

# Los receptores circulantes 1 y 2 de TNF ¿pueden predecir el desarrollo de enfermedad renal terminal en la diabetes mellitus tipo 2?

Niewicz MA, Gohda T, Skupien J, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:507-15.

Análisis crítico: **Vicente Barrio**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11602

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional prospectivo de cohortes con tiempo de seguimiento entre 8 y 12 años, cuyo objetivo es establecer si existe en población con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) una asociación entre el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal (ERT) o mortalidad no relacionada con ERT y marcadores circulantes de la vía del factor de necrosis tumoral (TNF) (TNF-alfa libre y total, receptores tipo 1 y 2 de TNF [TNFR1 y TNFR2]), marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1 y VCAM-1), inhibidor de activación del plasminógeno (PAI-1) y marcadores de inflamación sistémica (interleucina 6 [IL-6] y proteína C reactiva [PCR]).

## ■ Ética

Protocolo y procedimientos de consentimiento informado aprobados por el Comité de Ética e Investigación Clínica del centro participante.

## ■ Ámbito y selección de pacientes



En 1991 se seleccionó por un cuestionario enviado por correo una muestra aleatoria de pacientes con DM2 de entre los más de 12.000 seguidos en la clínica Joslin de Boston. Entre 1991 y 1995, se reclutaron a los respondedores para el estudio Joslin de genética y complicaciones renales en DM2. Los criterios de inclusión comprendían residencia en Massachusetts, DM2 diagnosticada entre los 35 y los 64 años y una edad de entre 40 y 69 años en el momento de entrada en el estudio. De los 600 pacientes seleccionados, 509 fueron incluidos en el estudio. De estos se excluyeron 99 pacientes por no tener muestras de plasma basal para la determinación de creatinina sérica y de marcadores inflamatorios o por presentar evidencia de nefropatía no relacionada con la DM2 o

una ERC en estadio 5 (definida por filtrado glomerular estimado [FGe] por MDRD < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## ■ Evaluaciones

Los marcadores plasmáticos de inflamación se midieron en 2009-2010 por técnicas comerciales de inmunoensayos, y la PCR de alta sensibilidad por nefelometría. La proteinuria basal se estimó como cociente albúmina/creatinina en muestra espontánea de orina y los pacientes se estratificaron de acuerdo con la media geométrica de las proteinurias determinadas en los 2 años previos. Las cifras de creatinina plasmática se determinaron por un método enzimático en el año 2009 en un laboratorio de referencia de las muestras basales congeladas. El filtrado glomerular se estimó a partir de la concentración plasmática de creatinina con la fórmula IDMS-MDRD.

## ■ Variables de resultado

**Principales:** a) desarrollo de ERT (definido como inicio de diálisis o trasplante en el registro USRDS (n = 40) o por ERT como causa de muerte (n = 19) en el registro nacional de mortalidad); b) mortalidad (n = 84) sin alcanzar ERT.

## ■ Tamaño muestral



No se justifica.

## ■ Estadística

Las diferencias entre los 3 grupos se analizaron con el test de  $\chi^2$  para variables categóricas y con ANOVA para las continuas. Se utilizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Los análisis multivariados de supervi-

vencia se realizaron con modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por las covariables significativas (edad, proteinuria, FGe y HbA<sub>1c</sub>). Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SAS y se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ .

#### ■ Promoción

Financiado por varias becas del National Institute of Health (NIH) y de fundaciones de apoyo a la investigación.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Características basales de la cohorte

Tras 8 a 12 años de seguimiento al finalizar 2004, 267 pacientes (65 %) de los 410 incluidos seguían vivos, 59 (14,4 %) desarrollaron ERT (40 iniciaron tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante y en 19 la ERT fue la principal causa de muerte) y 84 pacientes (20,5 %) fallecieron sin alcanzar ERT. Aquellos que alcanzaron ERT tenían una edad más avanzada, mayor duración de DM2, mayor presión arterial sistólica, mayor proteinuria basal y un FGe inicial menor.

### Análisis univariante

Las concentraciones de los marcadores de disfunción endotelial e inflamación sistémica fueron similares en los 3 grupos, mientras que los de la vía del TNF fueron muy elevadas en aquellos que alcanzan ERT e intermedias en los que fallecen de causas diferentes a ERT (tabla 1). Cabe resaltar que, aunque existe una muy alta correlación entre los marcadores de la vía del TNF, especialmente TNFR1 y TNFR2 (coeficiente de correlación de Spearman  $r = 0,90$ ,  $p < 0,001$ ), esta no se debe a reactividad cruzada entre los anticuerpos utilizados en el inmunoensayo.

Tabla 1. Concentraciones basales de marcadores

Parámetro mediana (RI)	Vivos (n = 267)	ERT (n = 59)	Fallecidos (n = 84)
TNF-alfa libre (pg/ml)	3,9 (2,8, 5,5)	8,3 (5,2, 11,1)	4,9 (3,3, 7,6)
p	0,002		0,83
TNF-alfa total (pg/ml)	10,3 (7,1, 14,4)	23,0 (17,5, 29,4)	14,1 (9,3, 21,3)
p	0,02		0,35
TNFR1 (pg/ml)	1184 (1005, 1446)	2424 (2137, 3704)	1588 (1174, 2066)
p	10 <sup>-12</sup>		10 <sup>-5</sup>
TNFR2 (pg/ml)	2273 (1898, 2708)	4745 (3735, 7018)	2969 (2225, 3841)
p	10 <sup>-11</sup>		10 <sup>-4</sup>

Valores de p ajustados para edad, presión arterial sistólica, proteinuria, filtrado glomerular estimado, tratamiento con insulina y tratamiento nefroprotector, y corregido para comparaciones múltiples por método de Bonferroni.

ERT: enfermedad renal terminal; RI: rango intercuartil; TNF: factor de necrosis tumoral; TNFR: receptores de TNF.

Para explorar las variaciones del riesgo de ERT en función de las concentraciones basales de marcadores de la vía del TNF, se examinaron las tasas de incidencia de ERT en relación con los cuartiles de la distribución (tabla 2), que muestran un aumento progresivo del riesgo que no se modifica tras el ajuste por proteinuria basal.

**Tabla 2. Tasas de incidencia de enfermedad renal terminal y cuartiles de marcadores de la vía del factor de necrosis tumoral**

Cuartil	n	Tasas de incidencia (por 10 <sup>3</sup> pacientes/año) (número de eventos)			
		TNF-alfa libre	TNF-alfa total	TNFR1	TNFR2
Q1	102	3 (3)	0	0	0
Q2	102	7 (7)	3 (3)	1 (1)	2 (2)
Q3	103	12 (11)	11 (11)	5 (5)	5 (5)
Q4	101	49 (38)	68 (45)	84 (53)	78 (52)
p para tendencia		< 10 <sup>-11</sup>	< 10 <sup>-12</sup>	< 10 <sup>-12</sup>	< 10 <sup>-12</sup>

TNF: factor de necrosis tumoral; TNFR: receptores de TNF.

### Análisis multivariante

En los análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox ajustados por glicohemoglobina, tasa de excreción urinaria de albúmina y FGe, los marcadores de la vía del TNF mantienen su significación estadística. El efecto es mucho más potente para TNFR1 y TNFR2 que para TNF-alfa libre o total, y cuando se incluyen las 4 variables en el modelo solo resulta significativa la concentración basal de TNFR1 (razón de riesgos 4,7, intervalo de confianza al 95 %: 1,3 a 17). En el análisis multivariante de Cox estratificado por proteinuria, la tasa de excreción urinaria de albúmina y los niveles basales de TNFR1 fueron predictores independientes del tiempo hasta la progresión a ERT, sin interacción entre ambos, aunque muy condicionado por la tasa de FGe basal en aquellos con proteinuria. La inclusión de la variable TNFR1 mejora de forma significativa el índice C del modelo de Cox sobre el que solo incluye las variables clínicas (proteinuria y FGe) para la predicción de ERT tanto en los pacientes con proteinuria como sin ella.

### Mortalidad

Se demuestra una asociación de mucha menor magnitud solo de los receptores solubles de TNF sobre mortalidad no relacionada con ERT.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los niveles elevados de receptores solubles de TNF tipos 1 y 2 se asocian de forma marcada con progresión a ERT en pacientes con DM2, independientemente de los marcadores clínicos y de la presencia de proteinuria.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Estudio de pronóstico de diseño riguroso por su metodología que muestra una asociación muy marcada entre el riesgo de desarrollar ERT independientemente del grado de proteinuria en pacientes con DM2 y las concentraciones de TNFR1 y TNFR2 circulantes, pero no con el resto de los marcadores de la vía del TNF (TNF-alfa y total), con marcadores de disfunción endotelial (ICAM-1, VCAM-1, PAI-1) o de inflamación sistémica (PCR, IL-6). Estos resultados subrayan la importancia del papel patológico del TNF en el desarrollo de la nefropatía diabética<sup>1</sup>, aunque precisan de algunas aclaraciones. Aunque el efecto biológico de la activación de estos dos receptores es muy diferente, su concentración circulante muestra una altísima correlación ( $r$  de Spearman 0,90), lo que implica que el análisis estadístico no permite distinguir cuál está realmente relacionado en el riesgo de progresión a ERT de la población diabética. En segundo lugar, cabe resaltar su independencia de marcadores clínicos habituales de progresión de nefropatía diabética, ya que mantienen un altísimo poder predictivo tras el ajuste por proteinuria y FGe. Todo esto justifica que ya estén en marcha al menos dos ensayos clínicos controlados para evaluar el impacto del bloqueo de la vía del TNF en la progresión de la nefropatía diabética<sup>2</sup>. Como potencial limitación metodológica del estudio, hay que señalar la posible clasificación incorrecta de los pacientes cuya causa de muerte principal fue la ERT según el re-

gistro nacional de mortalidad, aunque las características clínicas basales y los niveles de marcadores de este grupo eran más similares a las de los 40 pacientes que iniciaron diálisis según el registro USRDS que a los de los grupos que fallecieron por causas diferentes a ERT o que seguían vivos al finalizar el seguimiento. En resumen, este estudio añade otra pieza sobre el papel diagnóstico y etiológico de la vía del TNF en la nefropatía diabética.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Nefropatía diabética.

**Subtema:** Marcadores pronósticos.

**Palabras clave:** Estudio observacional prospectivo. Progresión de enfermedad renal crónica. Proteinuria. TNF alfa. Receptores solubles de TNF alfa.

**GRADO DE EVIDENCIA:** Alto.

**NIVEL DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte.

(GRADE [[www.gradeworkinggroup.org](http://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. Navarro JF, Mora-Fernández C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: Pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:441-50.
2. Tansey MG, Szymkowski DE. The TNF superfamily in 2009: New pathways, new indications, and new drugs. *Drug Discov Today* 2009;14:1082-8.