

Progresión de la insuficiencia renal crónica. Métodos de evaluación

F. Lacordelle, E. Schwedt y N. Mazzuchi

Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. Montevideo (Uruguay).

Introducción

A nivel experimental se ha puesto en evidencia que la reducción en el número de nefronas conduce a la falla de las restantes aún intactas. Se postula que ello sucedería a partir de cambios hemodinámicos intrarrenales con vasodilatación, hiperfiltración e hipertensión glomerular¹ o a partir de la hipertrofia glomerular² al disminuir la masa renal. Cualquiera que sea el mecanismo, aparece y se extiende una glomerulosclerosis progresiva, ya descrita hace tiempo³.

A nivel clínico, se ha visto que el curso de la IRC puede seguirse e interpretarse a partir de la elaboración y presentación gráfica de los datos de creatininemia^{4,5}. Mitch⁶ comunicó en 1976 que la mayoría de los pacientes con IRC mostraban progresión de la IRC con una declinación lineal y previsible de la función renal, estimada por la inversa de la creatininemia (1/Cr) respecto al tiempo (1/Cr-t), propia de cada paciente. Esto significaba que los pacientes continuaban perdiendo función residual en forma constante a lo largo de su enfermedad y era compatible con una «vía final común» de deterioro nefronal progresivo.

Varios estudios clínicos confirmaron a partir de entonces que un alto porcentaje de los pacientes con IRC mostraban una progresión de su enfermedad que se ajustaba bien a la regresión lineal de la 1/Cr-t^{7,8}, y algunos pretendieron medir más precisamente la predictibilidad del modelo⁹⁻¹¹.

Hace poco, Jones y Molitoris¹² presentaron un programa de computadora basado en una regresión de cuatro parámetros que comprende tres parámetros lineales y uno no lineal. El punto de quiebre se identifica como el valor del parámetro no lineal que minimiza la suma de los mínimos cuadrados. Luego, un estadístico F valora si el ajuste con la línea quebrada es mejor que con la línea recta.

Este método y otros¹³ han sido aplicados a la gráfica de 1/Cr-t de varios pacientes, encontrándose resultados que mostraban que un número variable de pacientes se ajustaban mejor en su evolución a estos modelos y no a una declinación lineal constante^{14,15}.

Correspondencia: N. Mazzuchi.
Duvimioso Terra, 1681.
Montevideo (Uruguay).

Objetivos

Con el propósito de confirmar o no la linealidad de la progresión de la IRC, estudiamos un grupo de pacientes seguidos desde niveles de IR leve hasta su entrada en diálisis, calculamos en cada uno la regresión de sus valores de 1/Cr-t y luego aplicamos el modelo presentado por Jones y Molitoris para ver si los datos se ajustaban mejor a dos líneas de regresión parcial interceptadas en un punto de quiebre calculado por el programa.

Pacientes y método

Revisamos las historias clínicas de los pacientes con IRC ingresados a diálisis entre 1983 y 1988, apartando 65 casos que reunían los siguientes criterios: seguimiento superior a seis meses previo a la hemodiálisis (HD), por lo menos cuatro valores de creatininemia y valores iniciales entre 2,5 y 3,5 mg% de Cr. En la tabla I se presentan las características de este grupo de pacientes.

Se determinó regresión lineal de 1/Cr-t calculando el coeficiente de correlación (r) y la pendiente (-b) de cada paciente mediante un programa estadístico computarizado de regresión lineal simple.

Tomando en cuenta lo propuesto por Gretz y cols.¹⁰,

Tabla I. Población

N.º pacientes	65	(38 H-27 M)
Edad media (años)	50,6 ± 15,5	(18-77)
Creatinina inicial (mg %)	3,27 ± 1,01	(1,46-6,5)
Creatinina final (mg %)	7,36 ± 1,72	(4-11,4)
N.º creatininas	12,5 ± 9,2	(4-44)
Meses seguimiento	38,2 ± 26,2	(6-136)
Nefropatía		
Glomerulonefritis crónica	18	
Diabetes	13	
N. tubulointersticial	9	
Nefroangiosclerosis	6	
N. multifactorial	11	
Poliquistosis	7	
Amiloidosis	1	

Para la edad, creatinina inicial y final, número de creatininas, meses de seguimiento se presentan los valores medios y el desvío estándar.

en el grupo de pacientes con (r) significativa ($r \geq 0,7$) se calculó el tiempo de diferencia en meses entre el momento real en que el paciente comenzó el tratamiento dialítico y el momento en que la línea de regresión de 1/Cr-t alcanzaba la 1/Cr de 9 mg% (0,11), ya sea por valores reales o por la prolongación de la línea de regresión calculada. A este tiempo se le denominó error de predicción del método.

A continuación se aplicó el modelo de Jones y Molitoris¹² buscando puntos de quiebre significativos (QS), con valor de $F < 0,05$ en todos los pacientes que presentaban cinco o más determinaciones de creatinina (59 pacientes).

Las diferencias entre los grupos se analizaron por test de t o χ^2 según correspondiera. Los cálculos y gráficos de regresión simple y el modelo de punto de quiebre de Jones y Molitoris se procesaron en computadora.

Resultados

Tuvieron una regresión lineal simple con una (r) igual o superior a 0,7 (grupo A) 47 pacientes (72 %) y una (r) menor a 0,7 (grupo B) 18 pacientes (28 %) (tabla II).

Como se observa en la tabla II, las dos diferencias halladas entre ambos grupos de pacientes fueron una tasa menor de progresión (-b) y mayor creatininemia inicial (CrI) en el grupo B.

En el grupo A, el cálculo en el error de predicción arrojó un valor de 6,7 meses más en el tiempo calculado que el tiempo real en que los pacientes comenzaron el tratamiento con HD. Ingresaron antes de lo predicho 32 pacientes, 18 después de lo predicho y sólo siete coincidieron en el momento de entrada a HD (fig. 1).

Aplicando el modelo de Jones y Molitoris, se encontraron puntos de quiebre en todos los pacientes, pero sólo en 13 casos alcanzaron significación estadística F de

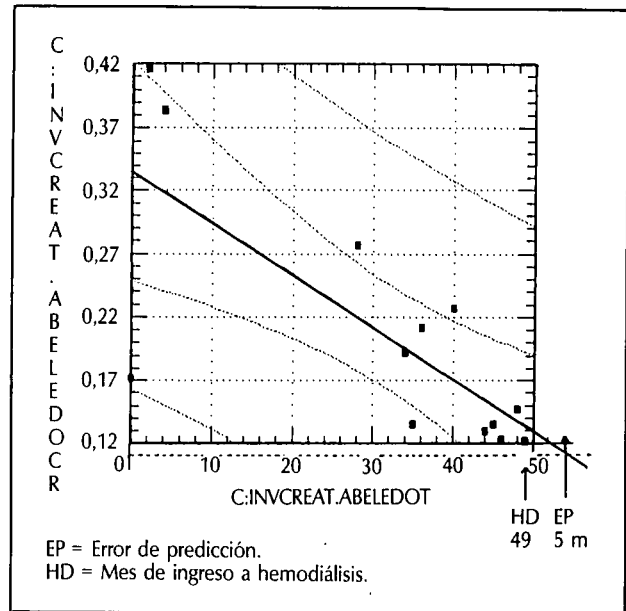


Fig. 1

mejor ajuste que la regresión lineal simple de 1/Cr-t. En la mayoría de los casos (61 %), la segunda pendiente fue más pronunciada que la primera. De los 13 pacientes con QS, cinco pertenecían al grupo A y ocho al grupo B ($p < 0,025$) (tabla III).

En los cinco pacientes del grupo A con QS, cuatro de ellos presentaron un modelo similar (figs. 2 y 3): QS precoces, secundarios a valores de creatinina menores de 3 mg%, que representaban en esos casos una mejoría relativa respecto a valores iniciales tomados para el inicio del cálculo de la regresión.

Los ocho pacientes del grupo B presentaban en seis de ellos un modelo de QS diferente: eran quiebres tardíos en la evolución de la enfermedad, provocados por una aceleración tardía en la progresión de la IRC, luego de períodos prolongados de estabilidad (período de correlación no significativa entre 1/Cr-t) (figs. 4 y 5).

Al graficar todos los pacientes con QS de ambos grupos se comprobó que el modelo de Jones y Molitoris predijo mejor la entrada en diálisis que 1/Cr-t (12 de 13 pacientes).

Tabla II. Regresión lineal

	$r \geq 0,7$	$r > 0,7$
N.º pacientes	47 (27 H-20 M)	18 (11 H-7 M)
Edad media (años)	51,2 ± 15,8	49,1 ± 15,4
Creatinina inicial (mg %)	3,05 ± 0,7 *	3,72 ± 1,36 *
Creatinina final (mg %)	7,6 ± 1,7	6,83 ± 1,7
N.º creatininas	11,4 ± 8,4	15,4 ± 10,6
Meses seguimiento	37,2 ± 27,3	37,8 ± 21,4
Pendiente media (-b)	0,0089 ± 0,010 **	0,0036 ± 0,0034 **
Nefropatía		
Glomerulonefritis	12	6
Diabetes	9	4
Poliquistosis	7	0
N. tubulointersticial	6	3
Nefroangiosclerosis	6	4
Indeterminada	7	4
Amiloidosis	0	1

** $p < 0,05$.

Las otras variables no tuvieron diferencias significativas.

Tabla III. Modelo de Jones y Molitoris

	Grupo A $r \geq 0,7$	Grupo B $r > 0,7$	Total
Quiebres significativos	5 *	8 *	13
Quiebres no significativos	36	10	46
Total	41	18	59

* $p < 0,025$.

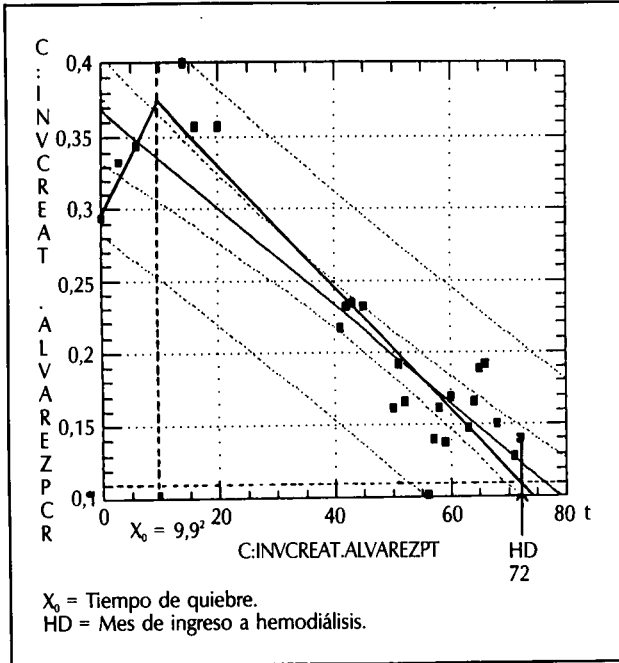


Fig. 2.—Paciente grupo A. Quiebre significativo precoz.

Discusión

De acuerdo con las comunicaciones de otras series, nosotros también constatamos que la mayoría de los pacientes con IRC estudiados (grupo A, 72 %) tenían un buen

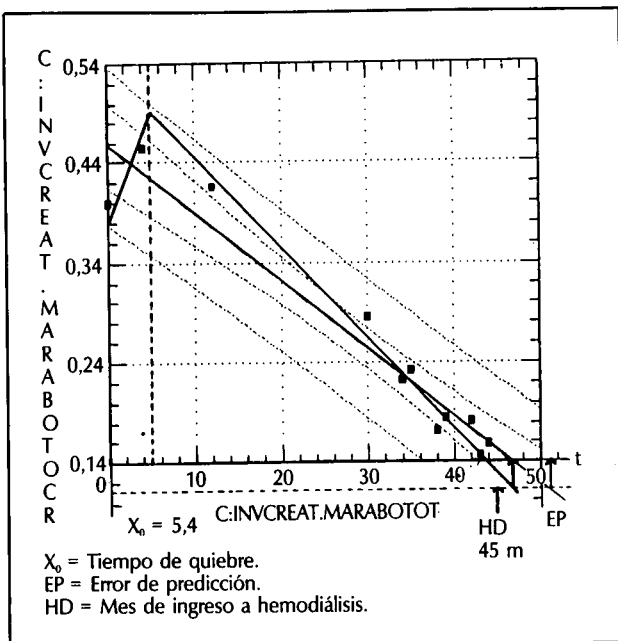


Fig. 3.—Paciente grupo A. Quiebre significativo precoz.

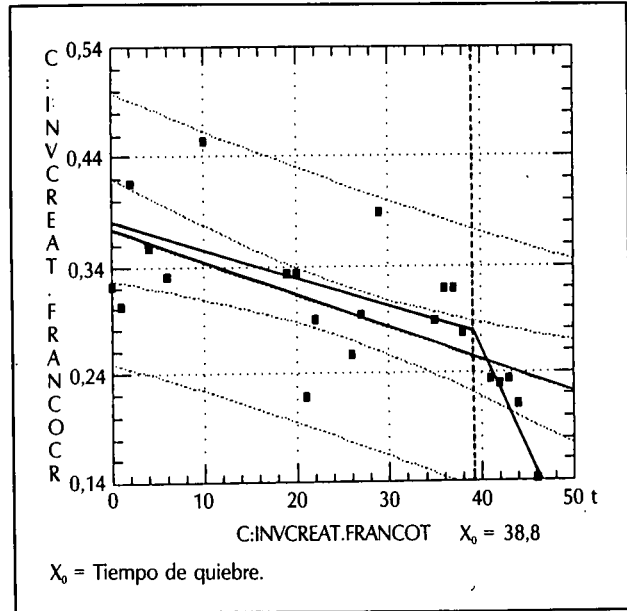


Fig. 4.—Paciente grupo B. Quiebre significativo tardío.

ajuste de la progresión de su IRC al modelo de regresión lineal de $1/Cr-t$, con coeficientes de correlación altos ($\bar{x} = 0,87 \pm 0,010$ DS). También se encontró un grupo minoritario (grupo B, 28 %) con baja correlación de $1/Cr-t$, y este grupo presentó dos diferencias respecto al grupo A: mayor Cr inicial y menor tasa de progresión estimada por la pendiente ($-b$). Esta relación inversa entre Cr inicial más alta y tasa de progresión menor ha sido observada tam-

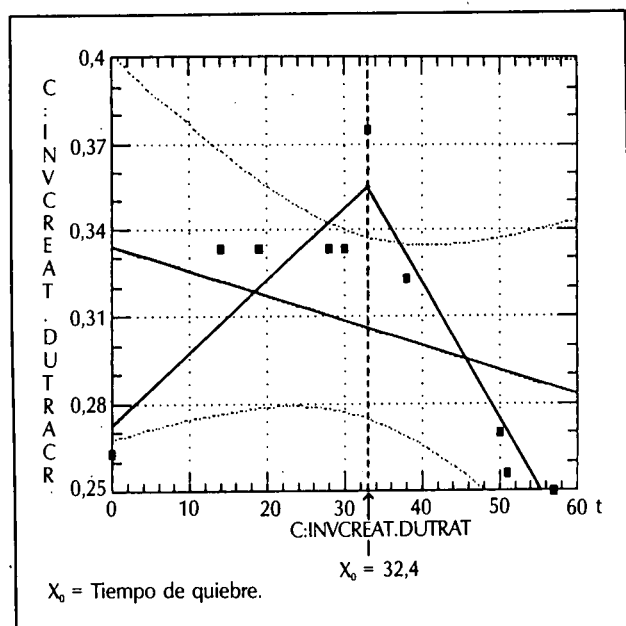


Fig. 5.—Paciente grupo B. Quiebre significativo tardío.

bién en otro estudio¹⁶, atribuyéndose a menor consumo proteico en los grados más avanzados de IRC o a una selección de pacientes más estables en los casos con Cr inicial mayor. La primera hipótesis no puede confirmarse en nuestra serie, ya que no hubo control de ingestas proteicas. La segunda hipótesis sí podría tener cierto apoyo en nuestro caso por la aplicación del modelo de Jones y Molitoris, según veremos posteriormente. La búsqueda de puntos de quiebre nos permitió confirmar el buen ajuste al modelo de regresión lineal de 1/Cr-t en el grupo A, ya que en sólo cinco pacientes mejoró significativamente el ajuste de los datos. Aun en estos cinco casos, el modelo de QS en la mayoría de los casos era de quiebres precoces por variabilidad de valores de Cr bajos (inferiores a 3 mg%) en el inicio de la enfermedad. En realidad, ya había sido señalado¹⁷ que la regresión de los valores de 1/Cr-t debe ser hecha con valores mayores de 3 mg% de Cr para evitar la gran variabilidad de los valores recíprocos de Cr en las etapas iniciales de la IRC.

Hay escasas comunicaciones respecto al modelo de Jones y Molitoris aplicado a las pendientes de 1/Cr-t en la IRC, pero ellas habían alertado sobre la posibilidad de QS en alto porcentaje en estos pacientes^{14, 15, 18, 19}. Ello no concuerda con los hallazgos de nuestro estudio. Analizando las comunicaciones^{14, 18} únicas con datos y gráficas presentados, observamos que la mayoría de los casos de QS mostrados suceden al incluir en el cálculo de la regresión valores de creatinina inferiores a 3 mg% (inversas mayores de 0,33). Pensamos que esto explicaría, en parte, la diferencia con nuestros resultados, debido a la variabilidad de las recíprocas de creatinina en esos niveles, como ya fue explicado.

El error de predicción, estimado en 6,7 meses en retraso respecto al tiempo real de entrada en diálisis, concuerda con lo referido por Gretz¹⁰ y también con el hallazgo de una segunda pendiente de evolución más pronunciada para la mayoría de los pacientes luego del punto de quiebre detectado por el modelo de Jones y Molitoris, lo que sugiere una aceleración final de la IRC.

El modelo diferente de QS que detectamos en los pacientes del grupo A y del grupo B sería compatible con el hallazgo de una relación inversa entre el nivel de Cr inicial y tasa de progresión de la IRC (-b). El grupo B, con creatinina inicial significativamente más alta que el grupo A, tuvo QS tardíos con una recta inicial de la relación 1/Cr-t de estabilidad (relación no significativa entre nivel de IRC y tiempo) en muchos casos. Ello estaría de acuerdo con una cierta desviación en la selección de este grupo de pacientes a nefropatías de mayor estabilidad inicial y tal vez de mayor tiempo de instalación.

La principal implicancia del modelo de regresión lineal de 1/Cr-t es que la IRC provoca una tasa constante de pérdida de función renal. En ello se han basado las investigaciones prospectivas que, introduciendo modificaciones en la dieta, han intentado demostrar un efecto por el cambio de la pendiente de la 1/Cr-t, usando los mismos pacientes como su propio control. Es claro, sin embargo,

que la creatinina plasmática no depende sólo del filtrado glomerular, sino también de la secreción tubular, la excreción extrarrenal y la generación de creatinina endógena²⁰⁻²², que varían en la IRC, y aún más al modificar la dieta y en el corto plazo. En esta situación, los cambios en el metabolismo de la creatinina influyen notoriamente, imposibilitando el uso de las pendientes de 1/Cr-t como índices de función renal. Las discrepancias entre filtrado glomerular y creatinina plasmática son, sobre todo, relevantes en la IRC leve (creatininemias inferiores a 2 mg%).

Sin embargo, en la IRC con filtrado glomerular menor de 25 ml/min, las correlaciones entre 1/Cr y el filtrado glomerular estimado por radioisótopos han sido altas²³ y el paralelismo es más acentuado cuanto mayor es el lapso de tiempo considerado^{24, 25}.

En suma, parecería entonces que para estudios poblacionales de pacientes seguidos durante tiempo prolongado y con niveles de IRC moderada a severa (Cr plasmáticas de > 3 mg%), la regresión de 1/Cr-t con (r) superior a 0,7 sigue siendo un método simple y satisfactorio para valorar la progresión de la IRC. Ello fue confirmado además, en nuestra población, por la aplicación del modelo de Jones y Molitoris, que en este grupo de pacientes con buenas correlaciones de 1/Cr-t encontró sobre todo QS en los niveles inferiores a 3 mg% de creatinina plasmática. Sin embargo, el modelo de Jones y Molitoris describió mejor la evolución del grupo B, mostrando una primera fase estable con una aceleración tardía en la tasa de progresión. En 12 de 13 pacientes con QS predijo mejor el momento de entrada en HD que 1/Cr-t.

Ambos tests, aplicados en conjunto, pueden ser útiles para caracterizar mejor la progresión de la IRC.

Bibliografía

1. Hostetter TH, Olson JL, Rennke MA, Venkatachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241:F85-F93, 1981.
2. Yoshida Y, Fogo A e Ichikawa I: Glomerular hemodynamic changes vs hypertrophy in experimental glomerular scleriosis. *Kidney Int*, 35:654-660, 1989.
3. Shimamura T y Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol*, 79:95-106, 1975.
4. Morgan B y Will E: Selection, presentation and interpretation of biochemical data in renal failure. *Kidney Int*, 24:438-445, 1983.
5. Knapp M, Smith A, Trimble I, Pownall R y Gordon K: Mathematical and statistical aids to evaluate data from renal patients. *Kidney Int*, 24:474-486, 1983.
6. Mith WE, Walser M, Buffington GA y Lemann J: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet*, 2: 1326-1328, 1976.
7. Gretz N, Huber W y Gretz T: Zur anwendung mathematischer modelle für die Verlaufsbeschreibung der chronischen Nierinsuffizienz. *Nieren-und Hochdruckkrankheiten*, 9:117-124, 1980.
8. Leuman EP: Progression of renal insufficiency in pediatric patients: estimation from serum creatinine. *Hel Paediat Acta*, 33:25-35, 1978.
9. Arbus GS y Bachelys GS: Method for predicting when children with progressive renal disease may reach high serum creatinine levels. *Pediatrics*, 67:871-873, 1981.
10. Gretz N, Manz F y Strauch M: Predictability of the progression of chronic renal failure. *Kidney Int*, 24 (suppl. 15):S2-S5, 1983.

11. Tabak MA, Christenson PC y Fine RN: Prediction of the progression of chronic renal failure in children: Are current models accurate? *Pediatrics*, 78:1007-1012, 1986.
12. Jones RH y Molitoris BA: A statistical method for determining the breakpoint of two lines. *Anal Biochem*, 141:287-290, 1984.
13. Walser M: Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int*, 1195-1210, 1990.
14. Kirschbaum B: Analysis of reciprocal creatinine plots in renal failure. *Am J Med Sci*, 291(6):401-404, 1986.
15. Shah BV y Leveys AS: Applications and limitations for reciprocal serum creatinine vs. time plots. *Kidney Int*, 35:200, 1989 (abstract).
16. Hakim RM y Lazarus JM: Progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, vol. XIV, 5:396-401, 1989.
17. Mitch W: Measuring the rate of progression of renal insufficiency. En Mitch W, Brenner BM y Stein J (eds.): *Contemporary Issues in Nephrology: The Progressive Nature of Renal Disease*, N. Y. Churchill Livingstone, vol. 14:167-187, 1986.
18. Zoccali C, Postorino M, Martorano C, Salnitro F y Maggiore Q: The «breakpoint» test, a new statistical method for studying progression of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 4:101-104, 1989.
19. Rowe P, Richardson RE, Burton PR, Morgan AG y Burden RP: Analysis of reciprocal creatinine plots by two-phase linear regression. *Am J Nephrol*, 9:38-43, 1989.
20. Levey A, Perrone R y Madias N: Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med*, 39:465-490, 1988.
21. Walser M, Drew H y La France ND: Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int*, 34:412-418, 1988.
22. Modification of Keit in renal disease (MDRD) Study group, prepared by Levey A, Berg R, Gassman J, Hall P y Walker G: Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int*, 36, suppl. 27:S73-S80, 1989.
23. Kamper AL, Strandgaard S y Nielsen SL: The validity of the reciprocal plasma creatinine ($1/C_r$) to asses changes in renal function in severe chronic renal failure. *Kidney Int*, 37:450, 1990 (abstract).
24. Mitch W: Dietary protein restriction in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 40:326-341, 1991.
25. Schluchter MD and the MDRD study: Estimating correlatio between alternative measures of disease progression in a longitudinal study. *Stat Med*, 9:1175-1188, 1990.