

¿Existe beneficio de una estrategia invasiva de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?

Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1608-18.

Análisis crítico: **Victoria Eugenia García-Montemayor, Marina Sánchez-Agosta Martínez***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2020;12(2):32-36

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. Los pacientes fueron seguidos en los meses 1, 3, 5, 6 y 12 después de la aleatorización durante el primer año y después cada 6 meses hasta los 36 meses. Registrado en clinicaltrials.gov con el número NCT-01985360.

■ Asignación



Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir una estrategia invasiva inicial con angiografía coronaria o una estrategia conservadora con tratamiento médico.

■ Enmascaramiento



Ensayo abierto.

■ Ámbito



Pacientes reclutados en 118 centros de 30 países.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 21 años con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² o diálisis) y con isquemia miocárdica moderada o grave, demostrada con el ejercicio o prueba de estrés farmacológica.

■ Criterios de exclusión

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 35\%$, antecedente de cateterismo o tomografía computarizada con estenosis $> 50\%$ de la arteria principal izquierda, antecedente de hallazgo en cateterismo de enfermedad de la arteria coronaria no obstructiva ($< 50\%$ de estenosis en vasos epicárdicos principales), anatomía coronaria inadecuada para cualquier intervención percutánea o derivación, niveles inaceptables de angina a pesar de dosis plenas de tratamiento médico, tratamiento médico antianginoso incompleto,

historia de mala adherencia al tratamiento médico, síndrome coronario agudo durante los 2 meses previos, tratamiento percutáneo por cateterismo durante los 12 meses previos, accidente cerebrovascular isquémico durante los 6 meses previos o hemorrágico en cualquier momento, taquicardia ventricular que requiera ser invertida, insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA que requiera hospitalización durante los 6 meses previos, miocardiopatía hipertrófica o dilatada no isquémica, enfermedad valvular grave, alergia al contraste, cirugía mayor programada que requiera la interrupción de la terapia antiplaquetaria dual, embarazo, peso corporal que excede el límite para el cateterismo cardíaco, angina de clase III de la Canadian Cardiovascular Society de inicio reciente o rápidamente progresiva, angina de clase IV de la Canadian Cardiovascular Society, como la angina de reposo no provocada, alto riesgo de sangrado con terapia dual antiplaquetaria y ser receptor de trasplante cardíaco.

■ Intervención

De los 802 pacientes, 777 fueron aleatorizados de la siguiente manera:

- 388 en el grupo de estrategia invasiva, que consiste en la realización de una coronariografía dentro de los 30 días tras la aleatorización con revascularización percutánea o derivación coronaria tan pronto como sea posible.
- 389 en el grupo de la estrategia conservadora en los que la coronariografía solo se realizó en aquellos en que no funcionó la terapia médica, como aquellos con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio reanimado o angina refractaria a tratamiento médico. El tratamiento médico se divide en 3 bloques:
 - Tratamiento de la angina.
 - Tratamiento hipolipidemiante.
 - Tratamiento antihipertensivo.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Variables de resultados

Variable principal

Resultado compuesto de muerte o infarto de miocardio no mortal.

Variable secundaria

Resultado compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal u hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardiaca o paro cardiaco reanimado.

Variable de seguridad

Recogen aquellos casos en que es necesario el *inicio de diálisis* en pacientes que previamente no la recibían y un *resultado compuesto consistente en inicio de diálisis o muerte*.

■ Análisis estadístico

Los resultados se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar.

- Método de Kaplan-Meier para estimar ratios de resultados que no estaban sujetos a riesgos de competición: resultado mortal y resultados compuestos que incluyen muerte.

- Pruebas no paramétricas para el cálculo de incidencia acumulada de resultados con riesgo de competición: resultado no mortal y los que incluyen causa específica de muerte.
- Modelo de Cox proporcional: para estimar los efectos de cada tratamiento. Para evitar la heterogeneidad entre los pacientes del ensayo, el modelo de Cox se ajustó a variables basales: edad, sexo, función renal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y diabetes.

■ Ética y registro

El comité ético correspondiente o la institución de cada uno de los centros que han participado en el estudio aprobaron el desarrollo del ensayo.

■ Promoción y conflicto de intereses

Declaran que el trabajo ha sido financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute. Además, los materiales y dispositivos utilizados en el trabajo han sido financiados por varias empresas de la industria farmacéutica descritas en el texto.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

802 pacientes se incluyeron en el ensayo. De estos, 777 se distribuyeron al azar: 388 en el grupo de estrategia invasiva y 389 en el grupo de estrategia conservadora. El 53,4% de los pacientes estaban en diálisis en el momento de la aleatorización. Entre quienes no recibían diálisis, la media de filtrado glomerular fue de 23 ml/min/1,73 m². El 37,8% de los pacientes presentaban isquemia miocárdica grave.

Comentan mayor proporción de medicación antianginosa en el grupo de estrategia conservadora y mayor proporción de doble antiagregación en el grupo de estrategia invasiva.

Recogen también el porcentaje de procedimientos de coronariografía y revascularización durante los 3 años de seguimiento del ensayo.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - Coronariografía: 85,2%.
 - Revascularización: 50,2%.

Encuentran enfermedad coronaria multivaso en el 51,3% de los pacientes y ausencia de enfermedad coronaria obstructiva en el 26,5% de los casos.

- En el grupo de estrategia conservadora:
 - Coronariografía: 31,6%.
 - Revascularización: 19,6%.

Más del 99% de los pacientes esperados por año completaron el estudio. La media de duración del seguimiento fue de 2,2 años.

Variable principal

Resultado compuesto de muerte o infarto de miocardio no mortal

Hazard ratio ajustado de 1,01 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,79-1,29; $p = 0,95$) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 123 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 36,4%.

- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 129 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 36,7%.

Resultados en la variable secundaria

Resultado compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal u hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o paro cardíaco reanimado

Hazard ratio ajustado de 1,01 (IC95%: 0,79-1,29) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 132 pacientes.
 - Incidencia de muerte por alguna causa: 94 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 27,2%.
 - Incidencia de muerte cardiovascular: 76 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 22,9%.
 - Incidencia de infarto de miocardio: 46 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 15%.
 - Incidencia de hospitalización por angina inestable: 1 paciente.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 0,3%.
 - Incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca: 17 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 4,7%.
- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 138 pacientes.
 - Incidencia de muerte por alguna causa: 98 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 27,8%.
 - Incidencia de muerte cardiovascular: 82 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 22,9%.
 - Incidencia de infarto de miocardio: 56 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 15,9%.
 - Incidencia de hospitalización por angina inestable: 6 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 1,7%.
 - Incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca: 12 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 3,6%.

Resultado de seguridad: muerte o inicio de diálisis

Hazard ratio ajustado de 1,48 (IC95%: 1,04-2,11; $p = 0,03$) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 75 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 44,8%.
- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 61 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 42,4%.

Resultado de seguridad: inicio de diálisis

Hazard ratio ajustado de 1,47 (IC95%: 0,88-1,47; $p = 0,14$) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 36 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 24,1%.
- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 29 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 25%.

Efectos secundarios

Los autores comentan la existencia de un riesgo aumentado de ictus en el grupo de estrategia invasiva, aunque refieren que se trata de ictus no asociados al procedimiento ya que, en su mayoría, suceden después de 30 días después de la intervención. Ocurren en el 22% frente al 6% (estrategia invasiva frente a conservadora) con un *hazard ratio* ajustado de 3,76 (IC95%: 1,52-9,32; $p = 0,004$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del trabajo concluyen que, tras el análisis de los resultados del ensayo, entre pacientes con enfermedad coronaria estable, enfermedad renal crónica avanzada y moderada o grave isquemia miocárdica, no encuentran evidencia de que una estrategia invasiva inicial, en comparación con una estrategia conservadora inicial, reduzca el riesgo de muerte o de infarto de miocardio no mortal.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

Los pacientes con ERC y enfermedad isquémica cardiaca estable presentan un alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (mortales y no mortales)¹. Tras revisar la bibliografía, en el momento actual, no existe un tratamiento bien definido sobre la enfermedad isquémica cardiaca estable². Además, los pacientes con enfermedad renal moderada o avanzada suelen excluirse de ensayos clínicos referentes a este tema; las medidas tomadas en este tipo de pacientes suelen ser resultado de extrapolación de resultados de manejo de pacientes con enfermedad cardiaca isquémica estable y ausencia de insuficiencia renal.

El manejo de la enfermedad cardiaca isquémica estable podría dividirse en 2 estrategias: estrategia conservadora, consistente en un tratamiento médico optimizado y/o realización de angiografía si se considera necesario en función de la evolución, y estrategia invasiva, consistente en angiografía de inicio y angioplastia percutánea con cirugía coronaria según proceda².

Respecto al ensayo clínico que se está analizando, ISCHEMIA-CKD, se trata de una cohorte de 777 pacientes con ERC avanzada (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) y enfermedad isquémica cardiaca estable que se distribuyen de forma aleatoria 1:1 entre estrategia conservadora y estrategia invasiva.

Estos pacientes provienen de un ensayo clínico principal, ISCHEMIA, con 5.179 pacientes.

El objetivo primario de ISCHEMIA-CKD es determinar cómo una estrategia invasiva inicial junto con un tratamiento médico óptimo puede mejorar la variable primaria de muerte por todas las causas o infarto de miocardio no mortal.

Estrategias de manejo

- Conservadora: se restringe la angiografía solo a pacientes en los que falla el tratamiento médico optimizado.
- Invasiva: se realiza angiografía en los primeros 30 días tras la aleatorización. Si procede, se realiza angioplastia o se deriva a cirugía cardiaca. Además, todos reciben también tratamiento médico optimizado.

Es importante destacar que, a diferencia de estudios previos, la aleatorización a una estrategia u otra se lleva a cabo antes de realizar la coronariografía, con lo que disminuye el sesgo de selección, se aleatorizan a una estrategia u otra sin conocimiento previo de si existen lesiones coronarias o no, lo cual aporta fortaleza a los resultados del estudio, ya que no ha habido selección previa de pacientes.

En cuanto a la evaluación de resultados se encuentra:

- Ausencia de diferencias en la variable principal, «Muerte o infarto de miocardio no mortal». Esto puede deberse al hecho de que en la mitad de los pacientes del grupo de estrategia invasiva no se realizó revascularización, ya que no existía enfermedad coronaria obstructiva que lo justificara. La presencia de enfermedad coronaria no obstructiva es mucho mayor en los pacientes de ISCHEMIA-CKD que en los pacientes del ensayo principal ISCHEMIA.
- Ausencia de diferencias en la variable secundaria, «Muerte, infarto de miocardio no mortal, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardiaca o paro cardiaco reanimado».

La ausencia de diferencias tanto en la variable principal como en la secundaria podría deberse al hecho de que, dados los criterios de exclusión tan estrictos, los pacientes seleccionados para el estudio eran pacientes muy estables desde el punto de vista clínico y de objetivos terapéuticos, presentaban un control excelente del perfil lipídico y, en aquellos pacientes con diabetes, la hemoglobina glucosilada se encontraba en rango, lo que demostró un buen control de esta.

Quizás hubiera sido útil evaluar los resultados a largo plazo en aquellos pacientes que, aunque requerían revascularización por resultados de angiografía, esta revascularización no se realizó de forma completa, por lo que pudo encontrarse diferencia de resultados a largo plazo en este subgrupo de pacientes.

Existen estudios secundarios que analizan síntomas relacionados con la angina, función y calidad de vida de los pacientes tanto del estudio ISCHEMIA como ISCHEMIA-CKD³. Encuentran que, en los pacientes de ISCHEMIA, con isquemia moderada o grave, inclui-

do el 35% de pacientes sin angina en el momento basal, la estrategia invasiva obtuvo una mejora en el estado de salud relacionado con la angina. Entre pacientes asintomáticos, las diferencias en calidad de vida fueron mínimas. En los pacientes de ISCHEMIA-CKD no se demostró una diferencia sustancial respecto al estado de salud y/o calidad de vida con una estrategia invasiva inicial.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

Entre pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable que presentan ERC avanzada, el riesgo de eventos clínicos es 3 veces mayor que en aquellos pacientes sin ERC, pero una estrategia invasiva inicial no parece que reduzca los eventos o síntomas de angina de estos pacientes. Con esto, se puede asumir que pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable y ERC pueden ser tratados con una estrategia conservadora.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Cardiopatía isquémica

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica avanzada

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Enfermedad renal crónica avanzada. Coronariografía. Revascularización.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford)

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, O'Brien SM, Herzog CA, Stone GW, et al. 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.
2. Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1468-70.
3. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. ISCHEMIA Research Group. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1408-19.