

Comentarios Bibliográficos

Estudio EPRICS con eritropoyetina: otro intento fallido para evitar el daño renal poscirugía cardíaca***Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial)***

Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Grins E, Larsson M, et al. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial). *Anesthesiology*. 2014;121:582-90.

Resumen

Antecedentes: No existen métodos adecuados para evitar el fracaso renal agudo (FRA) tras cirugía cardíaca. La eritropoyetina recombinante (rHuEPO) a dosis altas ha demostrado efectos pleiotrópicos que ofrecen protección tisular. Se pretende confirmar estos efectos en un entorno clínico en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía de *bypass* coronario (CABG).

Diseño: Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y unicéntrico.

Intervención: Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir una dosis única y alta de rHuEPO (Retacrit®, HospiraNordic AB, Suecia) 400 UI/kg por vía IV o un placebo. La técnica quirúrgica y resto de cuidados fueron similares en ambos grupos. Se incluyen 75 pacientes con enfermedad renal crónica previa (FGe entre 15 y 60 ml/min/1,73 m², ERC estadio 3A-4) programados para CABG.

Resultados: Como evento primario se evaluó el cambio de los niveles de cistatina C plasmática al tercer día poscirugía. No se encontraron diferencias entre el grupo de intervención y control ($131 \pm 31\%$ vs. $125 \pm 24\%$; $p=0,31$; IC 95% para la diferencia: $-0,6$ a $+20\%$). Tampoco se hallaron diferencias en otros marcadores de daño renal como NGAL, creatinina o urea plasmáticas o filtrado glomerular estimado; así como tampoco en mortalidad, necesidad de diálisis o incidencia de FRA estratificado según la escala RIFLE. La intervención no se asoció con eventos adversos atribuibles al fármaco.

Conclusión: La intervención con una dosis única de eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO 400 UI/kg) por vía IV no es eficaz para prevenir el daño renal tras cirugía de CABG en pacientes con daño renal prequirúrgico.¹

Comentario

El estudio de Dardashti et al. concluye que la intervención con una dosis única y alta de rHuEPO es ineficaz para prevenir el fracaso renal agudo (FRA) tras una cirugía de *bypass* coronario (CABG) en una población de riesgo¹.

El FRA tras una CABG es una complicación frecuente y severa, pues aumenta los costes, prolonga los ingresos y empeora los resultados clínicos, tales como la mortalidad a corto y largo plazo, el riesgo de eventos cardiovasculares o el riesgo de precisar tratamiento sustitutivo renal. Por ello, es deseable encontrar estrategias terapéuticas que reduzcan este riesgo. La hipótesis del estudio se

basaba en los efectos pleiotrópicos de rHuEPO, que a dosis altas había demostrado propiedades antiapoptótica y antiisquémica en modelos experimentales, y en los prometedores datos preliminares de series clínicas cortas. Sin embargo, sus resultados negativos se suman a otros estudios de protección renal en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca².

El estudio está adecuadamente ejecutado según el diseño. Hubiera sido más relevante escoger un evento clínico como objetivo primario, en lugar de valores analíticos, pero ello hubiera implicado mayor muestra y seguimiento. Además, la baja incidencia de FRA limita la probabilidad de detectar un efecto. Sin embargo, estas objeciones metodológicas no cambian sustancialmente el sentido del análisis final.

Un reciente metaanálisis revisó 10 ensayos clínicos controlados que incluyeron 2.759 pacientes sometidos a cirugía y/o en unidades de cuidados críticos (UCC). Cuatro estudios incluían pacientes con CABG, cuatro estudios con cirugía cardíaca de otro tipo y los otros 2 en UCC general o de traumatología³. La administración de rHuEPO en distintas pautas (dosis única o múltiple, entre 200-500 UI/kg) no redujo la incidencia de FRA (RR: 0,97 [0,79-1,19]), la necesidad de diálisis (RR: 0,72 [0,31-1,70]), ni la mortalidad (RR: 0,96 [0,78-1,18]).

Otro escenario para estudiar la nefroprotección es la prevención de la función retrasada de injerto (DGF) en el trasplante renal, un modelo de isquemia-reperfusión. Sin embargo, un metaanálisis reciente ha demostrado que rHuEPO no tiene efecto sobre la DGF, el FGe precoz o tardío, la supervivencia del órgano, o sobre la histología, o biomarcadores, como KIM-1 o NGAL. Incluso algún estudio refiere una mayor incidencia de eventos tromboticos asociada a rHuEPO.

Asimismo, pese a los resultados prometedores de protección tisular en modelos experimentales de isquemia, los ensayos clínicos tampoco han confirmado efectos favorables tras un infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular⁴.

La mayoría de los FRA tras CABG se deben a una necrosis tubular aguda. Los mecanismos comunes de daño incluyen: isquemia-reperfusión, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis, junto a factores sobreañadidos como infecciones, tóxicos y la propia enfermedad renal previa. Los autores no consiguen confirmar que el efecto antiisquémico, antioxidante, antiinflamatorio y antiapoptótico que rHuEPO había demostrado en modelos experimentales se traduzca en beneficios clínicos. Hay varias razones para estos decepcionantes resultados. El elegante modelo lineal de FRA experimental sobre animales sanos, no reproduce la realidad del paciente con comorbilidad previa (diabetes, HTA, vascular, ERC) y múltiples mecanismos de daño renal. Por otro lado, las dosis de rHuEPO usadas en los ensayos clínicos son proporcionalmente bastante más bajas que las usadas en experimentación animal (rango: 1.000-5.000 UI/kg) y, por tanto, podrían ser insuficientes para conseguir el efecto nefroprotector, dado que los receptores implicados son distintos a los relacionados con la eritropoyesis. También hay diferencias en el tiempo de administración de rHuEPO entre los modelos experimentales y los estudios clínicos. Por tanto, no sabemos cuál podría ser el tiempo de administración y/o la pauta dosis/frecuencia más eficaz. Además, la rHuEPO a dosis altas activa la endotelina-1 y otros factores vasoactivos, aumenta la presión arterial y el riesgo de trombosis, lo que puede contrarrestar los efectos protectores⁵.

Alternativamente, podría considerarse que nuestra visión sobre los problemas cardíacos, cerebrales o renales es excesivamente

simplista. En estas enfermedades hay unas interacciones complejas entre daño vascular y mediadores de inflamación, con muchas estirpes celulares implicadas y dentro de cada célula hay interacciones entre diversas vías que, además, son redundantes. El resultado de la administración de un solo agente con acciones pleiotrópicas puede ser impredecible y generar resultados negativos. Otras estrategias de protección tisular podrían ser el uso de derivados de rHuEPO sin efecto eritropoyético, como rHuEPO-carbamilada o ARA 290, o la estabilización de factor inducible por hipoxia (HIF) mediante inhibición de la prolil-hidroxilasa, aunque deberán confirmarse en estudios clínicos.

Aunque los autores concluyen que se precisan estudios bien diseñados, con una muestra mayor y utilizando dosis y pautas de administración óptimas para demostrar el papel de rHuEPO en la prevención del FRA, las evidencias actuales nos hacen ser pesimistas. Por ahora las estrategias deben dirigirse a la prevención del daño renal con una hidratación adecuada, un exquisito manejo de la hemodinámica, y un ajuste cuidadoso de agentes nefrotóxicos, y también a la detección precoz del deterioro renal mediante marcadores precoces como NGAL o cistatina C.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El Dr. Portolés ha participado en ensayos clínicos con Eritropoyetina, Aranesp® (Amgen) y Mircera® (Roche), y ha recibido honorarios por conferencias de Janssen-Cilag, Amgen y Roche.

El Dr. Cases ha recibido becas de Amgen y Roche, honorarios por asesoría de Amgen y Roche, y por conferencias de Janssen-Cilag, Amgen, Roche y Fresenius-Vifor.

Bibliografía

1. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Grins E, Larsson M, et al. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial). *Anesthesiology*. 2014;121:582–90.
2. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP, Walker RJ, Hovhannisyan K, Sivalingam P, et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD003590.
3. Zhao Ch, Lin Z, Luo Q, Xia X, Yu X, Huang F. Efficacy and Safety of Erythropoietin to Prevent Acute Kidney Injury in Patients with Critical Illness or Perioperative Care: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65:593–600.
4. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M, Mahdavi P, Haddad F, Shahidzadeh A, et al. Administration of erythropoietin in patients with myocardial infarction: Does it make sense? An updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16:179–89.
5. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1082–8.

José María Portolés Pérez^{a,c,*} y Aleix Cases Amenós^{b,c}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.portoles@salud.madrid.org (J.M. Portolés Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2015.10.001>

Efecto del preconditionamiento isquémico remoto en el fracaso renal agudo en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca: un ensayo clínico aleatorizado

Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial

Zarbock A, Schmidt C, van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313:2133–2141. doi:10.1001/jama.2015.4189

Importancia: Actualmente no se han identificado intervenciones que logren reducir el riesgo de la insuficiencia renal aguda en el marco de la cirugía cardíaca.

Objetivo: Determinar si el preconditionamiento isquémico remoto reduce la incidencia y la gravedad de la insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Diseño: Estudio multicéntrico aleatorizado de 240 pacientes seleccionados entre agosto de 2013 y junio de 2014 en 4 hospitales en Alemania con alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda según el score de la *Cleveland Clinic Foundation*, con una puntuación 6 o superior. Los pacientes fueron asignados de forma aleatorizada

a recibir preconditionamiento isquémico remoto o preconditionamiento isquémico remoto simulado (sham). Todos los pacientes completaron el seguimiento a 30 días después de la cirugía y se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Intervenciones: Los pacientes recibieron preconditionamiento isquémico remoto (3 ciclos de 5 min de isquemia y 5 min de perfusión en un brazo después de la inducción anestésica) o preconditionamiento isquémico remoto simulado (sham), ambos a través de un manguito de presión.

Principales resultados y medidas: El objetivo principal fue determinar la incidencia de insuficiencia renal aguda definida por los criterios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* en las primeras 72 h tras cirugía cardíaca.

Los objetivos secundarios incluyeron el uso de terapia de reemplazo renal, la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, la aparición de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, la mortalidad hospitalaria y a los 30 días, y los cambios evolutivos en los biomarcadores de lesión renal aguda.

Resultados: La insuficiencia renal aguda se redujo significativamente con el preconditionamiento isquémico remoto (45 de 120 pacientes [37,5%]) en comparación con el control (63 de 120 pacientes [52,5%]; reducción absoluta de riesgo, 15%; IC95%: 2,56–27,44%; $p=0,02$). Los pacientes que recibieron preconditionamiento isquémico remoto presentaron menor necesidad de terapia de reemplazo renal (7 [5,8%] frente a 19 [15,8%]; reducción absoluta de riesgo, 10%; IC95%: 2,25–17,75%; $p=0,01$), y redujo la estancia en la unidad de cuidados intensivos (3 días [rango intercuartílico, 2–5] vs 4 días [rango intercuartílico, 2–7]) ($p=0,04$). No se observó un efecto significativo del preconditionamiento



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es