

## ¿Influye el uso de inhibidores de la bomba de protones en la incidencia y progresión de la enfermedad renal crónica?

Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63.

Análisis crítico: **Borja Quiroga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2017;9(1):27-29

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo a partir de una base de datos administrativa (Departamento de Veteranos de Estados Unidos). Los pacientes son seguidos durante 5 años tras la prescripción de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o antagonista del receptor H<sub>2</sub> de la histamina (aH<sub>2</sub>) o hasta su fallecimiento. Posteriormente se confirman los hallazgos comparando con pacientes control que no tomen ninguno de los fármacos.

### ■ Ámbito



Sistema de salud del Departamento de Veteranos de Estados Unidos.

### ■ Pacientes



Se analiza una cohorte de pacientes sin enfermedad renal crónica —ERC— (definida como 2 mediciones con filtrado glomerular estimado [FGe] > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al menos 90 días antes del inicio de los fármacos) y que en un período de 2 años (1 de octubre de 2006 a 30 de septiembre de 2008) reciben por primera vez tratamiento con IBP (n = 173.321) o aH<sub>2</sub> (n = 20.270). Se incluyeron siempre que no tuvieran registrada una prescripción de ninguno de los 2 fármacos en los 7 años anteriores (entre 1 de octubre de 1999 y 30 de septiembre de 2006). Posteriormente se compararon con pacientes que no habían recibido ninguno de los 2 fármacos procedentes del mismo registro (n = 173.321).

### ■ Enmascaramiento



Ninguno.

### ■ Evaluaciones

Se recogieron variables epidemiológicas (edad, sexo, raza), FGe (utilizando la ecuación CKD-EPI), diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, hepatitis C, VIH, demencia y enfermedades condicionantes del uso de IBP (enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gastrointestinal alta, úlcera péptica, infección por *Helicobacter pylori*, esófago de Barret, acalasia, estenosis y adenocarcinoma esofágico). El seguimiento se estableció entre la fecha de inicio de la administración

del fármaco (IBP o aH<sub>2</sub>) y la fecha del primer FGe alterado considerado como inicio de la ERC, fallecimiento o, en caso de no producirse, 5 años tras el inicio del estudio. Como variables predictoras del evento final se establecieron todas las recogidas basalmente.

### ■ Variable resultado

La variable resultado fue la incidencia de ERC y la progresión de enfermedad renal durante los 5 años de seguimiento. Se definió incidencia de ERC como la presencia de FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 2 determinaciones separadas más de 90 días. Se definió progresión de enfermedad renal cuando disminuyó el FGe > 30%, doblar la creatinina sérica, desarrollo de ERC terminal (ERCT). Se definió una variable combinada consistente en la presencia de ERCT o disminución del FGe > 50%.

### ■ Estadística

Se realizó un análisis univariante para detectar diferencias entre los 2 grupos (IBP y aH<sub>2</sub>). Posteriormente se realizaron diferentes modelos multivariantes utilizando la regresión de Cox para evaluar el riesgo relativo de desarrollar ERC y progresión de enfermedad renal en pacientes que usaban IBP en comparación con aH<sub>2</sub>. Para evitar variables de confusión se realizaron 2 análisis de sensibilidad aplicando el *Propensity Score Matching* (pareamiento por puntaje de propensión). En el primero se apareó la prescripción de IBP y aH<sub>2</sub> (n = 20.270 en cada grupo). En el segundo se seleccionó a un grupo de pacientes sin tratamiento para aparearlo con el grupo de IBP (n = 173.321). En ambos modelos se utilizaron como variables predictoras el FGe basal: edad, raza, sexo, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedades pulmonares crónicas, hepatitis C, VIH, demencia, reflujo gastroesofágico, hemorragia digestiva alta, úlcera péptica, infección por *H. pylori*, esófago de Barret, acalasia, estenosis y adenocarcinoma esofágico. Se controló el desarrollo de un fracaso renal agudo como condicionante para desarrollar ERC, ajustando uno de los modelos para dicha situación.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

La incidencia de presentar una determinación de FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue significativamente superior en el grupo de IBP frente al de aH<sub>2</sub>. Asimismo, la incidencia de ERC también resultó superior en el grupo de IBP frente al de aH<sub>2</sub>. Se mantuvo el poder predictivo en ambas situaciones tras el ajuste de varios modelos multivariantes a través de la regresión de Cox (*hazard ratio* [HR]: 1,22 y 1,28, respectivamente). En la tabla 1 se detallan estos resultados.

En cuanto a la progresión de ERC, se encontró un aumento de incidencia de doblar la creatinina o de deterioro de FGe de más del 30% en los pacientes que consumían IBP. Esta asociación mantuvo su poder predictivo tras el ajuste por diversas variables de confusión (HR: 1,53 y 1,32, respectivamente). De la misma manera, la incidencia de enfermedad renal terminal fue significativamente superior en el grupo de IBP (HR: 1,96). En una variable combinada compuesta por ERCT o disminución del FGe > 50%, se estableció una asociación independiente y significativa en los paciente consumidores de IBP (HR: 1,47). En la tabla 1 se detallan estos resultados.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la exposición a IBP supone un aumento de riesgo de presentar ERC, así como de su progresión y la de ERCT. Además, esta asociación es independiente del desarrollo de fracaso renal agudo por dichos fármacos y se correlaciona con el tiempo de exposición.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de IBP se encuentra generalizado en la población general y se asume prácticamente que están exentos de efectos adversos. Sin embargo, su relación con el desarrollo de fracaso renal agudo presenta cada vez más evidencias<sup>1</sup>. En el trabajo que se discute, se examina la asociación entre estos fármacos y el desarrollo de ERC y de progresión de esta, basándose los autores en una gran base de datos epidemiológica americana<sup>2</sup>. A pesar de que no se puede establecer causalidad por el carácter del estudio, los resultados son contundentes, y demuestran una asociación entre incidencia de ERC y su progresión significativamente superior en los pacientes a los que se administra IBP en comparación con aH<sub>2</sub> o frente a los que no toman ninguno de estos fármacos. Así, por ejemplo, el riesgo de desarrollar ERC fue un 28% mayor en los pacientes que tomaban IBP frente a los que tomaban aH<sub>2</sub> y un 81% mayor frente a los controles. El riesgo de desarrollar ambas también se asoció significativamente con el tiempo de exposición. Todos los modelos utilizados para calcular los riesgos se ajustaron para multitud de variables minimizando los sesgos en la evaluación pronóstica de los pacientes.

**Tabla 1. Asociación entre incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) y progresión de la ERC con el uso de inhibidor de la bomba de protones (IBP) en comparación con antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (aH<sub>2</sub>) y con controles en las poblaciones estudiadas**

	IBP (n = 173.321) frente a aH <sub>2</sub> (n = 20.270)	IBP (n = 20.270) frente a aH <sub>2</sub> (n = 20.270)*	IBP (n = 173.321) frente a control (n = 173.321)*
	(HR, IC del 95%)	(HR, IC del 95%)	(HR, IC del 95%)
<b>Incidencia de FGe &gt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	1,22 (1,18-1,26)	1,23 (1,17-1,30)	1,57 (1,54-1,60)
<b>Incidencia de ERC</b>	1,28 (1,23-1,34)	1,28 (1,18-1,38)	1,81 (1,76-1,86)
<b>Doblar creatinina sérica</b>	1,53 (1,42-1,65)	1,63 (1,47-1,81)	1,86 (1,80-1,93)
<b>Deterioro &gt; 30% de FGe</b>	1,32 (1,28-1,37)	1,32 (1,25-1,39)	1,67 (1,64-1,70)
<b>ERCT</b>	1,96 (1,21-3,18)	1,48 (0,49-4,50)	1,61 (1,26-2,04)
<b>ERCT o deterioro &gt; 50% de FGe (compuesto)</b>	1,47 (1,38-1,57)	1,59 (1,45-1,74)	1,83 (1,77-1,89)

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; FGe: filtrado glomerular estimado; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

\*Pareamiento por puntaje de propensión o *propensity score matching*.

En el trabajo existen ciertas limitaciones como son su carácter retrospectivo, la inclusión de pacientes varones mayores únicamente, los procesos intercurrentes o los posibles errores administrativos al ser datos obtenidos automáticamente. A pesar de ello, los resultados son plausibles y concuerdan con otros publicados recientemente también basados en registros epidemiológicos<sup>3,4</sup>. Además, el estudio de Xie et al<sup>2</sup> presenta puntos fuertes interesantes como son la realización de estudios de sensibilidad mediante pareamiento por puntaje de propensión o el ajuste de los resultados para los pacientes que desarrollaron fracaso renal agudo. Respecto a este último aspecto, los autores sugieren una relación entre deterioros agudos de función renal subclínicos y el desarrollo de ERC con el uso de IBP. Esta es una de las incógnitas derivadas del presente trabajo. Por otro lado, debido a la exclusión de pacientes con ERC previa, la relación entre progresión en pacientes con función renal deteriorada y el uso de IBP aún permanece en duda.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque se trata de un trabajo retrospectivo epidemiológico, se demuestra una asociación indiscutible entre el uso de IBP y el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. La realización de este trabajo en un subgrupo de población concreta y el tipo de estudio hace necesaria una confirmación en diferentes poblaciones y con estudios más robustos desde el punto de vista metodológico que demuestren causalidad como ensayos clínicos aleatorizados.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Enfermedad renal crónica

**Subtema:** Incidencia y progresión de enfermedad renal crónica

**Tipo de artículo:** Pronóstico

**Palabras clave:** Epidemiología clínica. Enfermedad renal crónica terminal. Enfermedad renal crónica. Progresión de enfermedad renal crónica. Progresión renal

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29:611-6.
2. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63.
3. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238-46.
4. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016;17:112.