

¿Se puede predecir el pronóstico renal en pacientes con nefropatía IgA en el momento de la biopsia renal con criterios clínicos e histológicos?

Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al; International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179:942-52.

Análisis crítico: **Cristina Rabasco, Mario Espinosa**

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2019;11(2):23-25

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- El objetivo del estudio es validar un modelo de predicción de riesgo en pacientes con nefropatía IgA (NIgA) mediante factores de riesgo clínicos e histológicos.

Estudio retrospectivo de cohortes, que analizó pacientes adultos con NIgA diagnosticados mediante biopsia renal. En el estudio se incluyen varias cohortes multiétnicas de diferentes estudios previos independientes y de distintos continentes: Europa (estudio VALIGA, n = 1.406), Europa, Asia y Norteamérica (estudio de validación de Oxford, n = 187), China (Beijing, n = 410; Nanjing, n = 1.026) y Japón (Fukuoka, n = 702; Tokyo, n = 635).

Se realizó seguimiento de los pacientes desde la fecha de la biopsia renal hasta la aparición de cualquiera de los siguientes criterios: progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) o reducción permanente de la tasa de filtración glomerular (TFG) > 50% con respecto al valor basal en el momento de la biopsia renal. La mediana de seguimiento fue de 5,3 (3,2-8,1) años.

■ Ámbito



Pacientes de varias cohortes multiétnicas de estudios previos.

■ Enmascaramiento



Al tratarse de un análisis retrospectivo, no procede.

■ Pacientes y asignación



Se incluyeron 4.631 pacientes de las diferentes cohortes internacionales. Estos se dividieron en 2 cohortes (derivación y validación) para validar externamente los 2 modelos de predicción; en uno de ellos se incluyó la raza del paciente y en el otro no se incluyó.

En la *cohorte de derivación* se incluyeron las cohortes de VALIGA, Nanjing y Tokyo, y en la *cohorte de validación*, las cohortes de Beijing, Fukuoka y Oxford.

■ Criterios de inclusión

Diagnóstico de NIgA primaria mediante biopsia renal, disponibilidad del *score* MEST en el momento de la biopsia renal y seguimiento a largo plazo después de la biopsia renal.

■ Criterios de exclusión

Edad menor de 18 años, ERCT en el momento de la biopsia renal (definida por: TFG < 15 ml/min/1,73 m², diálisis o trasplante renal) y no disponer de datos de TFG en el momento de la biopsia renal y durante el seguimiento.

En la *cohorte de derivación* se incluyó un total de 3.067 pacientes que cumplían los criterios de inclusión; tras analizar los criterios de exclusión, se quedaron un total de 2.781 pacientes. En la *cohorte de validación* se incluyó un total de 1.564 pacientes, que finalmente se quedaron en 1.146. En total se analizaron 3.927 pacientes.

■ Variables de resultado

- El desarrollo de ERCT. Se consideró que un sujeto alcanzaba dicho estadio cuando su TFG estimada descendía por debajo de 15 ml/min/1,73 m², llegando a diálisis y trasplante renal.
- Reducción permanente de la TFG > 50% con respecto al valor basal en el momento de la biopsia renal.

■ Tamaño muestral



No se realizó evaluación del tamaño muestral en el artículo. Sí se tuvo en cuenta que la cohorte de validación requería menos pacientes y eventos para obtener resultados en comparación con la cohorte de derivación (1.146 frente a 2.781 pacientes).

■ Promoción

La financiación y el apoyo para este proyecto los proporcionaron los fondos de la subvención del Canadian Institutes of Health Research (PCG-155557).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

El estudio incluyó a 3.927 pacientes, con una edad media de 35,4 años, el 55,3% eran varones. El riesgo de alcanzar una reducción del 50% en la TFG o progresar a ERCT a los 5 años fue del 14,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 13,1-16,3%) en la cohorte de derivación y del 13,3% en la cohorte de validación.

Análisis de derivación

Se crearon varios modelos de predicción en la cohorte de derivación, que incluía un total de 2.781 pacientes.

- *Modelo clínico*: que incluía TFG, presión arterial media (PAM) y proteinuria en el momento de la biopsia renal.
- *Modelo limitado*: que incluía TFG, PAM y proteinuria en el momento de la biopsia renal, además del score MEST.
- *Modelo completo con raza*: TFG, PAM, proteinuria en el momento de la biopsia, edad en la biopsia renal, sexo, raza (la raza se categorizó como chino, japonés, blanco u otros), presencia de semilunas en la biopsia, índice de masa corporal (IMC), uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) en el momento de la biopsia, tratamiento inmunosupresor, interacciones entre la edad y la TFG y entre la proteinuria y la PAM, y score MEST.
- *Modelo completo sin raza*: se utilizaron los mismos predictores que en el modelo anterior, pero con una interacción entre el uso de IECA/ARA II y la proteinuria en lugar de la raza.

En comparación con el modelo clínico, el resto de los modelos tuvieron un mejor ajuste del modelo, mejor discriminación y una mejora significativa en la reclasificación. Comparado con el modelo limitado, el modelo completo con raza tenía mejor ajuste del modelo que el anterior. El modelo completo sin raza tenía un patrón similar. Ambos modelos completos tenían un riesgo previsto y observado muy similar con respecto al objetivo primario 5 años después de la biopsia renal y durante la duración del seguimiento. Cuando ambos modelos completos se compararon entre sí, no hubo ninguna tendencia estadística que favoreciese un modelo respecto al otro. Sobre la base de estos resultados, ambos modelos completos se evaluaron en el análisis de validación externa.

Análisis de validación

La validación externa se realizó en una cohorte de 1.146 pacientes. Para ambos modelos completos, el índice C (0,82; IC del 95%, 0,81-0,83 con raza; 0,81; IC del 95%, 0,80-0,82 sin raza) y R^2_D (ambos 35,3%) fueron similares o mejores que en la cohorte de validación con una excelente calibración.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los 2 modelos completos de predicción demostraron ser precisos y ser métodos validados para ayudar a los clínicos a mejorar el seguimiento y el tratamiento de la nefropatía por IgA en cohortes multiétnicas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La NlgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo, y la evolución renal a largo plazo de los enfermos que la padecen puede ser mala, por eso es muy importante conocer las herramientas para predecir el pronóstico renal en estos pacientes y valorar la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

Los trabajos realizados a partir de grandes bases de datos administrativas aportan información muy interesante desde el punto de vista epidemiológico. Este estudio aborda las limitaciones de otros modelos predictivos previos en NlgA. El gran tamaño de la cohorte del presente estudio de diferentes centros de internaciones con pocos criterios de exclusión asegura que se abarque el espectro completo de la enfermedad, desde pacientes con alto riesgo de progresión a ERCT hasta pacientes con bajo riesgo de progresión. Esto hace que estos modelos de predicción se puedan extrapolar a todos los pacientes con NlgA. Ocurre de la misma manera con la raza; hasta ahora los modelos de predicción descritos se centraban en una única raza o en una zona geográfica determinada. Como se sabe, la incidencia y pronóstico de la NlgA son diferentes según la raza; este trabajo reúne cohortes internacionales para reflejar esta diversidad étnica e incluye la raza como una variable predictiva.

Por otro lado, son modelos de predicción fáciles de implementar en la práctica clínica diaria. Utilizan el sistema de puntuación histológica MEST, que recientemente se ha validado en múltiples grupos étnicos y que en el momento actual es un score recomendado para analizar en la biopsia renal por el patólogo. Las otras variables predictoras que analizan se usan habitualmente en la práctica clínica y suelen estar disponibles en el momento de la biopsia renal.

Como limitaciones, es un estudio en el que los modelos de predicción solo se podrían aplicar a pacientes con NlgA y no son aplicables a otros tipos de enfermedad renal. En el análisis solo se incluye a adultos; por tanto, tampoco se pueden aplicar en niños.

Estos modelos de predicción se han diseñado para aplicarse en el momento de la biopsia renal, sin tener en cuenta que la NlgA es una enfermedad lentamente progresiva, por lo que sería interesante que se pudiesen usar en otros puntos de tiempo en la trayectoria de la enfermedad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Trabajo epidemiológico realizado y validado, que aporta nueva información sobre el pronóstico de los pacientes con NlgA. Sus resultados se deberían contrastar en otros contextos e incluso en otros tipos de enfermedad renal, y mediante estudios prospectivos.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Pronóstico de la nefropatía IgA

Subespecialidad: Nefrología clínica y glomerulopatías

Palabras clave: Nefropatía IgA. Pronóstico. Puntuación de MEST. Tasa de filtración glomerular. Enfermedad renal crónica terminal. Modelos predictivos

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil)

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Medidas de la capacidad predictiva de los modelos de regresión logística¹

Una medida de ajuste para los resultados binarios en un modelo de regresión logística es el índice C. En estudios clínicos, el índice C da la probabilidad de que un paciente seleccionado al azar que experimentó un evento tuviera una puntuación de riesgo más alta que un paciente que no había experimentado el evento. Se puede demostrar que coincide con el área bajo la curva ROC utilizada como medida de exactitud de una prueba diagnóstica. Un valor por debajo de 0,5 indica un modelo muy pobre. Un valor de 0,5 significa que el modelo no es mejor para predecir un resultado que la probabilidad aleatoria. Un valor de 1 indica predicción perfecta, esto es, el modelo discrimina perfectamente entre pacientes que desarrollan evento y los que no.

El ajuste general del modelo se evaluó mediante R^2_D y el criterio de información de Akaike (AIC); un aumento en R^2_D y una reducción en AIC sugieren un mejor ajuste del modelo.

La reclasificación se evaluó utilizando la mejora continua de reclasificación neta (NRI), que evalúa la capacidad de un modelo para aumentar o disminuir el riesgo previsto en los pacientes que experimentan o no el evento, y con la mejora de la discriminación integrada (IDI), que es la mejora promedio en sensibilidad, penalizada por la pérdida de especificidad en todos los posibles cortes.

La calibración es la concordancia entre el riesgo predicho y el riesgo observado. Se produce una mejor calibración cuando el riesgo previsto está más cerca del riesgo observado.

Conflicto de intereses

Los Dres. Mario Espinosa y Cristina Rabasco declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:774-81.