

¿Se puede considerar la enfermedad renal crónica un equivalente de riesgo coronario?

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al., for the Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807-14.

Análisis crítico: **Yolanda Hernández, Vicente Barrio**
Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.ppe2012.Dec.11855

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo. Mediana de tiempo de seguimiento 48 meses, rango intercuartílico 25-65.

■ Pacientes



Cohorte de estudio: Se incluyeron 1.268.029 adultos ≥ 18 años con creatinina sérica (Cr) medida al menos una vez en el período comprendido entre el año 2000 y marzo de 2009 y que tuvieran determinación de proteinuria, bien mediante tira reactiva o cociente albúmina/Cr (ACR) dentro de los 6 meses en que se determinó la creatinina. Se excluyeron aquellos con filtrado glomerular estimado (FGe) < 15 ml/min/1,73 m².

Se clasificaron en 5 grupos de riesgo: grupo infarto agudo de miocardio (IAM) previo (con o sin diabetes o enfermedad renal crónica [ERC]) y aquellos sin IAM previo en 4 grupos mutuamente excluyentes: con diabetes (grupo diabetes mellitus [DM]), ERC (grupo ERC) o ambas (grupo DM y ERC) o sin diabetes ni ERC (grupo no DM ni ERC).

Grupo IAM previo: Se identificó según algoritmos validados basados en datos de ingresos hospitalarios entre 1994 y 2009. Para el análisis de sensibilidad, se incluyeron otros tipos de enfermedad cardiovascular (accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio o ingresos para revascularización coronaria quirúrgica o percutánea).

Grupo DM: Se identificó según algoritmos validados basados en datos al ingreso y por tratamiento. Para el análisis de sensibilidad se usó como criterio la cifra de Hb glicosilada (HbA_{1c}) dentro de los 6 meses en que se determinó la Cr, excluyendo a los que no disponían de esta determinación.

Grupo ERC: Se definió utilizando la fórmula CKD-EPI y Cr. En los estudios de sensibilidad se utilizó la fórmula MDRD4 (punto de corte para mujeres Cr ≥ 104 μ mol/l y para hombres Cr ≥ 137 μ mol/l). Se consideró ERC a FGe < 60 ml/min/1,73 m². Se clasificó a los pacientes en subgrupos según severidad

de ERC y proteinuria: filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria moderada o severa (ACR ≥ 30 mg/g o tira $>$ trazas), FGe < 60 ml/min/1,73 m² con proteinuria severa (ACR > 300 mg/g o tira $> 2+$), FGe > 45 ml/min/1,73 m² y FGe < 45 ml/min/1,73 m² con proteinuria severa.

Cohorte aleatoria: 8.245 adultos ≥ 20 años recogidos de la base de datos National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES) 2003-2006. Se excluyeron aquellos sin datos sobre FGe, ACR, presencia de diabetes o IAM previos y embarazadas.

■ Análisis estadístico

Se calcularon las tasas relativas (por 1000 personas/año) de cada uno de los 5 grupos de riesgo comparándolos con la cohorte de referencia (grupo no DM ni ERC). Se utilizó la curva de regresión de Poisson no ajustada y, en caso de que la varianza y la media no coincidieran, la distribución binomial negativa. Se realizaron estudios de sensibilidad y se repitieron los análisis estratificándolos para edad (< 65 años o ≥ 65 años), sexo y uso de estatinas. Se realizó análisis multivariante de Poisson ajustándolo para edad, sexo, estatus socioeconómico y 12 comorbilidades (tumor sólido, accidente cerebrovascular agudo, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, demencia, hemiplejía y/o paraplejía, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedad hepática, metástasis de tumor sólido, úlcus péptico, enfermedad vascular periférica y enfermedad reumática). El análisis de los datos de AKDN se realizó con el programa Stata/MP 11 y de NAHNES con SUDAAN (versión 9.1).

■ Variables de resultados

Variable principal: Tasa de ingreso por IAM.

Variable secundaria: Tasa de mortalidad por todas las causas. En el grupo de los hospitalizados por IAM se analizó la mortalidad en los primeros 30 días del ingreso y hasta el fin de seguimiento.

■ Promoción

MT recibió una beca de investigación de Pfizer (2006), formó parte de consejo de asesores de Merck y sus honorarios fueron donados a la cari-

dad (2010-11). PM ha recibido honorarios de consultoría y una beca de investigación de Amgen. El resto de los autores no presentaron conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyeron 1.268.029 participantes cuyas características demográficas y clínicas se muestran en tabla 1. Presentaron mayor edad los pacientes del grupo de IAM previo y grupo ERC.

Tabla 1. Características basales

	IAM previo	No IAM previo			
		DM e ERC	ERC	DM	No DM ni ERC
Edad media (SD)	66 (12)	73 (11)	72 (13)	56 (14)	45 (15)
Mujeres (%)	3471 (27)	8271 (54)	35.322 (60)	34.926 (46)	609.360 (55)
Estatus socioeconómico					
Bajo (%)	648 (5)	545 (4)	2214 (4)	6992 (9)	103.241 (9)
Ayuda social (%)	427 (3)	438 (3)	873 (1)	3651 (5)	29.817 (3)
DM (%)	3898 (30)	15.368 (100)	0	75.871 (100)	0
ACV previo (%)	534 (4)	978 (6)	1974 (3)	1415 (2)	3949 (0,4)
Revascularización percutánea previa (%)	5497 (42)	284 (2)	537 (1)	828 (1)	1901 (0,3)
Cirugía revascularización previa (%)	2126 (16)	540(3)	710 (1)	1008 (1)	1710 (0,2)
FGe (ml/min/1,73 m²)					
> 60 (%)	9366 (72)	0	0	75.871 (100)	1.104.713 (100)
45-59,9 (%)	3174 (17)	9471 (62)	43.530 (74)	0	0
15-44,9 (%)	1420 (11)	5897 (38)	155.887 (26)	0	0
Proteinuria					
Normal (%)	10.385 (80)	8799 (57)	47.150 (80)	58.444 (77)	1.011.062 (91)
Moderada (%)	1944 (15)	4256 (28)	9112 (15)	14.107 (17)	83.929 (8)
Severa (%)	631 (5)	2313 (15)	2855 (5)	3320 (4)	9722 (1)
Tratamiento estatinas (%)	4358 (63)	4234 (35)	8304 (1)	7623 (35)	18.829 (17)

ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; IAM: infarto agudo de miocardio; SD: desviación estándar.

Nivel económico bajo: ingresos anuales por debajo de 39.259 dólares canadienses.

Proteinuria: normal (ACR < 30 mg/g o tira negativa), moderada (ACR 30-300 mg/g o tira 1+), severa (ACR > 300 mg/g o tira 2+).

Variable principal

De 1.268.029 participantes, 11.340 (1 %) fueron ingresados por IAM.

Las tasas no ajustadas de IAM fueron más elevadas en grupo IAM previo (18,5/1000 personas/año, intervalo de confianza [IC] 95 % 17,4-19,8). En el grupo no IAM previo, la tasa de IAM fue más baja en grupo DM que en grupo ERC: 5,4/1000 personas/año (IC 95 % 5,2-5,7), frente a 6,9/1000 personas/año (IC 95 %, 6,6-7,2) (p < 0,0001).

Con los diferentes análisis de sensibilidad realizados los resultados fueron similares, considerando otras enfermedades cardiovasculares equivalentes de IAM, la tasa de IAM en grupo IAM previo (10,2/1000 personas/año, IC 95 % 9,7-10,8), grupo DM: 3,5/1000 personas/año (IC 95 % 3,3-3,7) y grupo ERC: 4,8/1000 personas/año (IC 95 % 4,3-4,8).

Considerando DM por hemoglobina glicosilada > 6,5 %, la tasa de IAM en grupo IAM previo fue de (12,2/1000 personas/año (IC 95 % 11,4-11,1), grupo DM: 3,8/1000 personas/año (IC 95 % 3,6-4,1) y grupo ERC: 4,9/1000 personas/año (IC 95 % 4,6-5,1).

Comparando el grupo DM con subgrupo ERC FGe < 45 ml/min/1,73 m² y proteinuria severa, la tasa fue aún más baja: 6,6/1000 personas/año (IC 95 % 6,4-6,9) frente a 12,4/1000 personas/año (IC 95 % 9,7-15,9).

Al comparar el grupo DM (sin ERC) con ERC (con o sin DM), también resultó más baja: 5,4 por 1000 personas/año (IC 95 % 5,2-5,7) frente a 8 por 1000 personas/año (IC 95 % 7,7-8,3), $p < 0,0001$.

Sin embargo, al ajustar por las diferentes variables, la tasa de IAM en el grupo de ERC resultó más baja que en grupo DM (tabla 2). No obstante, comparando grupo DM con subgrupo ERC FGe < 45 ml/min/1,73 m² y proteinuria severa, las tasas fueron similares: 2/1000 personas/año (95 % IC 1,9-2,1) frente a 2/1000 personas/año (95 % IC 1,6-2,6).

Variable secundaria

Fallecieron 47.712 (4 %). La mortalidad a los 30 días del ingreso fue mayor en el grupo ERC (233 de 1667, 14 %) frente al grupo DM (151 de 1809, 8 %) o IAM previo (102 de 993, 10 %), $p = 0,0053$. Las tasas relativas de mortalidad no ajustadas durante todo el seguimiento fueron también mayores en grupo ERC, 3,6/1000 personas/año, frente a grupo DM, 1,9/1000 personas/año, o grupo IAM previo, 2,7/1000 personas/año ($p < 0,001$). La tasa de riesgo de mortalidad ajustada en grupo DM fue mayor que en grupo ERC.

Tabla 2. Tasas de riesgo ajustadas

	IAM previo	No IAM previo			
		DM e ERC (n = 15.368)	ERC (n = 59.117)	DM (n = 75.871)	No DM ni ERC (n = 1.104.713)
Ingreso por IAM					
n (%)	993 (7,7)	919 (6)	1667 (2,8)	1809 (2,4)	5952 (0,5)
Tasa relativa ajustada (IC 95 %)	3,8 (3,5-4,1)	2,7 (2,5-2,9)	1,4 (1,3-1,5)	2 (1,9-2,1)	1 (referencia)
Mortalidad por todas las causas					
n (%)	2487 (18,8)	4685 (30,5)	11.253 (19)	6034 (8)	23.303 (2,1)
Tasa relativa ajustada (IC 95 %)	1,4 (1,4-1,8)	1,8 (1,8-1,9)	1,3 (1,3-1,4)	1,4 (1,3-1,4)	1 (referencia)

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Las tasas de ingreso por IAM y de mortalidad tras dicho evento en pacientes con ERC (sin diabetes) fue similar o mayor que en los pacientes con DM (sin ERC). Cuanto mayor es la severidad de la enfermedad renal (FGe < 45 ml/min/1,73 m² con proteinuria severa), mayor fue la diferencia. Por tanto, se debería clasificar a la población con ERC en el grupo de riesgo cardiovascular muy elevado.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El Adult Treatment Panel (ATP) III considera la DM como «equivalente coronario» y se clasifica a estos pacientes en el grupo de riesgo de enfermedad cardiovascular muy elevado, es decir, el riesgo padecer un IAM o muerte por causa coronaria es > 20 % en 10 años¹. La ERC se asocia con una elevada frecuencia de padecer enfermedad cardiovascular. El objetivo del presente estudio es conocer si la ERC podría ser un equivalente coronario del mismo modo que se considera a la DM. Se analiza un estudio de cohortes con metodología, diseño y análisis adecuado. Tiene limitaciones, como el gran tamaño muestral

con falta de información acerca de medicación o control de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial; el tiempo de seguimiento es corto y está realizado sobre un grupo de población concreto. Las tasas relativas no ajustadas de IAM y mortalidad resultaron más elevadas en el grupo ERC que en el DM, pero al ajustar por diversas variables los resultados solo se reprodujeron en el subgrupo ERC estadio 3b-4 con proteinuria severa. A pesar de los resultados negativos, los autores consideran que la ERC debería considerarse como un equivalente coronario y se debería realizar prevención primaria; lo argumentan apoyándose en los resultados del estudio SHARP², que demostró beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares con el tratamiento con estatinas en ERC moderada.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular. Enfermedad coronaria. Enfermedad renal crónica.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.