

## COMENTARIO EDITORIAL

# Cardiopatía Isquémica en la Enfermedad Renal Crónica:

## “No solo hay que pensarla, hay que saber buscarla”



Mildren del Suelo

Mildren del Suelo

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en uno de los problemas principales de salud pública en las últimas décadas (1). La trascendencia epidemiológica de la ERC esta dada fundamentalmente por dos factores. Por un lado, el tratamiento sustitutivo de la enfermedad avanzada mediante diálisis o trasplante renal que conlleva no solo a una marcada reducción de la expectativa de vida de estos pacientes, sino también, a uno de los más costosos tratamientos de las enfermedades crónicas actuales, con el impacto consiguiente en el presupuesto de los sistemas sanitarios. Por otro parte, la ERC ocasiona desde los estadios iniciales, un muy significativo aumento del riesgo cardiovascular, afectando a un número elevado de individuos, por lo que el diagnóstico temprano tanto de la enfermedad en sí misma, como de sus consecuencias es una prioridad en salud pública (2).

Mark Sarnak y colaboradores realizan una excelente revisión sobre la información brindada por los grupos de trabajo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre la relación existente entre la ERC y la Cardiopatía isquémica (CI), buscando mejorar el entendimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento, incluyendo a la enfermedad renal terminal en sus diferentes etapas, a los candidatos a trasplante renal y a los pacientes trasplantados (3).

La Enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC, aun después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales, y este riesgo se incrementa con el empeoramiento de la función renal, por lo que los pacientes en etapas 3 y 4 con filtrados glomerulares menores a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) tienen aproximadamente el doble y el triple de riesgo, respectivamente, de sufrir un evento cardiovascular y de morir por ello. Esto está claramente ilustrado en la **figura 1** del artículo (3,4).

Resaltan claramente algo que considero importante tener en cuenta, como es que la ERC y especialmente la ERC avanzada, cambian la forma en la que estos pacientes experimentan la cardiopatía isquémica. Cuadros oligosintomáticos con disnea y fatiga como síntomas predominantes, es lo común. Así el reconocimiento de la enfermedad isquémica en pacientes renales requiere la comprensión de que los síndromes coronarios se presentarán de manera atípica, con un alto índice de equivalentes anginosos, en pacientes con una baja capacidad funcional, lo que limita aún más el reconocimiento diagnóstico. El infarto agudo de miocardio (IAM) es más frecuente que la angina como primera manifestación y dentro de estos, es mas probable un IAM sin elevación del segmento ST (3,5,6).

Algo que muchas veces no se tiene en cuenta, Sarnak y col, lo dejan muy bien constatado en la **ilustración central** del artículo: los eventos cardiovasculares no ateroscleróticos (arritmia, muerte súbita, accidente cerebrovascular, etc) predominan sobre los ateroscleróticos, a medida que empeora la función renal. Lo mismo sucede con el riesgo de fatalidad después de un evento (7).

Con respecto a la predicción del riesgo cardiovascular en los pacientes renales después de leer el artículo queda bien claro lo compleja que esta es, ya que en general, las ecuaciones más usadas lo subestiman, aún cuando son específicamente recalibradas. Sin embargo, la calibración y la discriminación del riesgo puede ser mejorada agregando variables nefro específicas como la tasa de filtración glomerular y la albuminuria, pero, pese a ser determinaciones simples y no costosas, no son incorporadas formalmente (3,8,9). Los marcadores de riesgo adicionales, comúnmente usados por los cardiólogos como la determinación del calcio coronario, podrían facilitar las decisiones en prevención primaria, pero entre los pacientes con ERC, la calcificación coronaria es más preva-

lente y su progresión es mayor con el empeoramiento de la función renal, por lo que podrían no reflejar con exactitud la realidad (3,10). La incorporación de biomarcadores como proteína C, troponinas y péptidos natriuréticos, podrían mejorar la estimación, pero aún falta investigación específica que lo avale, sobre todo en pacientes con ERCT. En la **tabla 1** del artículo se resume excelentemente las investigaciones necesarias que se requieren tanto en epidemiología, en presentación clínica y en predicción de riesgo para disminuir estos *gaps* en el conocimiento.

Comentan y explican que la evaluación regular del riesgo de ECV aterosclerótica, debe distinguirse de la detección de enfermedad coronaria asintomática. En ausencia de evidencia de que la revascularización coronaria preventiva sea efectiva para reducir eventos en pacientes asintomáticos, la detección de enfermedad anatómica subyacente carece de fundamento, incluso en pacientes asintomáticos en riesgo (11). Sin embargo, hay una indicación racional para el *screening* de los candidatos a trasplante y esto se encuentra extensamente descrito.

El artículo propone que en estos casos el test de elección sea preferiblemente con imágenes, no invasivo y con estímulo farmacológico, teniendo en cuenta que la precisión en los resultados en los test con estímulo físico, es menor a los de la población general por varias condiciones inherentes al paciente renal como son la menor capacidad funcional de los pacientes, pudiendo no alcanzar cargas de trabajo diagnósticas y electrocardiogramas basales a menudo anormales que pueden limitar la habilidad del test para detectar los cambios isquémicos (12).

La angiogramografía computarizada (ATAC) puede ofrecer ventajas significativas sobre las modalidades de imágenes funcionales como fue demostrado por el estudio realizado por Winther S y colaboradores, citado como referencia en el artículo, al que considero pertinente detallar. Este estudio comparó la ATAC con perfusión miocárdica con SPECT con estímulo físico o farmacológico y la combinación de ambos (estudio de imagen híbrida cardíaca). La ATAC demostró una mayor sensibilidad (93%) pero una especificidad modesta debida justamente a que los pacientes renales tienen mayor calcificación coronaria y pueden presentarse con frecuencias cardíacas elevadas e irregulares. Es por esto, que la combinación de ambos estudios anatómico y funcional sea lo más indicado para descartar enfermedad isquémica en los pacientes renales. Hay por supuesto que considerar el potencial riesgo de agravamiento de la función renal y evaluar riesgos – beneficios. Por lo tanto, en la evaluación del paciente renal dada la alta probabilidad de aterosclerosis y el valor predictivo negativo moderado de las pruebas no invasivas, mantener un alto índice de sospecha es fundamental (3,13).

En el estudio publicado en JACC, los autores hacen una especial consideración hacia las troponinas cardíacas

(TNc) y no como predictor de riesgo sino como piedra angular en el diagnóstico de la CI. Hay que considerar que las mismas están frecuentemente elevadas en la ERC avanzada en ausencia de síndromes coronarios agudos por mecanismos aún no entendidos y que esto se asocia con un aumento de la mortalidad. Esto se demuestra más consistentemente con la TNc T que con la TNc I. Sin embargo, debemos tener presente que si bien, la sensibilidad de las TNc ultrasensibles para el diagnóstico de IAM no se modifica con la función renal, la especificidad disminuye del 95% en quienes tienen un filtrado glomerular preservado al 40% en pacientes en diálisis. Por lo tanto, un análisis de TNc ultrasensible normal puede ser suficiente para descartar un IAM, pero los valores elevados son menos definitivos. Ante esto destacan la importancia del trabajo conjunto con el equipo de nefrología para determinar valores basales “saludables” de TNc en los pacientes en diálisis ya que la variabilidad es mínima y ante la sospecha de un evento agudo podría ayudar en el diagnóstico (3,14).

Otro ítem que resaltan es el tratamiento médico, subrayando que los pacientes con ERC están sub-representados en los *trials* clínicos y como tal la evidencia que soporta las recomendaciones es limitada. El tratamiento hipolipemiente es controvertido. Las estatinas, sin duda beneficiosas en los estadios iniciales de la enfermedad, disminuyen su eficacia a medida que cae la tasa de filtración glomerular y no hay beneficio demostrado en los pacientes en diálisis. Si bien mencionan a las Guías KDIGO no precisan claramente la indicación y no mencionan lo que dicen las últimas guías sobre este tópico, generalmente destacado en poblaciones especiales. Concretamente las guías KDIGO proponen el uso de estatinas o estatinas / ezetimibe, en los pacientes mayores de 50 años con ERC que no estén en diálisis o trasplantados (recomendación clase 1, nivel de evidencia A). En los menores de 50 años propone igual tratamiento en aquellos que tienen antecedentes de eventos isquémicos, en diabéticos y/o con un riesgo cardiovascular a 10 años mayor al 10% (recomendación clase 2, nivel de evidencia A). En los pacientes que están en diálisis sugieren no iniciar tratamiento con estatinas (recomendación clase 2, nivel de evidencia A), pero continuarlo si ya venían recibiendo (recomendación clase 2, nivel de evidencia C). Las guías 2018 AHA/ACC sobre el manejo del colesterol y las guías europeas 2019 tienen la misma recomendación (3,15,16,17). Las guías europeas hacen una consideración sobre la indicación en pacientes trasplantados, recomendando las estatinas como drogas de primera línea, iniciando la terapia a baja dosis y con precaución en relación con posibles interacciones medicamentosas, en particular con la ciclosporina (17).

De las nuevas moléculas como los inhibidores de la PCSK9 los autores mencionan un reciente estudio en

donde los pacientes con ERC (etapas G2, G3a y G3b) tendrían también beneficios (3,18).

Sobre el tratamiento de revascularización, tanto con intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización (CR) en pacientes sintomáticos con ERC y ERCET dejan claro la actual controversia que existe. En ausencia de ensayos clínicos específicos, los pacientes que presentan un IAM con elevación del ST deben ser tratados con el mismo enfoque invasivo que aquellos con función renal preservada. En el caso de presentarse con IAM no ST, aunque los estudios observacionales parecen apoyar el enfoque invasivo temprano sobre el conservador (19), los estudios randomizados no demostraron beneficio en la supervivencia con la estrategia invasiva en pacientes con ERC en estadios G3a a G5 (20). La evidencia para apoyar la CR sobre la ICP es escasa y la mayoría de los datos provienen de trials no aleatorizados. Un metanálisis publicado en 2016 muestra un leve beneficio de la CR sobre la ICP en la ERC moderada, sin embargo, este análisis incluyó pocos pacientes con ERC avanzada. Entre los pacientes en diálisis parece haber un mayor riesgo a corto plazo de mortalidad y accidente cerebrovascular con la cirugía, pero el riesgo a largo plazo es mayor con el tratamiento percutáneo tanto de muerte, IAM y necesidad de nueva revascularización. Ante esta controvertida evidencia Sarnak y colaboradores dejan claro que la elección del tratamiento debe hacerse sobre las condiciones específicas del paciente teniendo en

cuenta su fragilidad, las comorbilidades, la expectativa de vida y la preferencia del mismo paciente. (3,21,22)

Con respecto al tratamiento de la cardiopatía isquémica estable, mencionan los últimos estudios clínicos randomizados importantes, en donde la estrategia invasiva no demostró superioridad con respecto al tratamiento médico. Creo importante ampliar la información del más reciente de ellos, el ISCHEMIA-CKD, que se realizó en 30 países e incluyó a casi 800 pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o diálisis, en donde, la tasa de muerte o IAM fue casi igual en ambas ramas. La falta de beneficio con la estrategia invasiva se observó también en otros puntos finales más blandos e incluso se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con la rama de tratamiento médico solo (23).

En conclusión, el artículo comentado expone una revisión muy amplia de las situaciones que se suscitan en los pacientes con ERC en sus diferentes etapas y su asociación con la cardiopatía isquémica en todas sus manifestaciones.

Como cardiólogos sabemos del elevado riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes, pero quizás no siempre tenemos en claro cómo diagnosticarlos y cómo tratarlos. Los autores describen excelentemente todo lo que hoy se acepta para el manejo del paciente renal, con su correspondiente nivel de recomendación y evidencia, así como los desafíos futuros en todas las áreas en donde aún se necesita mayor investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.*, 3 (2013), pp. 1-150
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K., Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet.*, 382 (2013), pp. 260-272
3. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* October 8, 2019;74(14):1823-38.
4. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55.
5. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:378-84.
6. Go AS, Bansal N, Chandra M, et al., for the ADVANCE Study Investigators. Chronic kidney disease and risk for presenting with acute myocardial infarction versus stable exertional angina in adults with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1600-7.
7. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;388: 276-84.
8. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:217-24.
9. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al., for the CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:514-25.
10. Bundy JD, Chen J, Yang W, et al., for the CRIC Study Investigators. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study. *Atherosclerosis* 2018; 271:53-60.
11. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al., for the DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:1547-55.
12. Patel RK, Mark PB, Johnston N, et al. Prognostic value of cardiovascular screening in potential renal transplant recipients: a single-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2008; 8:1673-83.
13. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8:553-62.
14. Eggers KM, Lindahl B, Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Jernberg T. Cardiac troponins and their prognostic importance in patients with suspected acute coronary syndrome and renal dysfunction. *Clin Chem* 2017; 63:1409-17.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:259-305.
16. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, Vol 73, No 24, June 25, 2019, e285-350
17. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188.
18. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al., for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in

- chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961-70.
- 19.** Shaw C, Nitsch D, Lee J, Fogarty D, Sharpe CC. Impact of an early invasive strategy versus conservative strategy for unstable angina and non-ST elevation acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0153478.
- 20.** Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1032-43.
- 21.** Charytan DM, Desai M, Mathur M, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:411-21.
- 22.** Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1209-20.
- 23.** Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, et al., for the ISCHEMIA-CKD Research Group. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. *Am Heart J* 2018;205:42-52.