

¿Puede el índice de calcio coronario reemplazar a los factores de riesgo cardiovasculares como herramienta de estratificación primaria de riesgo en pacientes candidatos a trasplante renal?

Winther S, Bøttcher M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Oczachowska-Kulik AE, et al. Coronary Calcium Score May Replace Cardiovascular Risk Factors as Primary Risk Stratification Tool Before Kidney Transplantation. 2016;100:2177-87.

Análisis crítico: Andrés López Muñoz, Constantino Fernández Rivera, Tamara Ferreira Hermida, María Calvo Rodríguez, Ángel Alonso Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2017;9(2):58-61

■ Objetivo primario

Investigar la capacidad de los tests no invasivos para detectar enfermedad coronaria obstructiva (ECO), definida por coronariografía en candidatos a trasplante renal, y determinar si el índice de calcio coronario (ICC) con tomografía computarizada (TC) de baja radiación puede reemplazar a los factores de riesgo (FR) cardiovasculares para seleccionar a los candidatos a trasplante renal que precisan ampliar evaluación cardiológica antes del trasplante.

■ Tipo de estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo. Período de 3 años (febrero 2011-febrero 2014).

■ Ámbito



Pacientes con enfermedad renal crónica derivados para evaluación cardiológica pretrasplante renal reclutados en 9 hospitales en el oeste de Dinamarca. Aprobado por el Comité Central Danés de Ética en Investigación de la Salud y por la Agencia Danesa de Protección de Datos, respetando los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Estudio registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador NCT01344434).

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes reclutados consecutivamente para evaluación cardíaca con al menos una de las siguientes características: > 40 años, diabetes mellitus, > 5 años en diálisis, activo en lista de espera > 3 años sin *screening* cardiológico, síntomas de enfermedad cardiovascular.

■ Criterios de exclusión

Menores de 18 años, angina inestable.

■ Evaluaciones

La información clínica/FR cardiovascular se obtuvieron mediante entrevista médica o revisión de la historia clínica.

Se definen: a) tabaquismo como tabaquismo activo; b) dislipemia como tratamiento con estatina o colesterol total > 240 mg/dl; c) hipertensión arterial como tratamiento con antihipertensivo; d) hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por ecocardiograma, y e) enfermedad cardiovascular establecida como infarto agudo de miocardio previo, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o claudicación intermitente.

Los pacientes realizan determinación de ICC, angio-TC y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) el mismo día y coronariografía en día separado. El ICC se calcula por el método Agatston. Un punto de corte preestablecido de ICC en 400 se usó para clasificar a los pacientes con ICC bajo/moderado o alto.

Se define angio-TC coronaria anormal como estenosis intraluminal $\geq 50\%$ en un segmento coronario > 2 mm. Se define SPECT anormal como: a) índice ≥ 4 ; b) reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 10 % durante estrés; c) dilatación isquémica transitoria > 1,22; d) defecto de reperfusión irreversible o fracción de eyección < 45 % en pacientes sin revascularización previa.

Se define ECO por coronariografía como estenosis intraluminal $\geq 50\%$ en un segmento coronario ≥ 2 mm.

■ Enmascaramiento



Ciego para los realizadores de las pruebas, tests analizados en el momento.

■ Estadística

Los tests t de Student, Wilcoxon (Mann-Whitney) y χ^2 se usaron para comparar entre variables categóricas gaussianas y no gaussianas. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) se calculan con el 95% de intervalo de confianza. Se usó el test de McNemar para comparar sensibilidades y especificidades. Se calculó el área bajo la curva ROC.

La calibración del ICC se realizó por el test de Hosmer-Lemeshow, indicando $p < 0,05$ como no adecuado. Se calcularon el índice continuo de mejoría de la reclasificación, el índice de mejoría de la discriminación y el índice categórico de mejoría de la reclasificación para evaluar el beneficio de combinar ICC y FR.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con STATA 13, Stat corp. LP, TX.

■ Promoción

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se reclutaron 167 pacientes. Se excluyeron 13 pacientes antes de realizar los tests (no consentimiento en 5 pacientes, hospitalización por infarto agudo de miocardio en 4 pacientes, *bypass* coronario previo en 3 pacientes y realización de trasplante renal en 1 paciente). No se realizaron angio-TC coronarias en 7 pacientes, SPECT en 3 pacientes y coronariografía en 6 pacientes.

En 138 pacientes se determinaron FR y se realizaron ICC, SPECT, angio-TC y coronariografía. En 148 pacientes se determinaron FR y se realizaron ICC y coronariografía.

La prevalencia de ECO determinada por coronariografía fue del 21,7%. De los 8 FR, solo la dislipemia ($p < 0,05$) y la enfermedad cardiovascular previa ($p < 0,05$) fueron significativamente superiores en pacientes con ECO, aunque la suma de todos los FR fue significativamente superior en pacientes con ECO. La media de FR en pacientes con y sin ECO fue similar, de 3 (rango intercuartílico [IQR], 2-4).

La exactitud del número de FR para predecir ECO analizado por área bajo la curva ROC fue de 0,71 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,62-0,81). La calibración por el test de Hosmer-Lemeshow fue aceptable ($p = 0,34$). Usando el punto de corte en 3 FR se obtienen una sensibilidad diagnóstica para ECO del 83%, especificidad del 44%, VPP del 29% y VPN del 90%.

La media de ICC para la cohorte total fue de 129 (IQR, 0-556), 714 (IQR 273-1.730) en pacientes con ECO y 32 (IQR, 0-305) en pacientes sin ECO.

La exactitud del ICC para predecir ECO analizado por área bajo la curva ROC fue de 0,85 (IC del 95%, 0,79-0,91). La calibración por el test de Hosmer-Lemeshow fue aceptable ($p = 0,50$). El mejor punto de corte de ICC para predecir ECO fue de 234. Usando este punto de corte, se obtiene una sensibilidad diagnóstica para ECO del 87%, una especificidad del 71%, un VPP del 46% y un VPN del 95%.

Al combinar FR e ICC, la exactitud del área bajo la curva ROC fue de 0,86 (IC del 95%, 0,81-0,92), mayor que usando solo FR y similar a la exactitud de ICC.

En la tabla 1 se muestra la exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria usando como estratificación primaria los FR y como estratificación secundaria ICC, angio-TC y SPECT.

Tabla 1. Exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria obstructiva (estratificación primaria FR y secundaria ICC, angio-TC y SPECT)

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
FR \geq 3	83 (65-94)	44 (34-72)	29 (20-40)	90 (79-97)
FR \geq 3, ICC	53 (34-72)	83 (75-90)	47 (30-65)	87 (78-92)
FR \geq 3, angio-TC	80 (61-92)	74 (65-82)	46 (32-61)	93 (85-97)
FR \geq 3, SPECT	47 (28-65)	94 (87-97)	67 (43-85)	86 (79-92)

Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; FR: factores de riesgo; ICC: índice de calcio coronario; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Entre paréntesis los intervalos de confianza del 95%.

Tabla 2. Exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria obstructiva (estratificación primaria ICC y secundaria angio-TC y SPECT)

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ICC punto de corte 0	100 (88-100)	32 (24-42)	29 (21-39)	100 (90-100)
ICC punto de corte 100	100 (88-100)	60 (50-70)	41 (30-53)	100 (95-100)
ICC punto de corte 234	87 (69-96)	71 (62-80)	46 (32-59)	95 (88-99)
ICC punto de corte 400	67 (47-83)	77 (68-84)	44 (30-60)	89 (81-95)
ICC bajo (punto de corte predeterminado en 400)				
ICC < 400 y angio-TC	80 (44-98)	80 (69-88)	32 (15-54)	97 (90-100)
ICC < 400 y SPECT	60 (26-88)	80 (69-88)	26 (10-48)	94 (86-98)
ICC alto (punto de corte predeterminado en 400)				
ICC ≥ 400 y angio-TC	100 (83-100)	8 (1-26)	47 (31-62)	100 (16-100)
ICC ≥ 400 y SPECT	50 (27-73)	88 (69-98)	77 (46-95)	69 (50-84)

Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; ICC: índice de calcio coronario; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
Entre paréntesis los intervalos de confianza del 95%

En la tabla 2 se muestra la exactitud diagnóstica de enfermedad coronaria usando como estratificación primaria el ICC y como estratificación secundaria angio-TC y SPECT.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de FR como estratificación primaria tiene alta sensibilidad pero baja especificidad y bajo VPP, lo cual puede limitar su uso como herramienta aislada.

La estratificación de riesgo de ECO en pacientes candidatos a trasplante renal con FR combinado con tests de estrés no invasivos (propuesto por el American College of Cardiology y la American Heart Association [ACC/AHA]) puede ser insuficiente, con una baja sensibilidad, lo que conlleva a un alto porcentaje de infraclasificación de pacientes con ECO (falsos negativos).

El ICC proporciona una mayor exactitud en predecir ECO que los FR, puede ser una mejor herramienta de estratificación primaria de riesgo en candidatos a trasplante renal, y presenta alta sensibilidad y especificidad y VPP superior a los FR aislados.

La angio-TC tiene mayor exactitud diagnóstica que la SPECT en pacientes con ICC bajo/moderado, y es una atractiva herramienta diagnóstica en este subgrupo.

No identifican un test óptimo no invasivo en pacientes con ICC alto, y proponen que podría ser necesario realizar tests invasivos en este subgrupo.

Los resultados de este estudio pueden contribuir y suplementar a las actuales recomendaciones clínicas para estratificar riesgo de ECO en candidatos a trasplante renal.

■ LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los autores inciden en que la ECO no siempre causa isquemia miocárdica y esto puede influir en la exactitud diagnóstica de la SPECT como test no invasivo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La mortalidad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en receptores de trasplante renal; la identificación de los pacientes en lista de espera que se beneficien de detección y tratamiento de ECO mediante coronariografía sigue siendo objeto de estudio y debate. Los FR cardiovascular propuestos por el ACC/AHA para pacientes con enfermedad renal crónica son: edad > 60 años, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cardiovascular previa, > 1 año en diálisis. El número de FR que se considera razonable para ampliar la evaluación cardiológica es de 3¹.

Este estudio muestra que la estratificación primaria de riesgo de ECO mediante ICC puede ser superior a los FR cardiovasculares.

Se encuentran las siguientes críticas metodológicas en la realización del estudio:

- En el diseño del estudio (clinicaltrials.org) se incluye como objetivo secundario investigar la nefropatía inducida por contraste tras angio-TC y cateterismo, pero no se analiza en el artículo.
- Los pacientes que se incluyen en el estudio son los remitidos para evaluación cardíaca y que cumplen al menos uno de los criterios de inclusión, lo que conlleva un sesgo de selección de los pacientes y, a pesar de ello, existe una prevalencia de ECO inferior a otros estudios², lo que afecta a los valores predictivos de las pruebas diagnósticas. Además es llamativo que los criterios de inclusión y exclusión que se incluyen en el protocolo publicado en clinicaltrials.gov difieren de los aportados en el artículo, contribuyendo a este sesgo de selección.
- Por otra parte, identificar ECO no implica isquemia miocárdica y, por lo tanto, mortalidad cardiovascular, y hasta el momento, ningún estudio documenta que los beneficios del *screening* superen a los daños y a los costes. Son necesarios más estudios para estratificar el riesgo de enfermedad coronaria y eventos isquémicos en población candidata a trasplante renal.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Test *screening* de enfermedad cardiovascular

Tipo de artículo: Pruebas diagnósticas

Palabras clave: Trasplante renal. Factores de riesgo. Índice de calcio coronario. Angio-TC. SPECT. Coronariografía

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates. A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:434-80.
2. Rosário MA, Lima JJ, Parga JR, Avila LF, Gowdak LH, Lemos PA, et al. Coronary calcium score as predictor of stenosis and events in pretransplant chronic renal failure. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:236-43.