

¿Existe relación entre deterioro cognitivo, biomarcadores endoteliales y mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica?

Maroni Marques Freire de Medeiros C, Diógenes da Silva BR, Costa BG, Farina Sartori V, Cavalcante Meneses G, Freire Bezerra G, et al. Cognitive impairment, endothelial biomarkers and mortality in maintenance haemodialysis patients: A prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1779-85.

Análisis crítico: Rocío Zamora González-Mariño¹, Rosa Sánchez Hernández¹, Laura Rodríguez-Osorio Jiménez¹, Ignacio Mahillo Fernández²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario General de Villalba. Madrid

²Unidad de Epidemiología y Bioestadística. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):53-55

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar la relación entre deterioro cognitivo, mortalidad cardiovascular/no cardiovascular y biomarcadores relacionados con el endotelio en pacientes en hemodiálisis crónica.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico observacional prospectivo. Seguimiento hasta el fallecimiento, trasplante de riñón o retirada del tratamiento. Mediana del seguimiento de 30 meses.

■ Asignación



Al tratarse de un estudio observacional, no hay asignación aleatorizada. Se definen 3 grupos en función de las puntuaciones en una escala neurocognitiva realizada al inicio. Los grupos quedan definidos por los terciles de las puntuaciones. El cuestionario utilizado es la adaptación validada al portugués del Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly.

■ Ámbito



Los pacientes son reclutados en las unidades de diálisis de 3 centros de una ciudad del norte de Brasil.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes en hemodiálisis durante un mínimo de 3 meses. Edad de 18 años o más. Fluidez en el idioma por-

tugués y suficiente capacidad visual y auditiva para completar los cuestionarios neurocognitivos.

■ Criterios de exclusión

Psicosis o demencia crónica. Pacientes actualmente inestables, definidos como aquellos pacientes que están gravemente enfermos u hospitalizados en el momento de la evaluación. Esperanza de vida inferior a 6 meses o trasplante renal previo.

■ Enmascaramiento



No hay enmascaramiento.

■ Intervención

Al tratarse de un estudio observacional, no hay intervenciones.

■ Medición de variables

Mortalidad cardiovascular, mortalidad no cardiovascular y mortalidad por cualquier causa.

■ Tamaño muestral



No se describe que se realizase un cálculo del tamaño de muestra. El número final de pacientes analizados es 216.

■ Promoción y conflicto de intereses

Trabajo apoyado por el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico de Brasil y la Coordinación para la Mejora del Personal de Nivel Superior.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos según los terciles de las puntuaciones globales del cuestionario cognitivo. Las características basales demográficas y clínicas fueron descritas en estos 3 grupos y se valoró la tendencia lineal a lo largo de estos mediante regresión lineal en variables cuantitativas y la prueba de Cochrane-Armitage en variables binarias.

Se encontraron tendencias estadísticamente significativas para edad, sexo y años de formación académica, y los pacientes con mejor función cognitiva fueron más jóvenes, hubo mayor proporción de hombres y con más años de formación académica.

Se evaluó la correlación entre los biomarcadores relacionados con el endotelio y la función cognitiva, mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Se encontró asociación entre el deterioro cognitivo, la mortalidad cardiovascular y varios biomarcadores relacionados con el endotelio.

Variable principal

La variable principal es la *mortalidad cardiovascular*.

Modelo 1: *hazard ratio* (HR) [intervalo de confianza (IC) del 95%]: 0,31 (0,17-0,51).

Modelo 2: HR (IC del 95%): 0,32 (0,16-0,59).

Se valoró la asociación entre esta variable y la función cognitiva (puntuación en el cuestionario) mediante modelos anidados de regresión de Cox. Se llevaron a cabo 2 modelos. En el primero se ajustó por edad, sexo, años de formación académica, diabetes, hipertensión arterial, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad vascular periférica, niveles de hemoglobina, albúmina sérica, fósforo y Kt/V. En el segundo se ajustó también por los biomarcadores relacionados con el endotelio [sindecano 1, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y angiopoyetina 2 (AGPT2)]. Los resultados fueron resumidos mediante el HR y su IC del 95%. En los modelos se validó el supuesto de riesgos proporcionales mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld. Se encontró asociación entre la función cognitiva y la mortalidad. Los HR mostraron menor riesgo de mortalidad a mayor capacidad cognitiva. Los HR muestran la reducción del riesgo por cada incremento de una desviación típica en la puntuación del cuestionario.

Variables secundarias

Las variables secundarias son la *mortalidad no cardiovascular* y la *mortalidad por cualquier causa*.

Mortalidad no cardiovascular: HR (IC del 95%): 0,99 (0,96-1,03).

Mortalidad por cualquier causa: HR (IC del 95%): 1,06 (0,89-1,21).

Se valoró la asociación entre estas variables y la función cognitiva (puntuación en el cuestionario) mediante modelos anidados de regresión de Cox. Se llevaron a cabo modelos ajustados por edad, sexo, años de formación académica, diabetes, hipertensión arterial, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad vascular periférica, niveles de hemoglobina, albúmina sérica, fósforo y Kt/V. Los resultados fueron resumidos mediante el HR y su IC del 95%. En los modelos se validó el supuesto de riesgos proporcionales, mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld. No se encontraron asociaciones.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El deterioro cognitivo se asoció con la mortalidad cardiovascular, pero no con la mortalidad no cardiovascular, en una cohorte de pacientes en hemodiálisis. Además, varios biomarcadores relacionados con el endotelio se asociaron con el deterioro cognitivo, lo que sugiere un vínculo entre el daño endotelial y el deterioro cognitivo en esta población. Sin embargo, la asociación entre el deterioro cognitivo y la mortalidad cardiovascular no fue explicada por ninguno de estos biomarcadores relacionados con el endotelio.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con la población general. Además de los factores de riesgo vascular ya conocidos, existen otros, como son los niveles intracelulares bajos de folatos y tiamina, el metabolismo aberrante de óxido nítrico, el incremento de los radicales libres y el estrés oxidativo, que producen infla-

mación y muerte celular prematura. Todos estos factores aumentan la susceptibilidad a infartos cerebrales, enfermedad de pequeño vaso y a lesiones de la sustancia blanca, mediante daño directo al cerebro, lo que incrementa el riesgo de deterioro cognitivo.

Asimismo, la asociación entre enfermedad renal crónica y deterioro cognitivo se ha relacionado con una falta de adherencia al tratamiento, mayor discapacidad, un incremento de la hospitalización y de la mortalidad¹.

La mayor mortalidad de los pacientes en hemodiálisis crónica está asociada con factores de riesgo cardiovascular clásicos y otros no convencionales, como son el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Algunos marcadores de disfunción endotelial, como la molécula de adhesión intercelular soluble 1 (sICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (sVCAM-1), son importantes predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria. La sICAM-1 elevada se ha asociado con la supervivencia cardiovascular, mientras que los niveles altos de sVCAM-1, con mayor mortalidad global y cardiovascular. También podrían tener un papel pronóstico importante en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, ya que se ha observado que los niveles séricos de estos biomarcadores están aumentados en pacientes en hemodiálisis.

Dado su papel destacado en la enfermedad renal, hay estudios que investigan el papel predictivo de estos biomarcadores en pacientes urémicos. Muchos de ellos parecían estar asociados con la mortalidad en hemodiálisis. Sin embargo, es importante señalar que esta enfermedad es multifactorial e involucra a múltiples procesos que son difíciles de asociar con un único biomarcador².

En el estudio analizado, el número de pacientes reclutados es suficiente para dar validez a la asociación encontrada entre la función cognitiva y la mortalidad cardiovascular. Los HR indican una relación estrecha entre la mortalidad cardiovascular y la función cognitiva. Los intervalos de confianza no son muy amplios, a pesar de la gran cantidad de variables por las que se ajusta. Además, al haber ajustado por tantas variables, se elimina el posible efecto de todas ellas en la asociación y hace pensar que esta relación podría encontrarse también en poblaciones diferentes a la de este estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Al igual que los autores, concluimos que existe una asociación entre el deterioro cognitivo y mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis.

Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos que nos permitan identificar mejor los biomarcadores implicados en la patología cognitiva y vascular de los pacientes con enfermedad renal crónica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Mortalidad

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Hemodiálisis. Mortalidad cardiovascular. Deterioro cognitivo. Biomarcador relacionado con el endotelio

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:782-90.
2. Suvakov S, Jerotic D, Damjanovic T, Milic N, Pekmezovic T, Djukic T, et al. Markers of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction Predict Haemodialysis Patients Survival. *Am J Nephrol.* 2019;50:115-25.