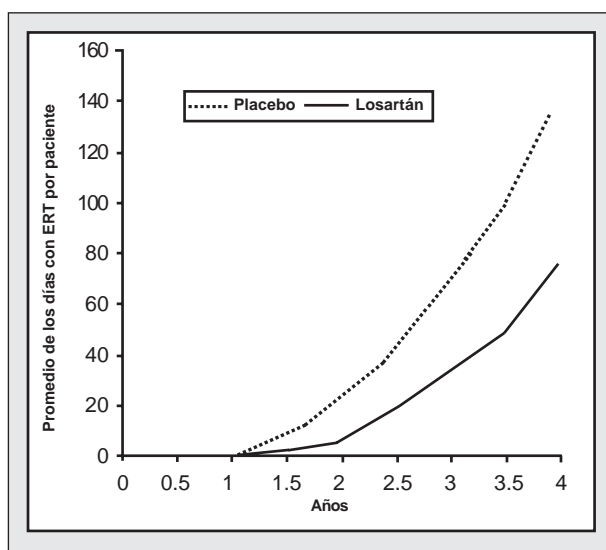


Figura 1. Promedio acumulado del número de días con enfermedad renal terminal (ERT) por paciente, por grupo de tratamiento y duración del seguimiento en el estudio RENAAL.⁸ Los resultados ilustrados están ajustados por la proteinuria basal (véase Métodos). Los pacientes del estudio RENAAL recibieron losartán 50-100 mg o placebo una vez al día junto con terapia antihipertensiva estándar según necesidad (con exclusión de inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor para la angiotensina II).

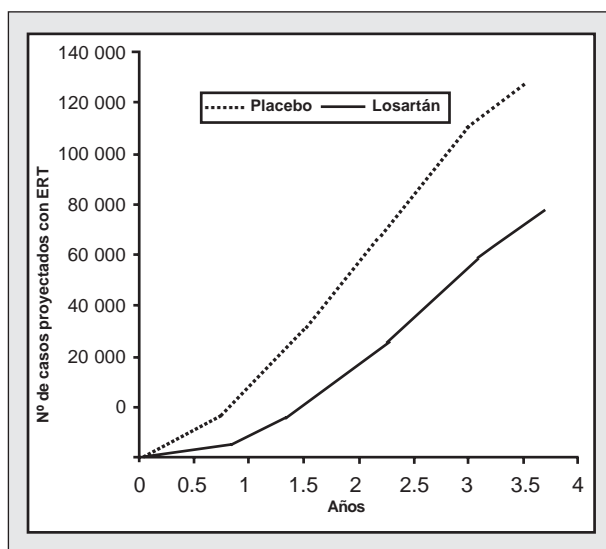


Figura 2. Número acumulado de casos con ERT en Latinoamérica, proyecciones basadas en los resultados del estudio RENAAL.⁸

proteinuria basal, por el número estimado de pacientes expuestos al riesgo (aquellos con diabetes tipo 2 y proteinuria) del estudio RENAAL (8.3%; tabla 2).

Para establecer la posibilidad de que un paciente muriese sin ERT se calculó la reducción porcentual absoluta del riesgo de ERT utilizando el método de riesgos competitivos de la incidencia acumulada.¹³ Los días de ERT evitados por paciente se calcularon sobre la base de la diferencia entre el promedio de los días con ERT de los pacientes medicados con losartán y el de aquellos medicados con placebo. El número de personas/año libres de ERT tratadas con losartán se calculó multiplicando el número de pacientes expuestos al riesgo por los días de ERT evitados por paciente; este número fue luego dividido por el número de días en un año.

Resultados

Resumen de los resultados del RENAAL a los 3.5 años

La incidencia acumulada de ERT para ambos grupos de tratamiento, junto con las comparaciones estadísticas y el

ajuste por la proteinuria basal, se ilustran en la tabla 2 y abarcan la duración del seguimiento del estudio RENAAL. A los 3.5 años, la reducción porcentual absoluta del riesgo de los pacientes que evolucionaron a ERT tratados con losartán fue de 8.3%; en el grupo tratado con losartán, 17.1% de los pacientes evolucionaron a ERT, mientras que en el grupo placebo, medicado con antihipertensivos convencionales, esta progresión fue de 25.4% (tabla 2). La media de los días en que los pacientes medicados con losartán presentaron ERT fue de 48.0, en comparación con 95.0 de los tratados con placebo (figura 1). Por lo tanto, la reducción del número de días con ERT por paciente expuesto al riesgo, tratado con losartán fue de 47 días a lo largo de 3.5 años (IC 95%: 24.9-69.0; $p < 0.001$) y se incrementó a 63.6 días en 4 años (IC 95%: 33.8-93.5; $p < 0.001$).

Extrapolación de los resultados del estudio RENAAL a Latinoamérica

Los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y proteinuria fueron casi medio millón de personas en los nueve países estudiados (tabla 1). Si extrapolamos los resultados del estudio RENAAL a los pacientes expuestos al riesgo de padecer ERT, calculamos que podría haber una disminución de 36 238 casos de ERT (IC 95%: 17 027-55 447) en dichos países si estos pacientes reciben tratamiento con losartán a lo largo de 3.5 años. En 4 años, la reducción de estos casos podría incrementarse a 40 165. La figura 2 ilustra el número acumulado de casos con ERT en Latinoamérica, dentro del período del ensayo, proyectado a los cuatro años.

Para los pacientes expuestos al riesgo de presentar ERT, calculamos que 56 218 personas/año con ERT podrían no padecer dicha condición a los 3.5 años (IC 95%: 29 784-82 534), así como 76 075 personas/año a los 4 años de terapia con losartán. Los cálculos de los casos potenciales y las personas/año que podrían evitarse se resumen, según el país, en la tabla 3.

Discusión

Al extrapolar los resultados del estudio RENAAL a los datos de Latinoamérica estimamos que existe la posibilidad de prevenir 36 000 casos de ERT a lo largo de 3.5 años de terapia con losartán en los pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria en esos 9 países de la región. También, más de 56 000 personas/año con ERT podrían ser prevenidas en el mismo lapso. Estos hallazgos conllevan importantes consecuencias sanitarias para Latinoamérica, en donde se proyecta que la prevalencia de la diabetes aumente aun más que el incremento esperado para la población (14%) hasta el 2010.^{1,2}

El tratamiento de la ERT es muy costoso y requiere procedimientos especiales como la diálisis y el trasplante renal. En Latinoamérica la diálisis es la modalidad terapéutica más frecuente para la ERT.⁴ Las tasas por terapia de reemplazo renal en dicha región, incluidas la diálisis y el trasplante renal, han sido durante 1993 más bajas que en los Estados Unidos, Europa y Japón, aunque no se considera que representen las tasas de ERT existentes en la actualidad,⁴ lo cual sugiere la existencia de una brecha entre los recursos disponibles y las necesidades terapéuticas. De hecho, datos tomados del Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal durante el período 1991-1995 indican que los recursos disponibles para la terapia de reemplazo renal no cubren la incidencia de la ERT.⁵ Por lo tanto, dicha proyección muestra que el aumento de la prevalencia de la nefropatía diabética en la región es incierta, y los resultados del RENAAL son coincidentes con el objetivo de disminuir las tasas de nuevos casos de ERT.

No hemos extrapolado nuestros resultados a fin de calcular los beneficios económicos que se obtienen al reducir las tasas de los nuevos casos de ERT en Latinoamérica debido a las diferencias socioeconómicas, sanitarias y contables de los nueve países estudiados. Es más, en la región no todos los pacientes que requieren trasplante renal o diálisis pueden acceder a estos procedimientos. Sin embargo, es apropiado

Tabla 1. Cálculo del número de pacientes con diabetes tipo 2 en cada país de Latinoamérica y de los que tienen proteinuria y que, por lo tanto, están expuestos a la enfermedad renal en su etapa terminal.

País	Pacientes con diabetes ¹⁰	Pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria*
Argentina	760 900	30 477
Brasil	3 310 400	132 595
Chile	131 100	5 251
Colombia	946 900	37 927
Costa Rica	77 300	3 096
Ecuador	209 100	8 375
México	4 387 300	175 729
Perú	528 400	21 165
Venezuela	548 700	21 978
Total	10 900 100	436 593

*El número de pacientes con diagnóstico de diabetes y proteinuria se calculó multiplicando el número de pacientes con diabetes en la segunda columna por los siguientes factores: 0.97 para calcular aquellos con diabetes tipo 2,¹⁰ y luego por 0.64 para la diabetes tipo 2 diagnosticada,¹¹ y finalmente por 0.0645 para calcular aquellos con proteinuria.¹²

Tabla 2. Incidencia acumulada (%) en el estudio de la enfermedad renal en su etapa terminal en el estudio RENAAL,⁸ por la duración del seguimiento, ajustada por la proteinuria basal como una variable continua.

Seguimiento	Losartán*	Placebo*	Diferencia (losartán-placebo)	IC 95%	valor p
0.5 año	0.1	0.2	-0.1	-0.1 a 0.02	0.131
1.0 año	1.1	1.8	-0.7	-1.1 a -0.3	0.001
1.5 año	3.3	5.2	-1.9	-2.9 a -0.9	<0.001
2.0 años	6.2	9.6	-3.4	-5.2 a -1.6	<0.001
2.5 años	9.3	14.2	-4.9	-7.5 a -2.3	<0.001
3.0 años	13.2	19.9	-6.7	-10.2 a -3.2	<0.001
3.5 años	17.1	25.4	-8.3	-12.7 a -3.9	<0.001
4.0 años	19.8	29.0	-9.3	-14.2 a -4.3	<0.001

*El losartán 10 mg o el placebo fueron administrados una vez al día junto con terapia antihipertensiva estándar según necesidad (excluyendo inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor para la angiotensina II).

Tabla 3. Cálculo del número de casos de ERT y los pacientes/año con ERT que podrían ser evitados a lo largo de 3.5 años en Latinoamérica si los pacientes con diabetes tipo 2 y proteinuria recibiesen tratamiento con losartán.

País	Cálculo de ERT potencial	
	Casos evitados	Pacientes/año evitados
Argentina	2 530	3 924
Brasil	11 005	17 074
Chile	436	676
Colombia	3 148	4 884
Costa Rica	257	399
Ecuador	695	1 078
México	14 586	22 628
Perú	1 757	2 725
Venezuela	1 824	2 830
Total para Latinoamérica	36 238	56 218
(intervalo de confianza del 95%)	(17 027-55 447)	(29 784-82 534)

asumir que la reducción de la progresión de la nefropatía diabética en la ERT permitiría reducir gastos a los sistemas de salud con relación a la utilización de la terapia de reemplazo renal en Latinoamérica. En la Unión Europea se calculó que el tratamiento con losartán, al disminuir el número de días con ERT, permite a los sistemas de salud una reducción de los gastos de 2 600 millones de euros a lo largo de 3.5 años.⁹

Se publicaron diversos cálculos de los costos de la diabetes en la región. Los costos médicos directos en Latinoamérica y el Caribe se estimaron en 10 700 millones de dólares en el año 2000.¹⁴ Los costos indirectos de la enfermedad arrojan valores mucho más altos, alrededor del 82% de los costos totales, debido a que muchos pacientes no pueden acceder a la atención continua. En promedio, el costo médico por persona es 3 veces mayor para los sujetos con diabetes que el gasto médico promedio por individuo.¹⁴ Además, las internaciones en Latinoamérica son más prolongadas para los pacientes con diabetes que para aquellos que no la padecen,² lo que contribuye al impacto sobre el gasto de la enfermedad.

Barceló y col.¹⁴ calcularon que 800 000 personas con diabetes presentaron nefropatía en la región en el año 2000. Estos autores mostraron que los costos más elevados de todas las complicaciones diabéticas fueron los originados por la

nefropatía diabética (1 800 millones de dólares anuales). Además, las tasas de mortalidad de los pacientes que recibieron diálisis fueron más elevadas entre los diabéticos que entre los no diabéticos entre 1993 y 1995.^{4,5}

Hemos planteado muchos supuestos al extrapolar los resultados del estudio RENAAL a estos 9 países de Latinoamérica. Por lo tanto, la inexactitud de estas suposiciones afectará nuestros cálculos. En primer lugar, estamos extrapolando resultados de una población de pacientes de un ensayo clínico controlado y aleatorizado al cálculo de una población expuesta a un riesgo. Asumimos que los pacientes expuestos padecerían eventos similares a los del estudio RENAAL y que, por lo tanto, la tasa de ERT en Latinoamérica y el beneficio de la terapia con losartán serían similares en este ensayo. Sin embargo, estas presunciones no son del todo desmedidas, dado que el 18% de los pacientes que ingresaron al estudio RENAAL pertenecían a siete de los nueve países incluidos en este análisis (excepto Colombia y Ecuador). No obstante, el ensayo no tuvo el suficiente poder estadístico para establecer si, en efecto, esto es así. El IC 95% alrededor de las reducciones proyectadas para la ERT y las personas/año con ERT aportaron una noción de la variabilidad obtenida en el ensayo para factores como la región geográfica.

El número de pacientes con diabetes tipo 2 fue tomado del *Diabetes Atlas* publicado por la *Internacional Diabetes Federation*.¹⁰ Dichos valores son del año 2000 y por lo tanto quizá sean inferiores a los de la prevalencia actual. Hemos utilizado un valor de 97% para deducir el porcentaje de pacientes con diabetes que tienen el tipo 2, valores similares a los publicados por Barceló y col.,¹⁴ quienes utilizaron un valor de 97.5% basados en las proyecciones de Amos y col.¹⁵ para el año 2000.

Para calcular el porcentaje de pacientes a quienes se les había diagnosticado diabetes, utilizamos un valor de 64%, estimación en promedio un tanto elevada para Latinoamérica. En la VII Región de Chile, Baechler y col.¹⁶ encontraron que el 45% de los pacientes con diabetes no estaba al tanto de su condición, de tal modo que la tasa de diagnóstico fue del 55%. En las áreas rurales de Latinoamérica, casi el total de los individuos con diabetes no está enterado de su enfermedad.²

Para el cálculo de la prevalencia de la proteinuria entre los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, utilizamos un valor de 6.45% tomado de la base de datos NHANES III de los Estados Unidos.¹² No tenemos los medios para confirmar o refutar estas cifras para Latinoamérica. Los países incluidos en nuestro análisis se caracterizan por poseer un nivel variable en su composición étnica, grado de urbanización y expectativa de vida,^{2,4} factores que pueden afectar la prevalencia de la diabetes, la incidencia de nefropatía diabética y, por lo tanto, nuestras proyecciones.

El impacto sobre el gasto que los sistemas de salud han puesto sobre la nefropatía diabética probablemente se incremente junto con el aumento de la prevalencia de la diabetes en la población general.

Concluimos que el tratamiento con losartán tiene la capacidad potencial de disminuir el impacto de la ERT en Latinoamérica.

Los doctores William C. Gerth, Thomas A. Burke y George W. Carides son empleados de Merck & Co. Inc., comercializadora de losartán.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
2. Aschner P. Diabetes trends in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18 (Suppl 3):S27-S31.
3. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transiting from under- to overweight. *J Nutr* 2001;131:893S-899S.
4. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez JM, et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2521-2527.
5. Schwedt E, Fernandez J, Gonzalez F, Mazzuchi N. Renal replacement therapy in Latin America during 1991-1995. Latin American Registry Committee. *Transplant Proc* 1999;31:3083-3084.
6. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabet Care* 2004;27(suppl 1):S79-S83.
7. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. The Losartan Renal Protection Study: rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000;1:328-335.
8. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
9. Gerth WC, Remuzzi G, Viberti GC, et al. Losartan reduces the burden and cost of ESRD: Public health implications from the RENAAL study for the European Union. *Kidney Internat* 2002;62(Suppl 82):S68-S72.
10. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 2000*. Brussels, Belgium; 2000.
11. Type 2 Diabetes (syndicated report). Waltham: Decision Resources, Inc., March 2001. (web site: www.decisionresources.com).
12. National Center for Health Statistics. CDC. Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Vital and Health Statistics Series 1*, No. 32; Hyattsville, MD; 1994.
13. Kalbfleish JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley, New York; 1980.
14. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81:19-27.
15. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14 (Suppl 5):S1-S85.
16. Baechler R, Mujica V, Aqueveque X, et al. [Prevalence of diabetes mellitus in the Seventh Region of Chile.] *Rev Med Chil* 2002;130:1257-1264 [in Spanish].



Más información en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, otros datos del autor
y full text.

Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de diciembre de 2006 en las páginas de www.siiic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



a - La hiperfosfatemia y su relación con la mortalidad cardiovascular en la insuficiencia renal crónica



Walter Guillermo Douthat, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

Si bien la supervivencia de la población con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis es cada vez mayor, la mortalidad continúa siendo elevada, especialmente relacionada con trastornos cardiovasculares. Diversos estudios demuestran que los niveles elevados de fosfato, calcio, producto fosfocálcico y PTH desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las calcificaciones cardiovasculares y tienen una relación directa con la mortalidad de la población en diálisis. Cuando el calcio se deposita en la íntima arterial lo hace sobre placas ateroscleróticas inflamadas, como se observa frecuentemente en la aorta, ilíacas, carótidas y coronarias, aunque la lesión vascular más frecuente es la esclerosis de la media arterial conocida como «esclerosis de Mönckeberg», la cual implica una verdadera osificación de la pared vascular. Las normas K/DOQI y EBPQ establecieron las pautas para el manejo adecuado de los trastornos del metabolismo mineral. Sin embargo, diversos estudios demostraron que el cumplimiento de dichas metas es muy dificultoso y la hiperfosfatemia presenta una elevada prevalencia entre la población en diálisis. El nefrólogo cumple una tarea fundamental en el control de la hiperfosfatemia a través del conocimiento de la fisiopatología de los trastornos del metabolismo mineral y de su esfuerzo por alcanzar las metas propuestas por las normas.

Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/52/148.htm
Extensión aproximada: 15 páginas

b - Hemangiomas cardíacos: revisión y actualización



Leonel Markarian, Columnista Experto de SIIC
Institución: Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

Los hemangiomas cardíacos forman parte de las neoplasias primarias benignas del corazón, aunque su incidencia es baja pueden afectar a personas de cualquier sexo y edad. El hemangioma cardíaco es una proliferación benigna de células endoteliales que forman canales vasculares. Se han descrito cinco tipos histológicos, con afección de cualquiera de las estructuras del corazón y de cualquiera de sus cámaras. Al igual que todos los tumores cardíacos pueden simular varios síndromes clínicos, entre los que predominan el síndrome de insuficiencia cardíaca y las embolias periféricas. Los actuales métodos complementarios de diagnóstico no invasivo, especialmente la ecocardiografía y la resonancia magnética, posibilitaron el aumento del número de diagnósticos preautopsia de estas patologías. El tratamiento más adecuado es la cirugía con resección del tumor, pero se probó la radioterapia y el interferón en algunos casos. Realizamos una nueva revisión de la literatura aportando los últimos hallazgos y presentaciones de esta rara enfermedad.

Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/52/149.htm
Extensión aproximada: 8 páginas



c - Revisión de la utilidad de los antagonistas de los receptores de angiotensina II en la insuficiencia cardíaca



Vivencio Barrios Alonso, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

La medicina basada en la evidencia debería ser un objetivo al que los médicos deberíamos aspirar en la práctica clínica diaria. En los últimos 30 años, un importante número de ensayos clínicos controlados a doble ciego se llevaron a cabo en pacientes con insuficiencia cardíaca. El sistema renina-angiotensina (SRA) desempeña un papel vital en la evolución de las enfermedades cardiovasculares; durante las últimas décadas se realizaron investigaciones exhaustivas sobre el posible beneficio de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en diferentes situaciones clínicas. De hecho, hoy en día estos fármacos se recomiendan para el tratamiento de diferentes enfermedades como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. Tras los IECA aparece un nuevo grupo farmacológico que también bloquea el SRA, los antagonistas del receptor de la angiotensina. Estos fármacos se mostraron tan efectivos como los IECA y mejor tolerados. El objetivo de este documento es revisar la evidencia clínica que existe sobre la utilidad de los antagonistas del receptor de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca.

Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/52/150.htm
Extensión aproximada: 15 páginas

d - Fisiopatología de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial



Daniel Leonardo Piskorz, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico de Rosario, Rosario, Argentina

La hipertrofia cardíaca es el aumento de la masa miocárdica caracterizada por un incremento del tamaño individual de los miocitos y una expansión de la matriz extracelular en respuesta a estímulos mecánicos, hemodinámicos, neurohumorales, hormonales o patológicos. Los miocitos y los fibroblastos actúan como sensores biomecánicos que expresan genes embrionarios que llevan a la hipertrofia fisiológica, la hipertrofia concéntrica, la hipertrofia excéntrica o la apoptosis. La hipertrofia ventricular izquierda se caracteriza por cambios fenotípicos en la expresión de proteínas sarcomerales y del intersticio similar al patrón fetal, con disminución de miosina de cadenas pesadas alfa y Ca^{+2} ATPasa del retículo sarcoendoplásmico, y aumento de miosina de cadenas pesadas beta. La hipertrofia ventricular izquierda se produce porque se estimula la síntesis de proteínas tanto a nivel celular como extracelular, y los individuos hipertensos con o sin hipertrofia ventricular izquierda tienen mayor cantidad de tejido colágeno intersticial que sujetos normotensos controles. La inducción de genes de péptidos natriuréticos es una característica de la hipertrofia en todas las especies de mamíferos.

Artículo completo: www.siiic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/52/151.htm
Extensión aproximada: 18 páginas