

¿Pueden los niveles séricos de la proteína similar a la angiopoyetina 2 predecir la mortalidad de pacientes en hemodiálisis crónica?

Morinaha J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, et al. Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:854-60.

Análisis crítico: **Francisco Valga¹, Tania Monzón Vázquez², José Carlos de la Flor Merino³, Juan Manuel Fernández¹, Marian Rincón-Tirado^{1*}**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

²Servicio de Nefrología. Centro de Diálisis Avericum Norte. Las Palmas de Gran Canaria

³Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid


NefroPlus 2020;12(2):52-54

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.


■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional de cohortes prospectivo multicéntrico.


■ Asignación

 No aleatorizada.


■ Enmascaramiento

 Sin enmascaramiento.

■ Ámbito

 Cinco clínicas de hemodiálisis en Japón. Reclutaron pacientes entre marzo de 2011 y marzo de 2012.

■ Pacientes

 Pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica en los 5 centros y tiempos descritos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

■ Intervención

Seguimiento a 6 años, con una mediana de tiempo de seguimiento de los 395 pacientes incluidos en el análisis estadístico de 2.213 días. Fallecieron 94 pacientes. Se realizó la medición de los niveles circulantes de proteína similar a la angiopoyetina 2 (ANGPTL2). Se establecieron 4 perfiles pronósticos según factores de riesgo clínicos.

■ Variables de resultado


Variable principal

– El resultado primario de este estudio fue la mortalidad de la cohorte según niveles séricos de ANGPTL2.

Variables secundarias

– Variables categóricas (sexo, hipertensión o diabetes mellitus).
– Variables continuas (índice de masa corporal, metabolismo mineral óseo, ácido úrico, albúmina, creatinina, proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCR-as], índice cardiotorácico, hemograma, ferrocínica y tiempo de duración de la diálisis).

■ Tamaño muestral

 No hubo cálculo de tamaño muestral. Fueron incluidos los 412 pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica. Se perdieron 17 casos, con lo que quedó un total de 395 participantes para el análisis estadístico.

■ Promoción

El estudio fue financiado por una subvención de la Japan Society for the Promotion of Science, que es una entidad gubernamental japonesa.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La cohorte final se analizó en un solo grupo. El 63,3% eran varones, con una media de edad de 65 años. La mediana de los niveles de fue de 3,3 ng/ml (rango intercuartílico: 2,5-4,0).

Se establecieron 4 estadios pronósticos mediante un análisis de estratificación de riesgos:

- Estadio 1 (pacientes \leq 69 años con niveles de creatinina [Cr] \geq 9,7 mg/dl y ácido úrico [AU] \geq 7,5 mg/dl).
- Estadio 2 (pacientes \leq 69 años con niveles de Cr \geq 9,7 mg/dl y niveles de AU \leq 7,5 mg/dl, pacientes \leq 69 años con niveles de Cr $<$ 9,7 mg/dl; pacientes de 70 a 80 años con índice cardiorácico [ICT] $<$ 52,4% y niveles de AU $>$ 6,3 mg/dl o pacientes \geq 81 años con niveles de PCR-as \leq 992,3 ng/ml y niveles de ferritina \leq 40 ng/ml).
- Estadio 3 (pacientes de 70 a 80 años con ICT $<$ 52,4% y niveles de AU \leq 6,3 mg/dl o pacientes de 70 a 80 años con ICT $>$ 52,4%).
- Estadio 4 (pacientes \geq 81 años con niveles de PCR-as \leq 992,3 ng/ml y niveles de ferritina $>$ 40 ng/ml o pacientes \geq 81 años con niveles de PCR-as $>$ 992,3 ng/ml).

Resultados de la variable principal

En el análisis multivariante se encontró una asociación significativa entre los niveles elevados de ANGPTL2 y un incremento del riesgo de mortalidad de pacientes en hemodiálisis (HD) tras ajuste por edad, sexo, tiempo en HD, estado nutricional y metabolismo mineral óseo (*hazard ratio* [HR]: 2,32; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,43-3,75). Esta asociación continuó siendo significativa después del ajuste de los niveles de la PCR-as (HR: 2,04; IC95%: 1,10-3,77).

Resultados de las variables secundarias

En el modelo de regresión de Cox ajustado a cada estadio pronóstico, suponía un riesgo 8 veces mayor el riesgo de mortalidad con niveles elevados de ANGPTL2 en el estadio 1 (HR: 8,88; IC95%: 5,35-14,74), mientras que en los estadios 2, 3 y 4 el HR era de 1,72 (IC95%: 1,20-2,49); 6,56 (IC95%: 1,93-22,26), y 1,47 (IC95%: 0,78-2,79), respectivamente. Por tanto, niveles elevados de ANGPTL2 estaban fuertemente asociados con mayor riesgo de mortalidad, fundamentalmente, en pacientes con un perfil pronóstico relativamente benigno (estadios pronósticos 1, 2 y 3), pero no en el grupo de mayor riesgo (estadio 4).

También encontraron una fuerte asociación entre los niveles elevados de ANGPTL2 y el aumento del riesgo de mortalidad, especialmente en el grupo de individuos con menos factores relacionados con el envejecimiento (edad $<$ 63 años, sin diabetes y tiempo de duración en diálisis $<$ 6,2 años), pero esta asociación no fue significativa en el grupo opuesto.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los niveles séricos de ANGPTL2 pueden servir como un biomarcador de mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica. Además, es un interesante marcador de mortalidad en perfiles pronósticos benignos sin evidentes fenotipos de envejecimiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo en una población uniforme en hemodiálisis crónica que valora la ANGPTL2 como un nuevo marcador pronóstico. Esta proteína pertenece al grupo de las proteínas similares a la angiopoyetina que están involucradas en la angiogénesis y el metabolismo lipídico. A nivel renal, esta proteína se expresa en células epiteliales tubulares, macrófagos intersticiales y en podocitos. Su función se relaciona con la progresión de la fibrosis¹; por tanto, se podría esperar una mayor mortalidad en pacientes con niveles circulantes más altos de ANGPTL2.

Desde el punto de vista metodológico, la mayor fortaleza del estudio es el tiempo de seguimiento (6 años), su poca pérdida de pacientes y la estratificación que hacen los autores según el «perfil pronóstico» que *a priori* tienen los participantes. Su principal debilidad, como aceptan los propios autores, es que solo se ha analizado la mortalidad general, sin poder diferenciar entre las diferentes causas (p. ej., la cardiovascular). Además, el sesgo de selección inherente del estudio (al contar solo los que firmaron el consentimiento informado) ha sido atenuado con un adecuado porcentaje de inclusión en el análisis estadístico final (80% de la población total).

Desde el punto de vista conceptual, el estudio marca el camino para ahondar en los mecanismos que subyacen a la mortalidad de grupos con perfil de riesgo bajo.

Desde el punto de vista clínico, se trata de un biomarcador pronóstico de mortalidad muy interesante que debe considerarse en la población en hemodiálisis crónica. Además, desde nuestro punto de vista, otra población que podría beneficiarse son los pacientes en lista de espera de trasplante renal, dado que es una subpoblación perteneciente a un «perfil pronóstico benigno» y que, sin embargo, presenta resultados diversos en el postrasplante. También, con este criterio, debería analizarse el comportamiento de este marcador en la población en diálisis peritoneal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La ANGPTL2 podría considerarse un marcador emergente de mortalidad general en pacientes en hemodiálisis crónica. Sería interesante observar su comportamiento en diálisis peritoneal y en la subpoblación de pacientes en lista de espera de trasplante renal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Biomarcadores de mortalidad en enfermedad renal crónica

Subespecialidad: Hemodiálisis, nefrología clínica

Subtema: Biomarcadores de mortalidad en hemodiálisis crónica

Tipo de artículo: Estudio de tipo cohorte prospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal crónica terminal. Hemodiálisis. Mortalidad. Inflamación. Pronóstico

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>).

Conflicto de intereses

Los autores del análisis crítico de este artículo declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nishi H. Angiopoietin-like protein 2 and kidney fibrosis: lessons from knockout mice. *Kidney Int.* 2016;89:272-4.