

¿De qué modo la presencia de diabetes mellitus modifica los riesgos clínicos adversos asociados a la enfermedad renal crónica?

Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al., for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662-73.

Análisis crítico: **Fernando J. García-López**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11852

■ Delimitación del tema en estudio

La enfermedad renal crónica (ERC), que se caracteriza por un filtrado glomerular bajo y por albuminuria, se asocia a la insuficiencia renal en fase terminal y a la muerte. Se desconoce en qué medida la asociación entre la ERC y la muerte y las complicaciones renales es igual en pacientes diabéticos que en no diabéticos. El grupo Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium se formó a iniciativa de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) con objeto de sintetizar la mejor evidencia disponible para evaluar la asociación de la ERC con la mortalidad y los resultados renales.

■ Criterios de selección de estudios

Estudios de cohorte con tres características: al menos 1000 participantes adultos (o menos si la cohorte era predominantemente de pacientes con ERC), información inicial acerca de la estimación del filtrado glomerular (FGe) y la albuminuria, y al menos 50 sucesos de cada criterio de valoración de interés.

■ Fuentes de datos

Dos investigadores por separado efectuaron una búsqueda en PubMed para identificar estudios de tres grupos (población general, población de alto riesgo y pacientes con ERC), que analizaran mortalidad o resultados renales. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. También se buscaron estudios citados en la referencias de los artículos recuperados, estudios no publicados conocidos por personas próximas al estudio, y se hizo un llamamiento público a través de la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) y KDIGO para añadir estudios al consorcio.

■ Extracción de datos

El FGe se calculó con la ecuación Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); la

diabetes mellitus (DM) se definió como una glucemia en ayunas de al menos 126 mg/dl o de 200 mg/dl sin ayunas, una hemoglobina glicosilada de al menos 6,5%, la toma de medicación antidiabética o haber recibido el diagnóstico de DM; la hipertensión (HTA) se definió como una presión sistólica de al menos 140 mmHg, una presión diastólica de al menos 90 mmHg o recibir medicación antihipertensiva; la hipercolesterolemia se definió como un colesterol total de al menos 193 mg/dl (5 mmol/l) si había enfermedad cardiovascular previa (definida por historia de infarto de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca o ictus) o de 232 mg/dl (6 mmol/l) si no había historia previa cardiovascular; el hábito de fumar se dividió en fumador actual, sí o no.

Los criterios de valoración principales fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular (muertes por infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita o ictus) y la insuficiencia renal en fase terminal (definida como inicio del tratamiento renal sustitutivo o muerte por nefropatía distinta a la lesión renal aguda).

■ Evaluación de la calidad

Las restricciones señaladas en la selección de los estudios supusieron un filtro de calidad.

■ Tratamiento de los resultados

En cada estudio de cohorte se hizo un análisis de supervivencia mediante un modelo de Cox para obtener las razones de riesgos instantáneos (*hazard ratios*, HR) de mortalidad o de insuficiencia renal terminal en sujetos con o sin DM, con ajuste para edad, sexo, etnia (negra frente al resto), fumador, presión arterial sistólica, colesterol total, índice de masa corporal, historia de enfermedad cardiovascular y albuminuria para el estudio del FGe, y el FGe para el estudio de la albuminuria. En cada estudio del FGe se ajustaron *splines* o curvas de interpolación segmentaria del FGe separadas

por cada 15 ml/min/1,73 m² y se analizó la interacción del FGe con la presencia de DM, medida como la razón entre la HR de sujetos con DM y la HR en sujetos sin DM a lo largo de todo el espectro de valores de FGe. Posteriormente, se efectuó una síntesis de los resultados de los estudios individuales mediante el modelo de efectos aleatorios. Para el cálculo de la interacción global se combinaron los coeficientes de los términos individuales de la interacción mediante ponderación con el inverso de la varianza. Se

empleó el mismo método para el estudio de la albuminuria, también con ajuste de *splines*. Se efectuó un análisis de interacción triple (variable renal, presencia de DM y presencia de HTA). También se hizo una metarregresión mediante el modelo de efectos aleatorios.

■ Promoción

Por US National Kidney Foundation. Se indica que el promotor no intervino en el diseño, recogida o análisis de los datos ni en la escritura del artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 1.024.977 participantes, de los que 128.505 (13 %) fueron diabéticos. Los sujetos diabéticos eran mayores y tenían una prevalencia mayor de HTA, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular. En la cohorte combinada de población general y población de alto riesgo, compuesta por 30 estudios de cohorte, se produjeron 75.306 muertes durante un período de seguimiento medio de 8,5 años (desviación tipo 5,0). En la cohorte con datos para el análisis de la mortalidad cardiovascular, compuesta por 23 estudios, se produjeron 21.237 muertes durante un seguimiento medio de 9,2 años (desviación tipo 4,9).

Los riesgos de muerte fueron entre 1,2 y 1,9 mayores en los participantes diabéticos que en los no diabéticos a lo largo de todos los rangos de FGe y de cocientes albúmina/creatinina cuando se escogió un punto de referencia común en la población no diabética (95 ml/min/1,73 m²). Sin embargo, con puntos de referencia separados en ambos grupos, diabéticos y no diabéticos, las razones de riesgos instantáneos fueron semejantes en los dos grupos, tanto para el FGe como para el cociente albúmina/creatinina. Para la mortalidad global y para la mortalidad cardiovascular no se observó ninguna interacción global entre la presencia de DM y la mortalidad.

Se incluyeron 13 cohortes de pacientes con ERC, de los que 5960 desarrollaron insuficiencia renal en fase terminal tras un período de seguimiento medio de 3,8 años (desviación tipo 3,2). Cuando se estableció un grupo de referencia común para los grupos de diabéticos y no diabéticos, la incidencia de insuficiencia renal en fase terminal fue superior en diabéticos que en no diabéticos a lo largo de todo el rango de FGe, así como a lo largo de todo el rango de valores de los cocientes albúmina/creatinina. Pero cuando se establecieron referencias separadas en los grupos de diabéticos y no diabéticos para estimar específicamente la interacción de la presencia de DM, las razones de riesgos instantáneos para valores bajos del FGe fueron prácticamente las mismas para diabéticos que no diabéticos, por lo que no existía ninguna interacción. La interacción global tampoco fue estadísticamente significativa.

Cuando se analizó el efecto de la DM con o sin la presencia de HTA, se vio que en pacientes no hipertensos, a niveles más bajos de FGe, 15 ml/min/1,73 m², la razón de riesgos instantáneos de mortalidad por cualquier causa en DM en comparación con no DM fue de 0,94 (intervalo de confianza del 95 %, 0,91 a 0,97, *p* para la interacción = 0,0003), que indica que a niveles tan bajos de FGe, la ERC se asocia más a mortalidad en sujetos no DM y no HTA.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Aunque la mortalidad y la incidencia de insuficiencia renal en fase terminal es mayor en diabéticos que en no diabéticos, los riesgos relativos de esos resultados clínicos para los distintos valores de FGe y del cociente albúmina/creatinina son similares en diabéticos que en no diabéticos, lo que acentúa la importancia de la enfermedad renal como predictora de esos resultados clínicos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio muestra que los sujetos con DM tienen mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular que los sujetos sin DM en todo el espectro de valores del FGe y del cociente albuminuria/creatinina en orina, una vez tenidos en cuenta otros

factores pronósticos como la edad, el sexo, el grupo étnico, la historia cardiovascular, la hipercolesterolemia, el tabaco o el índice de masa corporal. Es decir, el riesgo absoluto de muerte en diabéticos con insuficiencia renal es mayor que en no diabéticos con el mismo nivel de insuficiencia renal. Sin embargo, no es tan conocido el hallazgo más importante del estudio: que los sujetos con diabetes y sin diabetes tienen riesgos relativos similares de muerte a igualdad de valores del FGe y del cociente albúmina/creatinina, de nuevo una vez tenidos en cuenta los demás factores pronósticos ya mencionados. Los diabéticos tienen un riesgo absoluto de muerte mayor que los no diabéticos, pero un riesgo relativo semejante a igualdad de variables renales, lo que refuerza el valor de la ERC como factor causal de muerte.

Lo mismo se puede decir de la evolución a la insuficiencia renal en fase terminal: los diabéticos tienen mayor riesgo absoluto, así como un riesgo relativo mayor en comparación con los no diabéticos; pero, para cada nivel de FGe o de albuminuria, el riesgo relativo de desarrollo de insuficiencia renal avanzada en diabéticos es similar al de no diabéticos, a igualdad de otros factores pronósticos.

La única interacción que los autores detectaron fue la que aumenta el riesgo relativo de muerte en sujetos no diabéticos y no hipertensos cuando el FGe fue muy bajo. Sin poderse descartar que sea fruto del juego del azar, este hallazgo contrasta con la observación clínica, que sugiere lo contrario. Y se debe interpretar solo en términos de riesgos relativos –causales–, no de riesgos absolutos.

En resumen, tanto un FGe bajo como un aumento de la albuminuria constituyen predictores importantes de mortalidad global y cardiovascular y de la evolución a insuficiencia renal terminal.

Este estudio es una revisión sistemática, con metanálisis, de varios estudios de cohortes. Su validez depende ante todo de la validez de los estudios individuales que resume y sintetiza. El haber reunido y analizado tantos sujetos es fruto de un esfuerzo hercúleo que merece el aplauso. La estimación del FGe se hizo con la ecuación CKD-EPI, una mejora de la clásica MDRD. Además, los resultados son bastante consistentes y, en la mayoría de las ocasiones, hay escasa heterogeneidad entre los estudios individuales. Sin embargo, los metanálisis de estudios observacionales, como los aquí incluidos, carecen de la validez de los metanálisis de los ensayos controlados y aleatorizados. Y, en todo caso, no se puede descartar confusión residual por variables no medidas, por desconocidas o insuficientemente medidas, como sucede con la determinación de la creatinina, que no siempre se estandarizó, o la del tabaco en esta revisión.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica.

Tema: Modificación de riesgo por la diabetes.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus. Mortalidad global. Mortalidad cardiovascular. Insuficiencia renal en fase terminal. Modificación de efecto.

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).