

## Original

# Pronóstico a largo plazo de la enfermedad renal crónica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratado con estrategia invasiva

Ildefonso Roldán Torres\*, Inmaculada Salvador Mercader, Claudia Cabadés Rumbeu, José Luis Díez Gil, José Ferrando Cervelló, Marta Monteagudo Viana, Rubén Fernández Galera y Vicente Mora Llabata

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2016

Aceptado el 17 de noviembre de 2016

#### Palabras clave:

Enfermedad renal crónica  
Síndrome coronario agudo  
Pronóstico  
Estrategia invasiva

### R E S U M E N

**Introducción y objetivo:** Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Sin embargo, la información disponible en esta población específica es escasa. Evaluamos el efecto de la ERC en el pronóstico a largo plazo de pacientes con SCASEST tratados con estrategia invasiva.

**Métodos:** Registro prospectivo de pacientes con SCASEST y coronariografía. Definimos ERC como una tasa de filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La variable de valoración final fue el combinado de muerte y reingreso cardiovasculares (nuevo síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca e ictus no fatales). Estimamos la probabilidad acumulada, estratificada por ERC, y la relación entre esta y la tasa de riesgo del evento combinado a 3 años.

**Resultados:** Incluimos a 248 pacientes, con media de edad de 66,9 años; el 25% eran mujeres. Los 67 casos (27%) con ERC fueron mayores (74,9 vs. 63,9 años;  $p < 0,0001$ ) y con más prevalencia de hipertensión (89,6 vs. 66,3%;  $p < 0,0001$ ), diabetes (53,7 vs. 35,9%;  $p = 0,01$ ), historia de insuficiencia cardíaca (13,4 vs. 3,9%;  $p = 0,006$ ) y anemia (47,8 vs. 16%;  $p < 0,0001$ ). Sin diferencias en la extensión de la enfermedad coronaria. La ERC se asoció a mayor probabilidad (49,3 vs. 28,2%; log-rank  $p = 0,001$ ) y tasa de riesgo del evento combinado (HR ajustada: 1,94; IC 95%: 1,12-3,27;  $p = 0,012$ ). La ERC fue predictor independiente de eventos (HR: 1,66; IC 95%: 1,05-2,61;  $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con SCASEST tratados con estrategia invasiva, la ERC se asocia de manera independiente a mayor riesgo de eventos cardiovasculares a 3 años.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [il.roltant@comv.es](mailto:il.roltant@comv.es) (I. Roldán Torres).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.011>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Long-term prognosis of chronic kidney disease in non-ST elevation acute coronary syndrome treated with invasive strategy

### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic kidney disease  
Acute coronary syndrome  
Prognosis  
Invasive management

**Background and aim:** Patients with chronic kidney disease (CKD) have an increased risk of adverse cardiovascular outcomes after non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). However, the information available on this specific population, is scarce. We evaluate the impact of CKD on long-term prognosis in patients with NSTEMACS managed with invasive strategy.

**Methods:** We conduct a prospective registry of patients with NSTEMACS and coronary angiography. CKD was defined as a glomerular filtration rate < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. The composite primary end-point was cardiac death and non fatal cardiovascular readmission. We estimated the cumulative probability and hazard rate (HR) of combined primary end-point at 3-years according to the presence or absence of CKD.

**Results:** We included 248 p with mean age of 66.9 years, 25% women. CKD was present at baseline in 67 patients (27%). Patients with CKD were older (74.9 vs. 63.9 years;  $P<.0001$ ) with more prevalence of hypertension (89.6 vs. 66.3%;  $P<.0001$ ), diabetes (53.7 vs. 35.9%;  $P=.011$ ), history of heart failure (13.4 vs. 3.9%;  $P=.006$ ) and anemia (47.8 vs. 16%;  $P<.0001$ ). No differences in the extent of coronary artery disease. CKD was associated with higher cumulative probability (49.3 vs. 28.2%; log-rank  $P=.001$ ) and HR of the primary combined end-point (HR: 1.94; CI95%: 1.12-3.27;  $P=.012$ ). CKD was an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes at 3-years (HR: 1.66; CI95%: 1.05-2.61;  $P=.03$ ).

**Conclusions:** In NSTEMACS patients treated with invasive strategie CKD is associated independently with an increased risk of adverse cardiovascular outcomes at 3 years.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) abarca un grupo heterogéneo de trastornos que afectan a la estructura y la función del riñón<sup>1</sup>. Su prevalencia sigue aumentando, y alcanza entre el 2,5% y el 11,2% de la población adulta de los países desarrollados<sup>2,3</sup> y hasta el 40% en grandes registros de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)<sup>4</sup>. Su presencia en estos casos se relaciona con un aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares (EACV) atribuido, habitualmente, a la mayor frecuencia de factores de riesgo tradicionales<sup>2,5</sup>.

En el SCASEST de alto riesgo, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados aconsejan una estrategia invasiva, con angiografía y revascularización si procede, respecto a una conservadora (reservando los procedimientos invasivos si se demuestra isquemia)<sup>6-9</sup>. Las directrices actuales recomiendan que el nivel de cuidados ofrecido a los pacientes con ERC no debe verse afectado por la disfunción renal salvo cuando sea necesario el ajuste de dosis de fármacos<sup>9</sup>. No obstante, datos de estudios observacionales y registros recientes muestran que en estos casos se aplican con menos frecuencia procedimientos diagnósticos de beneficio probado<sup>4</sup>. Si la diferencia en el manejo explica los resultados desfavorables es un tema de debate. Por una parte, los efectos sobre el pronóstico de aplicar una estrategia invasiva en pacientes con ERC no son uniformes en todos los grados de disfunción renal<sup>10,11</sup>. Por otra, factores específicos independientes que actúan en un

medio metabólico que favorece la disfunción endotelial pueden contribuir directamente al mal pronóstico<sup>1,12</sup>.

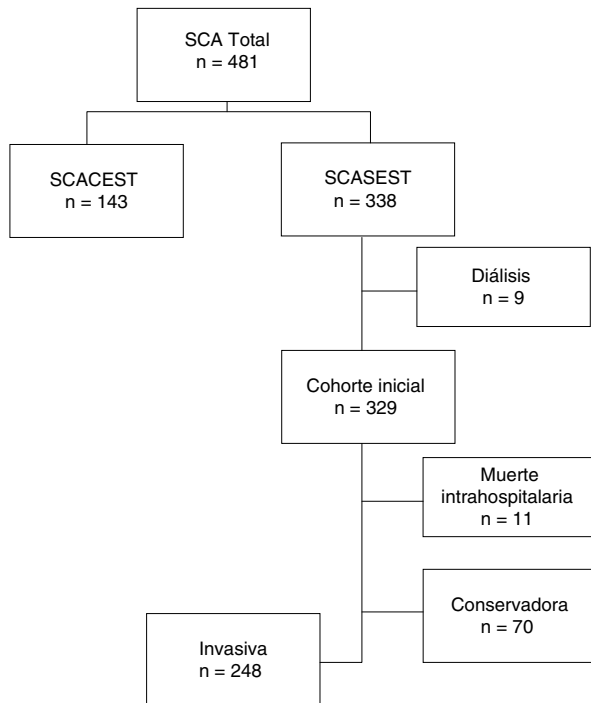
Muchos de los estudios que examinan pacientes con ERC en el seno de un SCASEST son análisis secundarios de ensayos clínicos, que exigen criterios estrictos de inclusión y exclusión respecto a grados moderados y avanzados de insuficiencia renal habitualmente atendidos en la práctica clínica diaria, por lo que estos enfermos no están bien representados<sup>6,7,13</sup>. Otros analizan todo el espectro del síndrome coronario agudo, incluyen o se circunscriben a pacientes en diálisis, o valoran eventos durante la hospitalización o en seguimientos a corto plazo<sup>14-17</sup>. Todo ello implica que, en conjunto, sus resultados son de utilidad limitada en poblaciones de pacientes no seleccionados. El aumento del número de casos con SCASEST que muestran ERC al ingreso y la escasa información en esta población confiere al tema un especial interés<sup>18</sup>.

Evaluamos el efecto a largo plazo de la función renal basal en el riesgo de presentar EACV en una cohorte de pacientes con SCASEST tratados con una estrategia invasiva. Nos centramos en estos pacientes por tratarse de una población más homogénea para valorar la influencia específica de la ERC en los resultados.

## Métodos

### Población de estudio

De un registro clínico observacional en condiciones de práctica clínica habitual de pacientes consecutivos, no seleccionados,



**Figura 1 – Flujo de pacientes.**

con diagnóstico de SCA, recogimos prospectivamente datos relacionados con las características clínicas, incluyendo variables fisiológicas al ingreso, estrategias de manejo, procedimientos realizados y eventos en el seguimiento. La cohorte inicial estuvo compuesta por todos los pacientes mayores de 18 años ingresados entre el 1 de noviembre de 2011 y el 31 de diciembre de 2012 ( $n = 481$ ). Elegimos a aquellos con diagnóstico de SCASEST ( $n = 338$ ), incluyendo angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, según el valor de troponina I en el ingreso. Excluimos a los pacientes que murieron en el hospital durante el episodio índice ( $n = 11$ ) y a aquellos en programa de diálisis periódica previamente al ingreso ( $n = 9$ ). Del resto, escogimos a aquellos en los que se había optado, según criterio de su cardiólogo responsable, por una estrategia de manejo invasivo, definida por la realización de coronariografía, con intención de revascularización, durante el ingreso y que configuró la cohorte de estudio ( $n = 248$ ) (fig. 1).

### Medidas y definiciones

A partir del valor de la creatinina sérica, estimamos la tasa de filtrado glomerular (TFGe) mediante la ecuación de CKD-EPI<sup>19</sup>. La TFGe basal fue calculada con la primera medida de creatinina disponible en el hospital, en todos los casos dentro de las primeras 6 h, y la TFGe al alta con la última determinación obtenida dentro de las 48 h previas. Consideramos ERC<sup>20</sup> una TFGe  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El daño renal agudo fue definido de acuerdo con los criterios de la AKIN<sup>21</sup> basados en los cambios de creatinina entre los valores basal y máximo y consideramos función renal estable una modificación en la creatinina  $<0,3$  mg/dl respecto al valor basal.

Definimos anemia como la presencia de cifras basales de hemoglobina inferiores a 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en hombres. Para la definición de hemorragia mayor utilizamos el tipo 3 de los criterios propuestos por el *Bleeding Academic Research Consortium* que, en síntesis, considera la caída absoluta de hemoglobina  $\geq 3$  g/dl respecto al valor basal, hemorragia intracraneal o cualquier transfusión de hematíes<sup>22</sup>. Consideramos enfermedad coronaria significativa la estenosis  $>70\%$  en al menos una arteria coronaria y como tratamiento médico óptimo (TMO) al alta la prescripción de estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes y antiplaquetarios. Para el diagnóstico de los EACV en el seguimiento, empleamos las definiciones recogidas en las recientes recomendaciones<sup>23</sup>. Elegimos para el análisis el primer evento en acontecer.

La determinación de los EACV se realizó a través de la historia clínica electrónica, la revisión de las asistencias médicas y registros hospitalarios, y el contacto telefónico cuando fue necesario. Todos los casos incluidos otorgaron previamente por escrito su consentimiento informado. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Científicas (CEIC) del hospital y llevado a cabo de acuerdo con los requisitos éticos expresados en la declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores.

El objetivo primario fue determinar, en pacientes con SCASEST tratados con una estrategia invasiva, el riesgo de presentar el combinado de muerte cardiovascular e ingreso por causa cardiovascular (nuevo síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular no fatales), en el seguimiento a largo plazo (3 años), según la TFGe basal.

### Análisis estadístico

Las variables continuas son expresadas como media y desviación estándar (DE) en caso de distribución normal, como mediana y amplitud intercuartil<sub>25-75</sub> en caso de distribución no simétrica, y como porcentajes para las variables categóricas y proporciones. Categorizamos los pacientes según la TFGe en:  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en distintos grados:  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (normal), 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC ligera), 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC ligera-moderada) y  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC moderada-grave). Las características de los pacientes en cada categoría fueron comparadas con una prueba t de Student para las variables continuas y mediante la prueba de  $\chi^2$  para las categóricas. Las tasas de incidencia del EACV a los 3 años de seguimiento tras el alta hospitalaria fueron estimadas mediante el método de Kaplan-Meier de las curvas de supervivencias y comparadas para los grupos con y sin ERC con la prueba de log rank (Mantel-Cox). La relación entre grados de TFGe y el evento combinado de valoración final en el seguimiento fue evaluada mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por el efecto de factores de confusión. Estimamos si la revascularización modificaba la relación entre la ERC y EACV en el seguimiento. Las tasas de riesgos se expresan con el intervalo de confianza del 95%. Para identificar los predictores independientes de EACV incluimos como potenciales variables predictoras aquellas que en el análisis univariante obtuvieron valores  $p < 0,10$  (hipertensión, diabetes, antecedente de insuficiencia cardíaca y de

cardiopatía isquémica, dislipidemia, anemia, hemorragia mayor en el ingreso, ERC al ingreso) forzando la entrada de edad, sexo, revascularización durante el ingreso y TMO al alta, que fueron incorporadas con un procedimiento de selección por pasos a un modelo multivariable de regresión de Cox. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Los análisis fueron realizados empleando IBM SPSS Statistics v.19.

## Resultados

Las características basales de la población se resumen en la tabla 1. La media de edad fue 66,9 años y el 25% eran mujeres. La prevalencia de ERC al ingreso fue del 27% ( $n = 67$ ). La mediana de la TFGe en este subgrupo de pacientes fue de 47,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; el 40,3% presentaba una disfunción renal moderada-grave. En 25 pacientes (10,1%) se diagnosticó daño renal agudo, la mayoría (64%) en el grupo con ERC ( $p < 0,0001$ ). La

incidencia de hemorragia mayor fue del 4,8%, más frecuente, pero sin significación estadística, entre los casos con insuficiencia renal (9 vs. 3,3%;  $p = 0,07$ ). Los pacientes con ERC basal tenían más edad, mayor prevalencia de hipertensión, diabetes, anemia e historia de insuficiencia cardíaca. Además, la frecuencia de microalbuminuria y su cuantía fueron significativamente mayores.

Del total, en el 83,5% ( $n = 207$ ) se hallaron estenosis coronarias significativas, sin diferencias en el número de vasos afectados entre ambos grupos. En 179 pacientes (86,5%) con lesiones coronarias se realizó algún procedimiento de revascularización, en menor porcentaje en los pacientes con ERC y cuanto más deteriorada fue la TFGe (93,2% para  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 72,7% para  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p$  de tendencia 0,007). La mediana de tiempo hasta el cateterismo fue de 4 días y hasta la revascularización, de 5 días. La intervención coronaria percutánea (ICP) fue el procedimiento predominante, alrededor del 90% de los casos, similar en ambos grupos. Tampoco fue diferente el tipo de estrategia

Tabla 1 – Características basales, complicaciones y tratamiento al alta de la población total y estratificada por TFGe

	Total (n = 248)	TFGe (ml/minuto/1,73 m <sup>2</sup> )		p
		<60 (n = 67)	≥60 (n = 181)	
Edad (años)	66,86 (12,6)	74,9 (9,3)	63,87 (12,4)	<0,001
Sexo (mujeres) (%)	25	31	23	0,160
Hipertensión arterial (%)	73	90	66	<0,001
Tabaquismo activo (%)	38	18	45	<0,001
Diabetes mellitus (%)	41	54	36	0,010
Enfermedad cerebrovascular (%)	8	13	6	0,060
EPOC (%)	13	13	13	0,880
Antecedente de CI (%)	38	46	35	0,120
Arteriopatía periférica (%)	8	10	8	0,500
Dislipidemia (%)	66	70	65	0,460
Antecedente de IC (%)	6	13	4	0,006
Fibrilación auricular crónica (%)	13	16	12	0,320
Anemia al ingreso (%)	25	48	16	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,9 (4,4)	29,5 (4,7)	28,7 (4,3)	0,200
Relación albúmina/Cr(o) >30 mg/g	19,3	39	11,9	<0,001
Escala TIMI <sup>a</sup>	3 (3-4)	4 (3-5)	3 (3-4)	0,030
Albúmina/Cr(o) <sup>a</sup>	10,8 (6,3-23,8)	17,5 (10-74,6)	9,2 (5,8-18,5)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	157,4 (35,8)	152,5 (32,5)	159,1 (36,8)	0,210
LDL-C (mg/dl)	95,8 (30,4)	89,7 (25,4)	97,9 (31,7)	0,070
Triglicéridos (mg/dl)	138,7 (60,6)	148,7 (64,1)	135,1 (59,2)	0,130
Hemoglobina (g/dl)	13,2 (1,7)	12,3 (1,8)	13,5 (1,6)	<0,001
PCR ultrasensible (mg/l)	18,8 (28,9)	23,6 (35,8)	17,1 (25,7)	0,130
Troponina I (ng/dl)	1,49 (7,3)	1,12 (2,6)	1,6 (8,4)	0,700
BNP (pg/ml)	190,8 (342,3)	357,3 (447,4)	128,7 (269,9)	<0,001
FEVI (%) (n = 228)	57,4 (10,1)	54 (12,1)	58,6 (8,9)	0,002
Anticoagulación oral al alta	8,5	14,9	6,1	0,030
AAS	93,5	89,6	95	0,120
Doble antiagregación oral (%)	78	70	81	0,060
IECA/ARAI (%)	77	76	77	0,840
Estatina (%)	93	90	94	0,240
Betabloqueantes (%)	85	87	84	0,620

Los valores de las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE).

AAS: Ácido acetilsalicílico; albúmina/Cr(o): albúmina/creatinina en orina; BNP: péptido natriurético cerebral; CI: cardiopatía isquémica; DRA: daño renal agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IECA/ARAI: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IMC: índice de masa corporal; LDL-C: lipoproteína de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

<sup>a</sup> Valores expresados como mediana y amplitud intercuartil.

Tabla 2 – Hallazgos en relación con coronariografía y procedimientos de revascularización

	Total	TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		p
		<60	≥60	
Días hasta cateterismo, mediana (AIC)	4 (1-6)	5 (2-7)	4 (1-6)	0,06
Hasta ICP [mediana (AIC)]	5 (2-8)	7 (2-10)	4 (2-7)	0,07
Tipo de estrategia invasiva (%):				
Urgente (<1 día)	26	22	27	0,45
Precoz (1-3 días)	20	15	22	0,21
Electiva (>3 días)	54	63	51	0,10
Resultado de la coronariografía (%):				
Sin estenosis significativas	16	21	15	0,34
1 vaso	33	33	33	0,89
2 vasos	22	16	24	0,22
3 vasos	29	30	28	0,86
Afectación aislada TCI	2	2	3	0,77
Afectación de DA	25	27	24	0,71
Revascularización (n =207) (%):	86	77	90	0,02
ICP (n =157) (%)	88	90	87	0,57
BPAC (n = 22) (%)	12	10	13	0,57
Revascularización completa ICP (%)	56	49	58	0,30
ICP con stent (n =157) (%)	94	89	96	0,13
ICP con stent farmacológico (n =147) (%)	63	62	63	0,90

AIC: amplitud intercuartil; BPAC: cirugía de derivación aortocoronaria; DA: coronaria descendente anterior; ICP: intervención coronaria percutánea; TCI: tronco común izquierdo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

invasiva adoptada (urgente, precoz o electiva) (tabla 2). En los 28 casos (13,5%) no revascularizados, fue más frecuente la ERC al ingreso (42,9 vs. 22,7%; p = 0,023), el daño renal agudo (21,4 vs. 8%; p = 0,026) y la anemia (39,3 vs. 21%; p = 0,034).

La mediana de seguimiento tras el alta fue de 2,22 años. Durante dicho seguimiento, se recogieron 84 EACV, 9 muertes por causa cardiovascular (3,6%). El reingreso cardiovascular total y desglosado en sus componentes individuales fue más frecuente para cada uno de ellos en el grupo con ERC (tabla 3). La probabilidad acumulada de presentar EACV durante los 3 años de seguimiento fue más frecuente entre los pacientes con ERC (49,3 vs. 28,2%; p = 0,001) (fig. 2). La revascularización no modificó la relación de la insuficiencia renal con el evento combinado ( $P_{interacción} = 0,88$ ) y ( $P_{interacción} = 0,12$ ) específicamente para el ICP (fig. 3). En 20 pacientes (8,1%) se confirmó muerte no cardiovascular (14,9 vs. 5,5%; p = 0,02) para los grupos con y sin ERC, respectivamente.

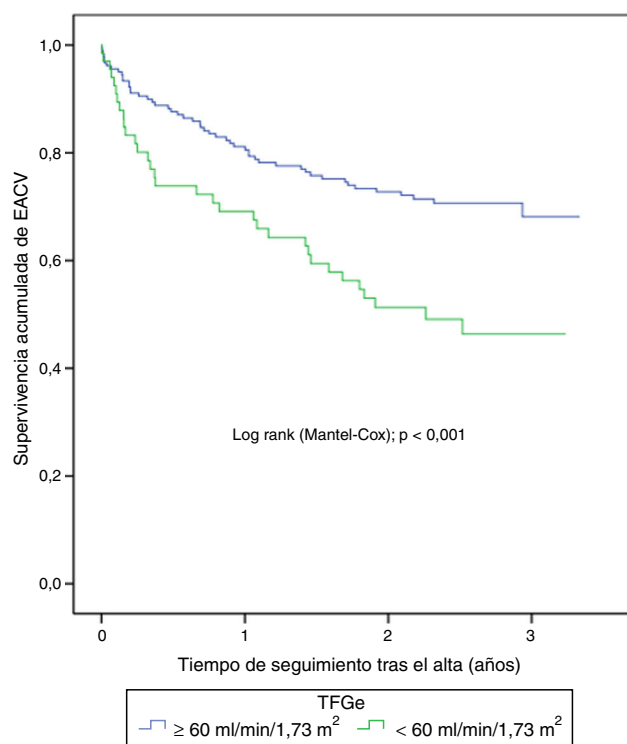
La tasa de riesgo estimada del evento combinado en los pacientes con una TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se duplicó respecto a los casos con ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> incluso en el modelo ajustado, (HR: 1,94; IC 95%: 1,12-3,27; p = 0,012) (tabla 4). Al evaluar los distintos grados de función renal, observamos una tendencia lineal significativa (p < 0,0001) entre la reducción de la TFGe y el riesgo de EACV. Así, en el análisis ajustado, el riesgo, respecto a los pacientes con función renal normal, se multiplicó por 1,61 si la TFGe estaba entre 60 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por 2,60 si se encontraba entre 45 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y por 2,95 si era <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (tabla 5).

El análisis multivariable confirmó a la ERC basal como predictor independiente de riesgo del evento combinado (HR: 1,66; IC 95%: 1,05-2,61; p = 0,03), comparable al valor asociado a la diabetes mellitus. En el 82,7% de los casos la función renal se mantuvo estable durante la hospitalización. La correlación

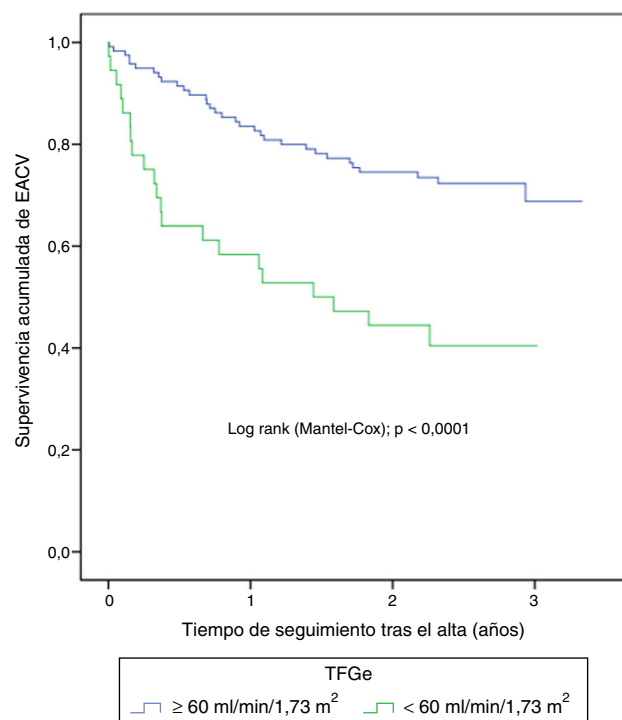
Tabla 3 – Eventos adversos durante el seguimiento a 3 años según TFGe

	Total	TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		p
		<60	≥60	
Muerte cardiovascular	9 (4)	4 (6)	5 (3)	0,230
Muerte total	29 (12)	14 (21)	15 (8)	0,006
Reingreso cardiovascular	75 (30)	29 (43)	46 (25)	0,007
Síndrome coronario agudo	53 (21)	18 (27)	35 (19)	0,200
Insuficiencia cardíaca	16 (6)	9 (13)	7 (4)	0,006
Ictus	6 (2)	2 (3)	4 (2)	0,720

Los datos expresan número de casos y (%).  
TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.



**Figura 2 – Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Los pacientes con ERC presentan una mayor probabilidad de EACV en el seguimiento. EACV: eventos adversos cardiovasculares.**



**Figura 3 – Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en el subgrupo de pacientes tratados con ICP. Los pacientes con ERC mantienen una mayor probabilidad de EACV en el seguimiento. EACV: eventos adversos cardiovasculares.**

entre los valores basales y al alta de creatinina mostró un coeficiente de Spearman de  $\rho = 0,77$ ;  $p < 0,0001$ .

## Discusión

En nuestra población de pacientes con SCASEST y estrategia de tratamiento invasiva detectamos ERC al ingreso en el 27% de los casos, cifra similar a la de otros estudios basados en enfermos tratados con cateterismo<sup>15,24</sup>, pero menor a la de grandes registros de SCASEST<sup>4</sup>. Observamos una tasa de EACV superior en los casos con ERC, con un incremento del riesgo absoluto a largo plazo del 21%.

Como en otros trabajos<sup>5,15,24</sup>, observamos una significativa menor frecuencia de tabaquismo activo en el grupo con ERC. Este dato puede estar en relación con el mayor número de ingresos hospitalarios por cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, tras los que se incide en la corrección de los factores de riesgo modificables. Además, los pacientes con ERC fueron de más edad y peor perfil cardiovascular, con mayor prevalencia de hipertensión y diabetes, en comparación con aquellos con función renal normal. Sin embargo, el aumento del riesgo de EACV observado en aquellos con insuficiencia renal persistió tras el ajuste por las diferencias en las características clínicas basales, lo que indica que la comorbilidad explica solo una parte de dicho riesgo. Por otro lado, cuando

**Tabla 4 – Tasas de riesgo sin ajustar y ajustadas del evento combinado a 3 años según TFGe**

TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	HR (IC 95%)	p	HR ajustada <sup>a</sup> (IC 95%)	p
<60 vs. ≥60	2,45 (1,47-4,08)	0,001	1,94 (1,12-3,27)	0,010
≥90 (n = 87) (referencia)				
60-89 (n = 94)	1,71 (0,97-3,02)	0,060	1,61 (0,85-3,08)	0,150
45-59 (n = 40)	2,41 (1,26-4,59)	0,008	2,6 (1,21-5,59)	0,010
<45 (n = 27)	3,42 (1,74-6,74)	<0,001	2,95 (1,25-6,97)	0,010

HR: tasa de riesgo; IC: intervalo de confianza; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

<sup>a</sup> Ajustadas por: edad, sexo, factores de riesgo CV clásicos, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedente de cardiopatía isquémica o estenosis coronaria conocida, antecedente de insuficiencia cardíaca, presencia de fibrilación auricular y anemia, escala TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), daño renal agudo, extensión de la enfermedad coronaria y tratamiento, incluyendo la revascularización durante el ingreso y el tratamiento médico óptimo al alta.

**Tabla 5 – Predictores independientes de EACV a 3 años**

Predictores	HR (IC 95%)	p
ERC	1,66 (1,05-2,61)	0,03
Diabetes mellitus	2,1 (1,35-3,28)	0,001
Hemorragia durante ingreso	2,42 (1,06-5,51)	0,04
Historia de insuficiencia cardíaca	2,48 (1,21-5,09)	0,01

EACV: eventos adversos cardiovasculares; ERC: enfermedad renal crónica; HR: tasa de riesgo; IC: intervalo de confianza.

analizamos las contribuciones relativas de la edad, los factores de riesgo convencionales y la ERC al evento combinado en el seguimiento, el riesgo relacionado con esta última fue comparable al asociado con la diabetes. Este dato es concordante con metaanálisis recientes<sup>25</sup> y estudios que analizan solo eventos hospitalarios y a corto plazo<sup>14</sup> y subraya el papel de la ERC como factor de riesgo.

El pronóstico en el SCASEST ha mejorado en las últimas décadas<sup>9</sup>. Una cuestión que se plantea es si el subgrupo de pacientes con ERC recibe un manejo apropiado. Estudios recientes que examinan la tendencia en la adopción de TMO y estrategias de revascularización en estos casos confirman su menor aplicación<sup>4,24,25</sup>, incluso en ensayos clínicos bien regulados<sup>5</sup>. Nosotros también observamos que en el grupo con ERC fue menos frecuente la revascularización, si bien alcanzó porcentajes superiores a los referidos en estos trabajos. Una explicación para este dato puede ser que los pacientes con ERC han estado poco representados o excluidos de los ensayos clínicos pivotaes en los que se han valorado los avances en la estrategia de manejo del SCASEST<sup>26-30</sup>. Por lo tanto, se desconoce en gran medida de qué manera mejoran el pronóstico de estos sujetos y si su utilización conlleva un beneficio prolongado en el tiempo y en todos sus niveles de gravedad. En la línea de lo referido en grandes registros<sup>11,23,31</sup>, nuestros resultados muestran que, incluso tras la revascularización, la ERC mantiene una asociación significativa con un riesgo superior de EACV a largo plazo. Esta falta de beneficio global es probable que se deba a la mayor complejidad de las estenosis coronarias y al incremento de complicaciones después del procedimiento asociado con el ICP<sup>15,32</sup>.

Son escasos los trabajos que valoran la influencia específica de la ERC sobre los resultados en pacientes con SCASEST manejados exclusivamente con una estrategia invasiva. En algunos, como en un reciente análisis retrospectivo del registro ACTION, se ha comprobado que la ERC es un potente predictor de mortalidad hospitalaria en pacientes con SCASEST tratados mediante ICP<sup>15</sup>. En el de Bonello et al., un estudio también con diseño retrospectivo y que incluyó SCASEST y SCASEST se observó que, a pesar de un tratamiento óptimo, el pronóstico de los pacientes con ERC fue peor que el de los que presentaban función renal normal<sup>16</sup>. Previamente, Mueller et al. investigaron la asociación entre la función renal basal y la mortalidad total, después de un SCASEST, en una cohorte de pacientes tratados predominantemente con ICP muy precoz (mediana de 5 h). Tras el ajuste, la ERC se mantuvo como predictor de mortalidad a largo plazo (HR: 2,6; IC 95%: 1,5-4,5)<sup>33</sup>.

Respecto a estos, nuestro estudio tiene algunas peculiaridades. Analiza, con datos extraídos en condiciones de

práctica clínica habitual, eventos cardiovasculares a largo plazo, incluye solo a los pacientes con SCASEST a los que se ha realizado coronariografía para distinguir entre el efecto propio de la ERC y el derivado de un menor empleo de terapias de beneficio probado, y excluye los casos en diálisis para evitar el sesgo del mayor deterioro de la función renal sobre los EACV referidos con una estrategia invasiva<sup>16</sup>. A pesar de la alta tasa de revascularización, la ausencia de diferencias en la frecuencia de la prescripción de un TMO al alta y en el empleo de stents liberadores de fármacos persistió una asociación significativa y gradual entre la reducción de la TFGe y el riesgo del evento combinado a largo plazo.

Nuestros resultados, y los referidos en otros trabajos<sup>2,12,34</sup>, indican que factores relacionados con la insuficiencia renal contribuyen a su peor pronóstico. Así, en investigaciones recientes, se ha comprobado que la ERC predispone a una menor reserva de flujo coronario y que esta es un predictor de eventos independiente de la extensión de la afectación coronaria<sup>35</sup>. Este dato puede explicar que, a pesar de no existir diferencias en la severidad de la enfermedad coronaria entre ambos grupos, nuestros casos con ERC presentaron mayor riesgo de EACV a largo plazo. Por otra parte, estos pacientes tuvieron un aumento significativo de albuminuria respecto a los que tenían una función renal normal. Estudios epidemiológicos han demostrado una relación gradual entre este incremento y los EACV que es independiente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales<sup>1,36</sup>. Otros mecanismos como el daño renal agudo<sup>21</sup> y la anemia<sup>37</sup>, relacionados con los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular de la ERC, también fueron más frecuentes en estos pacientes.

Nuestros hallazgos apoyan la consideración de la ERC como predictor independiente de complicaciones cardiovasculares tras un SCASEST e indican que en el pronóstico de estos pacientes influyen factores específicos relacionados con la disfunción renal.

## Limitaciones

Definimos la ERC por la TFG calculada con el primer valor de creatinina sérica determinado en el hospital. Para diagnosticar el proceso de crónico se precisa la presencia de daño renal o la disminución de la función del riñón durante al menos 3 meses. No obstante, consideramos que nuestros resultados permiten la comparación con los de los otros estudios analizados y que también utilizan el valor de la creatinina sérica basal al ingreso para clasificar al grupo con ERC. Se trata de un estudio observacional, con datos extraídos de un único centro, y la indicación de una estrategia invasiva fue a criterio del médico responsable, lo que puede representar un sesgo. La TFGe puede variar durante el ingreso, si bien analizamos su estabilidad y la relación entre los valores al ingreso y al alta, y obtuvimos una buena correlación. Por último, el registro no fue diseñado específicamente para evaluar los riesgos y beneficios de una estrategia invasiva en pacientes con ERC y SCASEST.

## Conclusiones

La ERC es frecuente en los pacientes con SCASEST tratados con una estrategia invasiva. Nuestros resultados indican que

la disminución de la función renal en este contexto clínico es un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares a largo plazo y que su efecto negativo sobre el pronóstico se mantiene a pesar del manejo.

### ¿Qué se sabe del tema?

Los pacientes con ERC y SCASEST han sido poco representados o excluidos de los ensayos clínicos en los que se han valorado los avances en la estrategia de manejo del SCASEST, por lo que faltan datos definitivos en esta población específica. Los efectos sobre el pronóstico a largo plazo de aplicar una estrategia invasiva, con y sin revascularización, en este subgrupo de enfermos son en gran medida desconocidos.

### ¿Qué aporta de nuevo?

Nuestro estudio analiza datos de la vida real obtenidos de pacientes consecutivos con SCASEST, algunos de los cuales quedarían excluidos de los grandes estudios clínicos aleatorizados, y evalúa la utilización específica de una estrategia invasiva. Sus resultados extienden el impacto pronóstico negativo de la ERC a un seguimiento a largo plazo y proporcionan una referencia para las tasas de eventos adversos cardiovasculares en la práctica clínica habitual.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165-80.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339-52.
- Otero A, Gayoso P, García F, de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int*. 2005;68:16-9.
- Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: A report from the national cardiovascular data acute coronary. *Circulation*. 2010;121:357-65.
- Rhee J-W, Wiviott SD, Scirica BM, Gibson CM, Murphy Sa, Bonaca MP, et al. Clinical features, use of evidence-based therapies, and cardiovascular outcomes among patients with chronic kidney disease following non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2014;37:350-6.
- Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-104.
- Fox KAA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2005;366:914-20.
- Melloni C, Cornel JH, Hafley G, Neely ML, Clemmensen P, Zamoryakhin D, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term ischemic and bleeding outcomes in medically managed patients with acute coronary syndromes: Insights from the TRILOGY ACS Trial. 2015.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2015;32:2999-3054.
- Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246-9.
- Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenstrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-st-elevation myocardial infarction: Data from the Swedish web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies. *Circulation*. 2009;120:851-8.
- McCullough PA. Why is chronic kidney disease the «spoiler» for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:725-8.
- Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, Spacek R, De Winter RJ, Stern NM, et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: A collaborative systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1032-43.
- Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:718-24.
- Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox CS, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with nonst-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1002-8.
- Bonello L, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Okabe T, Pinto Slottow TL, et al. Impact of optimal medical therapy and revascularization on outcome of patients with chronic kidney disease and on dialysis who presented with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:535-40.
- Seyfarth M, Kastrati A, Mann JF, Ndrepepa G, Byrne RA, Schulz S, et al. Prognostic value of kidney function in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:830-9.
- Rifkin DE, Sarnak MJ. Chronic kidney disease: Absence of evidence or evidence of absence? ACS treatment in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:449-50.
- Andrew S, Levey MD, Lesley A, Stevens MD. NIH public estimating GFR using the CKD EPIdemiology collaboration (CKD- EPI) creatinine equation: More accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions access. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:622-7.
- KDIGO clinical practice guideline for the evaluation, management of chronic kidney disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work. Kidney Int Suppl*. 2013;3, 4-4.



21. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
22. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-47.
23. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:403-69.
24. Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch Intern Med.* 2010;170:888-95.
25. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380:807-14.
26. Wong JA, Goodman SG, Yan RT, Wald R, Bagnall AJ, Welsh RC, et al. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J.* 2009;30:549-57.
27. Santolucito PA, Tighe DA, McManus DD, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, et al. Management and outcomes of renal disease and acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2010;123:847-55.
28. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int.* 2006;70:2021-30.
29. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA.* 2006;296:1377-84.
30. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J.* 2004;25:1998-2005.
31. Hachinohe D, Jeong MH, Saito S, Ahmed K, Hwang SH, Lee MG, et al. Management of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2011;108:206-13.
32. Gupta T, Paul N, Kolte D, Harikrishnan P, Khera S, Aronow WS, et al. Association of chronic renal insufficiency with in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015;4, e002069-e002069.
33. Mueller C, Neumann FJ, Perruchoud AP. Renal function and long term mortality after unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2004;90:902-7.
34. Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1182-92.
35. Mohandas R, Segal M, Srinivas TR, Johnson BD, Wen X, Handberg EM, et al. Mild renal dysfunction and long-term adverse outcomes in women with chest pain: Results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2015;169:412-8.
36. Gorostidi M. La insuficiencia renal como nuevo factor de riesgo cardiovascular. Riesgo vascular ligado a la oligoalbuminuria. *Nefrología.* 2004;24 Supl 6:47-61.
37. Raposeiras Roubín S, Abu-Assi E, Iglesias Álvarez D, González Ferreiro R, García Acuña JM, González Juanatey JR. Actitud terapéutica ante pacientes con anemia grave ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST e impacto pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:1058-9.