

¿Mejora la inclusión de la proteinuria la predicción del riesgo en el actual sistema de estadificación de la enfermedad renal crónica?

Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al., Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.

Análisis crítico: M.^a Ángeles Fernández Rojo¹, Elvira Bosch Benítez-Parodi², Rosalía Ruiz Ferrus³, Alejandro Suárez Benjumea⁴

Servicios de Nefrología. ¹ Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ² Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

³ Hospital General Universitario de Alicante. ⁴ Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10705

■ Justificación

El actual sistema de estadificación de la enfermedad renal crónica (ERC) se basa únicamente en la tasa de filtración glomerular estimada y su disminución se asocia con mayor riesgo de mortalidad global, morbimortalidad cardiovascular y progresión de la insuficiencia renal. Aunque la proteinuria también se asocia con estos resultados adversos, no se emplea para estimar el riesgo en el sistema actual.

■ Objetivo

Determinar la asociación entre filtrado glomerular, proteinuria y eventos clínicos adversos.

■ Hipótesis

Los pacientes con filtrado glomerular (FGe) reducido y proteinuria presentan un mayor riesgo de alcanzar estos resultados adversos que aquellos pacientes con sólo una o ninguna de estas características.

■ Diseño

Estudio prospectivo de cohortes de base poblacional a partir de un registro de laboratorio de la provincia de Alberta (Canadá) con cobertura sanitaria universal de financiación pública. La mediana de seguimiento fue de 35 meses (0-59 meses).

■ Ética

Los Comités de Ética e Investigación de las universidades de Alberta y Calgary aprobaron la realización del estudio y declinaron la obtención de un consentimiento informado individualizado.

■ Pacientes y fuentes de datos

Identificación de los pacientes a partir de un registro de laboratorio que incluyó a todos los adultos >18 años con al menos una determinación ambulatoria de creatinina (Cr) sérica entre mayo de 2002 y diciembre de 2006. Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante renal al inicio del estu-

dio o cuya función renal estimada no era creíble (Cr <0,28 mg/dl). Además, para ser elegibles, debían tener al menos una determinación ambulatoria de proteinuria.

Los datos demográficos y de mortalidad se extrajeron del registro administrativo del Ministerio de Salud de Alberta.

Las comorbilidades como DM e HTA fueron identificadas del registro de altas hospitalarias y registros médicos con algoritmos validados. Otras comorbilidades incluidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (novena revisión), Modificación Clínica (CIE-9-MC), y en la Clasificación Internacional Estadística de Enfermedades Internacional (décima revisión) (CIE-10) se identificaron de registros de clasificación hospitalarios y registros médicos. La presencia de uno o más de estos diagnósticos codificados 3 años antes del inicio del estudio fueron identificados como comorbilidades. No hay referencia explícita en la publicación sobre la calidad de las fuentes de datos.

■ Medidas

El FGe se estimó por la fórmula de MDRD4. La función renal basal (FGe index) se estimó utilizando todas las determinaciones ambulatorias de Cr en un período de 6 meses desde la primera determinación y la fecha de la última, que en aquellos con más de una analítica, definió la fecha índice. El FGe se clasificó como >60 ml/min/1,73 m², de 59,9 a 45 ml/min/1,73 m², de 44,9 a 30 ml/min/1,73 m² y de 29,9 a 15 ml/min/1,73 m².

La proteinuria se determinó por tira reactiva y se clasificó como normal si era negativa, leve en caso de indicios o 1+ y severa si ≥2+. En el análisis de sensibilidad se utilizó el cociente albúmina/creatinina (Alb/Cr) en micción espontánea (normal <30 mg/g, leve 30 a 300 mg/g, severa >300 mg/g). Se definió la proteinuria basal como la mediana de las determinaciones realizadas en un período de 6 meses antes y después de la fecha índice.

■ Variables de resultado

Variable de resultado principal: mortalidad por cualquier causa.

Variables de resultado secundarias: primer episodio de hospitalización por IAM, aparición de ERCA (definida como la fecha de inclusión en diálisis o realización de trasplante renal) o duplicación de Cr sérica durante el período de estudio.

■ Tamaño de la muestra



El análisis primario se basó en la cohorte de pacientes que tenían al menos una determinación de proteinuria por tira reactiva. Este análisis tenía una potencia estadística del 99% (con error de tipo alfa <0,05) para detectar un aumento del 10% en la probabilidad de mortalidad entre los individuos con FGe >60 ml/min en comparación con los pacientes con FGe 29,9 a 15 ml/min/1,73 m² y los pacientes con proteinuria severa comparado con aquellos que no presentaban proteinuria.

■ Análisis estadístico

Para evaluar la asociación entre los factores de riesgo renales y cada uno de los resultados de interés, se utilizó la regresión de Poisson, expresando los resultados como tasas por 1.000 personas y año ajustadas por edad para los grados de FGe y proteinuria. Posteriormente se realizó el mismo análisis ajustando por variables sociodemográficas y comorbilidades, incluyendo las interacciones entre FGe y proteinuria para las cuatro variables de resultado. Se realizaron análisis de sensibilidad con el subgrupo de pacientes con medida de proteinuria con cociente Alb/Cr con dos subgrupos de edad (<65 años y >65 años) y utilizando FGe y Alb/Cr como variables continuas, con transformación logarítmica de la variable Alb/Cr por su sesgo de distribución.

■ Promoción y conflicto de intereses

Tanto el proyecto como los autores fueron financiados con becas de varias instituciones que reconocen no haber tenido ningún papel en el diseño, interpretación ni publicación de los resultados.

■ RESULTADOS

De 1.526.437 sujetos con al menos una determinación de Cr, 920.985 pacientes (60,3%) tenían, como mínimo, una medida de proteinuria por tira reactiva y 102.701 pacientes (6,7%) una medición de Alb/Cr. La mayoría de individuos (89,1%) con proteinuria medida mediante tira reactiva tenían un FG >60 ml/min/1,73 m².

Los pacientes con proteinuria medida mediante Alb/Cr eran mayores que los del grupo de proteinuria medida por tira reactiva (media de 57 años frente a 48 años), con mayor proporción de hombres (53,5 frente a 43,4%), diabéticos (54,1 frente a 3,4%) y con mayor índice de comorbilidad de Charlson (0,94 frente a 0,43) (tabla 1).

Tabla 1.

(ml/min/1,73 m ²)	FGe >60	59,9 a 45	44,9 a 30	29,9 a 15		
Prevalencia (%)	89,1	8,67	1,81	0,42		
	Mortalidad			IAM		
Proteinuria	Normal	Leve	Severa	Normal	Leve	Severa
FGe >60	2,7 (2,6-2,8)	5,8 (5,5-6,0)	7,2 (6,6-7,8)	0,9 (0,9-1,0)	1,3 (1,2-1,5)	1,6 (1,3-2,0)
FGe 59,9-45	2,9 (2,7-3,0)	5,2 (4,9-5,5)	7,2 (6,5-7,8)	1,2 (1,1-1,2)	1,3 (1,1-1,5)	1,8 (1,4-2,3)
FGe 44,9-30	4,0 (3,7-4,2)	5,8 (5,4-6,2)	7,5 (6,8-8,2)	1,4 (1,3-1,6)	1,5 (1,2-1,8)	2,1 (1,6-2,7)
FGe 29,9-15	6,7 (6,2-7,3)	9,1 (8,2-10,0)	10,4 (9,3-11,6)	2,1 (1,6-2,6)	2,2 (1,6-2,9)	3,3 (2,5-4,3)
	Enfermedad renal terminal			Duplicación de creatinina		
Proteinuria	Normal	Leve	Severa	Normal	Leve	Severa
FGe >60	0,03 (0,02-0,03)	0,05 (0,03-0,09)	1,0 (0,7-1,4)	0,6 (0,5-0,6)	1,6 (1,4-1,9)	5,9 (5,0-7,0)
FGe 59,9-45	0,2 (0,1-0,2)	0,7 (0,5-1,2)	4,3 (3,1-6,1)	0,9 (0,8-1,0)	2,1 (1,7-2,5)	10,0 (8,3-11,9)
FGe 44,9-30	1,3 (0,9-1,8)	4,2 (3,0-6,0)	16,1 (12,5-20,7)	2,0 (1,7-2,4)	4,7 (3,9-5,7)	12,8 (10,7-15,3)
FGe 29,9-15	12,7 (9,3-17,3)	25,2 (18,9-33,4)	65,9 (52,3-82,9)	4,5 (3,5-5,9)	10,5 (8,3-13,3)	24,7 (20,7-29,6)

Tasas ajustadas por 10³ sujetos/año de eventos clínicos por grado de FGe (MDRD4) y proteinuria por tira reactiva (normal negativo, leves indicios o +1, severa >+2).

Ajustadas por edad, sexo, DM con/sin LOD, HTA, nivel socioeconómico, neoplasia con/sin metástasis, ACVA, ICC, IAM, EPOC, demencia, infección por VIH, hepatopatía, UGD, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal y reumática.

Test para tendencia lineal de grados de FGe y de proteinuria significativos (p <0,001)

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados del presente estudio sugieren la necesidad nuevas revisiones del sistema de clasificación de la enfermedad renal crónica y la importancia de incluir la proteinuria en dichas clasificaciones por su gran relevancia como factor pronóstico.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes que incluye una población de pacientes con datos registrados de función renal a través de una determinación de Cr y de proteinuria (tira reactiva de orina o cociente Alb/Cr en micción aislada).

El estudio muestra que el pronóstico asociado con un determinado nivel de filtrado glomerular varía sustancialmente según la severidad de la proteinuria mostrada por el paciente. Las fortalezas del presente trabajo son el carácter poblacional al tratarse de un estudio de cohortes prospectivo, la consistencia de los resultados con dos medidas diferentes de proteinuria (estimación semicuantitativa mediante tira reactiva o a través del cociente Alb/Cr, lo que validaría la realización de proteinuria con tira reactiva en estudios epidemiológicos poblacionales), el hallazgo de resultados con respuesta dosis-dependiente (gradiente) consistente entre estratos de riesgo y para diferentes variables de resultado y, finalmente, que estos resultados son robustos, es decir, que no se modifican de forma sustancial en dirección ni magnitud en el análisis de sensibilidad.

Sin embargo, también presenta una serie de limitaciones entre las que destacan las siguientes:

- El posible sesgo de selección en la población estudiada (por incluir sólo a los pacientes que tenían una medición de Cr realizada dentro de un control rutinario y por tanto excluye a la población que no ha hecho uso del sistema de salud, aunque al tratarse de un sistema de salud con cobertura universal y financiación pública, se puede asumir que el sesgo es menor, en caso de existir).
- El sesgo de detección de eventos adversos (calidad de fuentes de datos, no justificado en el texto ni comprobable).
- El sesgo en ajuste por clasificación incorrecta o incompleta de comorbilidades.
- El potencial sesgo por falta de ajuste por variables de confusión no contempladas (p. ej., raza, tabaquismo, medicación, etc.).
- El seguimiento corto (mediana <3 años) y la ausencia de descripción de las pérdidas de seguimiento.

Sin embargo, dada la heterogeneidad de la población y la amplia población estudiada, los resultados de este estudio serían extrapolables a otros ámbitos. Además, estos resultados son concordante con los de otros estudios sobre el tema con diferente población y diseño, lo que confirma las deficiencias del actual sistema de clasificación de la ERC.

■ CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

La conclusión de los revisores es concordante con la de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Enfermedad renal crónica.

Tipo de artículo: Pronóstico.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Proteinuria. Filtrado glomerular estimado. Eventos cardiovasculares.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACION: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org)