



Progresión de la insuficiencia renal en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

F. Caravaca, M. Arrobas, E. Luna, J. L. Pizarro, C. García, J. F. Espárrago y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

La velocidad de progresión de la insuficiencia renal (VPIR) en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada es muy variable. Se han reconocido algunos factores como potenciales modificadores de la VPIR. El objetivo del presente estudio retrospectivo fue determinar cuáles fueron los mejores predictores de la VPIR y de la supervivencia sin diálisis en un grupo de pacientes con insuficiencia renal avanzada seguidos en la consulta prediálisis. Se estudiaron 230 pacientes que habían sido remitidos a la consulta prediálisis durante el período comprendido entre enero 1998 y julio 2002. El tiempo medio de seguimiento por paciente fue de 356 días. La diferencia entre la mitad de la suma de los aclaramientos de urea y creatinina (Ccr-Cu) al final y al inicio del seguimiento en la consulta prediálisis, dividido por el tiempo de seguimiento individual fue considerada como medida de la VPIR (Δ Ccr-Cu). Los datos obtenidos al inicio del seguimiento fueron analizados como potenciales predictores de la evolución posterior. Las variables incluidas fueron: datos demográficos, procesos comórbidos, los principales parámetros hematológicos y bioquímicos, tratamiento con antihipertensivos, estatinas y eritropoyetina (EPO), tensión arterial, y el Ccr-Cu al inicio del estudio. Los predictores de Δ Ccr-Cu se determinaron mediante análisis de regresión lineal. Los predictores de la supervivencia sin diálisis se determinaron mediante la regresión de Cox, ajustada a la función renal inicial.

El Ccr-Cu medio al inicio del estudio fue $10,98 \pm 2,58$ ml/min/1,73 m², y el Δ Ccr-Cu medio fue $-0,37 \pm 0,46$ ml/min/1,73 m²/mes. Los pacientes diagnosticados de nefropatía diabética y glomerulonefritis crónica tuvieron las progresiones más rápidas hacia la insuficiencia renal terminal. Por regresión lineal múltiple, los mejores predictores de Δ Ccr-Cu fueron: la proteinuria de 24 horas ($p < 0,0001$), y el hematocrito inicial ($p = 0,0024$). Los mejores predictores de la supervivencia sin diálisis fueron: la proteinuria de 24 horas (g/24 h) (odds ratio: 1,16; $p < 0,0001$), el hematocrito inicial (%) (odds ratio: 0,88; $p < 0,0001$), el tratamiento con EPO (odds ratio: 0,59; $p = 0,02$) y el diagnóstico de diabetes mellitus (odds ratio: 1,59; $p = 0,01$).

En conclusión, la magnitud de la proteinuria y el grado de severidad de la anemia con el que el paciente es remitido a la consulta prediálisis determinan la velocidad de progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

Palabras clave: **Anemia. Eritropoyetina. Proteinuria. Progresión insuficiencia renal.**

Recibido: 1-IV-2003.

En versión definitiva: 12-IX-2003.

Aceptado: 15-IX-2003.

Correspondencia: F. Caravaca

Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
06080 Badajoz

E-mail: fcaravacam@senefro.org

PROGRESSION OF RENAL INSUFFICIENCY IN THE PRE-END-STAGE RENAL DISEASE SETTING

SUMMARY

The rate of decline of renal function (RDRF) in the pre-end stage renal disease setting (pre-ESRD) is highly variable. Several factors have been involved as potential modifiers of renal failure progression. This retrospective study attempts to establish which were the main determinants of the RDRF in pre-ESRD patients followed in the predialysis consult.

The study group consisted of 230 patients with pre-ESRD not yet on dialysis who were referred to the predialysis consult from January 1998 to July 2002. The mean follow-up time per patient was 356 days. RDRF was assessed as delta of the average of creatinine and urea clearances (CrCl-UCI). Data obtained at time of referral to the predialysis consult were analyzed as potential predictors of the subsequent RDRF. These independent variables included: demographics, comorbid conditions, main hematological and biochemical data, antihypertensive and statin treatment, mean blood pressure, and CrCl-UCI at time of referral. The predictors of delta CrCl-UCI were determined by multiple linear regression analysis. The determinants of the survival without dialysis were established by the Cox regression hazard model, adjusted to renal function at time of referral.

Mean CrCl-UCI at time of referral was 10.98 ± 2.58 ml/min/1.73 m², and mean delta CrCl-UCI was -0.37 ± 0.46 ml/min/1.73 m²/month. Patients with diabetic nephropathy and chronic glomerulonephritis had the fastest RDRF, while patients with ischemic nephropathy and chronic interstitial nephritis had the slowest RDRF. Seventy-five patients (46%) required EPO therapy. The best determinants of delta CrCl-UCI were: the 24-hour proteinuria ($p < 0.0001$), and the hematocrit at time of referral ($p = 0.0024$). The best determinants of the survival rate without dialysis during the study period were: the proteinuria (in g/24 hours) ($R 1.16$; $p < 0.0001$), the hematocrit at time of referral (OR: 0.88; $p < 0.0001$), the treatment with EPO (OR: 0.59; $p = 0.02$), and the diagnosis of diabetes mellitus (OR: 1.59; $p = 0.01$).

In conclusion, apart from the rate of proteinuria, which could represent the best marker of the RDRF in chronic renal diseases, the development of anemia was associated with faster decline in renal function.

Key words: **Anemia. Erythropoietin. Proteinuria. Renal failure progression.**

INTRODUCCIÓN

La velocidad de progresión hacia la insuficiencia renal terminal (VPIR) es muy variable en los pacientes con enfermedades renales crónicas. Factores tales como la etiología de la insuficiencia renal^{1,2}, la proteinuria³⁻⁵, la hipertensión arterial^{6,7}, el control metabólico de la diabetes^{8,9}, el producto calcio-fósforo¹⁰, la dislipemia^{11,12}, la restricción proteica en la dieta¹³⁻¹⁵, o el tratamiento con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina¹⁶⁻¹⁸, podrían influir en la VPIR. El desarrollo de anemia es una complicación muy frecuente en los estadios más avanzados de la insuficiencia renal. El papel de la anemia y/o su corrección con eritropoyetina (EPO) sobre la VPIR es controvertido¹⁹⁻²⁵.

Varios de estos factores determinantes de la VPIR pueden estar correlacionados entre sí, no existiendo en la actualidad estudios en los que incluyéndolos todos, se haya analizado cuál o cuales podrían ser los mejores predictores de la VPIR en estadios avanzados de la enfermedad renal.

La falta de un control metabólico adecuado en los pacientes con enfermedades renales crónicas avanzadas, y el inicio no programado de diálisis son problemas muy frecuentes en los servicios de nefrología, que alteran importantemente la carga y organización del trabajo en las unidades de diálisis hospitalarias. Una hipótesis surgida de la observación personal para explicar buena parte del origen de este problema es la ausencia de criterios para una predicción individualizada, al menos aproximada, de la VPIR que va

a seguir cada uno de estos pacientes. La infraestimación del deterioro esperable de la función renal residual por parte de nefrólogos u otros especialistas que siguen la evolución de estos pacientes, impediría una preparación óptima de los mismos o una remisión a las consultas prediálisis con la suficiente antelación para un inicio programado de la diálisis.

El objetivo del presente estudio retrospectivo fue determinar la velocidad media de descenso del filtrado glomerular en un grupo de 230 pacientes con insuficiencia renal avanzada seguidos en la consulta prediálisis, y establecer cuales fueron los mejores determinantes de la VPIR, y de la supervivencia sin diálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 230 pacientes con insuficiencia renal avanzada que no habían comenzado tratamiento sustitutivo de la función renal. Estos pacientes habían sido remitidos a la consulta prediálisis durante el período comprendido entre enero 1998 y julio 2002. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla I. Estos pacientes habían sido remitidos a la consulta prediálisis por otros nefrólogos, médicos de atención primaria u otros especialistas.

Los criterios de inclusión fueron: no tener una causa potencialmente reversible de insuficiencia

renal (p. ej.: glomerulonefritis extracapilares, vasculitis o nefropatía lúpica en tratamiento), ni haber presentado deterioro de la función renal en los tres meses previos debido a nefrotoxicidad, o procesos tales como deshidratación, infección o cirugía. Los pacientes incluidos en el estudio tenían que haber sido seguidos durante al menos 60 días en la consulta prediálisis. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes diagnosticados de nefropatía isquémica en los que la función renal mejoró tras suspender la medicación antiangiotensina II.

La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada (53 pacientes), glomerulonefritis crónica (44), nefropatía diabética (51), nefritis intersticial crónica (40), nefropatía isquémica (20), y poliquistosis renal (22). La glomerulopatía de hiperfiltración asociada a riñón único no isquémico, y la nefropatía secundaria a hipertensión arterial fueron las causas de insuficiencia renal más frecuentemente sospechadas en los pacientes con nefropatía de origen no filiada. Una importante proporción de pacientes presentaba procesos comórbidos. Además de los 51 pacientes con nefropatía diabética, otros 25 pacientes con otras nefropatías tenían diabetes mellitus. El 80% de los pacientes tenía hipertensión arterial, y el 31% tenía complicaciones isquémicas ateroscleróticas (isquemia coronaria, accidente cerebro-vascular, o isquemia periférica).

Estudio inicial y seguimiento

El estudio inicial en el momento en que los pacientes fueron remitidos a la consulta prediálisis incluía: estudio hematológico, bioquímico en sangre y orina recogida las 24 horas previas. Además de los parámetros bioquímicos de rutina en sangre (Hitachi, Boehringer, Alemania), también se determinó gasometría venosa, albúmina plasmática (nefelometría), y PTH intacta (IRMA, Nicholls Institute, EE.UU.). Los pacientes fueron instruidos para recoger correctamente la orina de 24 horas. En muestras de esta orina se determinó la concentración de urea, creatinina y proteínas. Se calculó el aclaramiento de urea y creatinina por las fórmulas convencionales, y se estimó el filtrado glomerular con la mitad de la suma de ambos aclaramientos (Ccr-cu). El Ccr-cu se corrigió a una superficie corporal estándar de 1,73 m².

Se determinaron la excreción total de urea y la generación de nitrógeno ureico, utilizándose estos parámetros para calcular la tasa de catabolismo según las fórmulas combinadas de Cottini y cols., y Maronni y cols., de acuerdo a la descripción de Bergström y cols.²⁶.

Tabla I. Principales características demográficas, clínicas y bioquímicas del grupo estudiado

Variable	
N	230
Edad, años	63 ± 14
Sexo, hombre/mujer	115/115
Tensión arterial sistólica, mmHg	163 ± 28
Tensión arterial diastólica, mmHg	87 ± 15
Índice Masa Corporal, kg/m ²	28,4 ± 5,4
Úrea, mg/dl	164 ± 49
Creatinina sérica, ml/dl	4,86 ± 1,36
Aclaramiento creatinina, ml/min/1,73 m ²	14,82 ± 3,59
Ccr-Cu*, ml/min/1,73 m ²	10,98 ± 2,58
Hematocrito, %	31,3 ± 4,9
Albúmina, g/dl	3,87 ± 0,46
Tasa Catabolismo Proteico, g/kg/día	0,89 ± 0,23
Producto Ca-P, mg ² /dl ²	48 ± 11
Bicarbonato sérico, mmol/l	21,2 ± 3,7
PTH intacta, pg/ml	277 ± 224
Proteinuria 24 horas, mg	2.575 ± 2.751

*Suma de los aclaramientos de creatinina y urea dividido entre dos.

La tensión arterial se midió por la mañana antes de la toma de cualquier medicación. Cada 30-45 días estos mismos estudios fueron repetidos a lo largo del seguimiento individual de cada paciente.

Después del estudio inicial, el objetivo terapéutico en todos los pacientes se centró en conseguir un control adecuado de la tensión arterial, del estado de hidratación, y en la corrección de las alteraciones minerales, lipídicas, acidosis metabólica y anemia. Se recomendó a todos los pacientes una restricción moderada de proteínas en la dieta. Los pacientes con un hematocrito (Hct) inferior a 30% (hemoglobina < 10 g/dl), que no presentaban ningún otro dato sugestivo de reversibilidad de la anemia son la necesidad de EPO (ferropenia, hemorragias, etc.), fueron tratados con EPO. La EPO fue administrada por vía subcutánea. La dosis inicial fue de 4.000 U dos veces por semana durante aproximadamente 30-45 días. Posteriormente, la dosis de mantenimiento osciló entre 2.000 a 5.000 U semanales en la mayoría de los pacientes.

Diseño del estudio y análisis estadístico

La velocidad de progresión de la insuficiencia renal se determinó mediante el $\Delta\text{Ccr-Cu}$. Este parámetro se calculó restando el Ccr-Cu al final del período de seguimiento y el inicial, dividiendo el resultado entre el tiempo de seguimiento individual. El resultado se expresó en ml/min/1,73 m²/mes.

Los predictores potenciales del $\Delta\text{Ccr-Cu}$ fueron analizados mediante regresión lineal. Las variables que se incluyeron en el análisis univariable fueron: edad, sexo, diagnóstico de diabetes mellitus, diagnóstico de enfermedad aterosclerótica isquémica, tensión arterial sistólica y diastólica, fósforo, producto calcio-fósforo, PTH intacta, bicarbonato sérico, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, tasa de catabolismo proteico, hematocrito, proteinuria de 24 horas, tratamiento con EPO, bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores, estatinas, diuréticos y Ccr-Cu al inicio del estudio.

Aquellas variables independientes que se correlacionan con el $\Delta\text{Ccr-Cu}$ con una $p < 0,20$ fueron incluidas en un modelo de regresión lineal múltiple por pasos.

Los mejores determinantes de la supervivencia sin necesidad de diálisis se establecieron mediante el análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox. Las variables incluidas en este análisis fueron las mismas que para la regresión lineal, excepto el Ccr-Cu inicial que no fue incluido. Para compensar la

mayor probabilidad de comenzar diálisis en un período más breve de tiempo en aquellos pacientes con función renal inicial más deteriorada, el análisis fue ajustado a un Ccr-Cu inicial superior o inferior a 10,66 ml/min/1,73 m² (mediana de este parámetro en el grupo de estudio).

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, o mediana. Para la comparación de las medias de las variables continuas se utilizó el test t para datos pareados o no apareados. El test de Mann-Whitney se utilizó para la comparación de medias que no seguían una distribución normal. El test de Chi-cuadrado se utilizó para la comparación de porcentajes de variables discretas. Para la comparación de las medias entre más de dos subgrupos se utilizó el test ANOVA, con análisis post-hoc mediante el test de Newmann-Keuls.

RESULTADOS

Características basales del grupo estudiado y tratamiento con EPO

Las principales características del grupo estudiado se detallan en la tabla I. El 46% de los pacientes necesitó tratamiento con EPO. Los pacientes tratados con EPO tenían un Hct inicial significativamente inferior al resto de los pacientes ($27,6 \pm 2,9$ frente a $34,3 \pm 3,4\%$, $p < 0,0001$). El Ccr-Cu medio fue similar en los pacientes tratados o no con EPO ($10,83 \pm 2,55$ frente a $11,10 \pm 2,61$ ml/min/1,73 m²). Tan sólo seis pacientes habían sido tratados con EPO antes de su remisión a la consulta prediálisis.

Una mayor proporción de pacientes con glomerulonefritis crónica y nefropatía diabética necesitaron iniciar tratamiento con EPO (61% y 55% respectivamente). En cambio, el 20% de los pacientes con nefropatía isquémica, y el 36% con nefropatía de origen no filiado necesitaron EPO. El 45% de los pacientes con poliquistosis renal, e idéntica proporción en aquellos con nefropatía intersticial crónica necesitaron EPO.

La dosis media de EPO normalizada al peso corporal real durante el período de estudio fue de $67,8 \pm 27,7$ U/kg/mes. Al final del período de estudio el hematocrito medio de los pacientes tratados con EPO se incrementó desde $27,6 \pm 2,9$ hasta $34,5 \pm 4,9\%$ ($p < 0,0001$). En los pacientes no tratados con EPO el hematocrito medio descendió desde $34,3 \pm 4,1\%$ hasta $33,3 \pm 4,6\%$ ($p < 0,003$).

El número total de pacientes con medicación anti-angiotensina II (IECA o antagonistas receptores angiotensina) fue de 113. Los pacientes tratados con IECA fueron 82. Este tratamiento fue prescrito más

frecuentemente a pacientes con nefropatía diabética (72%) y glomerulonefritis crónica (61%). Aunque el hematocrito medio de los pacientes tratados con IECA fue menor que el de los no tratados con esta medicación, la diferencia no fue significativa ($30,55 \pm 5,32\%$ frente a $31,72 \pm 4,67\%$, respectivamente).

Los antagonistas del calcio, diuréticos y estatinas fueron prescritos al 55%, 72% y 36% de los pacientes, respectivamente.

Determinantes de la velocidad de progresión de la insuficiencia renal

El $\Delta\text{Ccr-Cu}$ medio en el grupo total durante el período de estudio fue $-0,37 \pm 0,46$ ml/min/1,73 m²/mes, con rangos entre $-2,56$ a $+1,17$ ml/min/1,73 m²/mes. El $\Delta\text{Ccr-Cu}$ medio fue diferente según los subgrupos etiológicos ($p = 0,0058$, ANOVA). En la figura 1 se muestra el $\Delta\text{Ccr-Cu}$ medio en los 5 subgrupos etiológicos. Los pacientes diagnosticados de nefropatía diabética tuvieron la progresión más rápida de la insuficiencia renal ($-0,62 \pm 0,57$ ml/min/1,73 m²/mes), seguido de los pacientes con glomerulonefritis crónica ($-0,47 \pm 0,48$ ml/min/1,73 m²/mes). Por el contrario, los pacientes diagnosticados de nefropatía isquémica, nefropatía de origen no filiado y nefritis intersticial crónica tuvieron las progresiones más lentas de la insuficiencia renal ($-0,03 \pm 0,22$, $-0,25 \pm$

$0,36$, y $-0,29 \pm 0,29$ ml/min/1,73 m²/mes, respectivamente). En la comparación post-hoc, los pacientes con nefropatía diabética tuvieron una progresión estadísticamente más rápida que los pacientes con nefropatía isquémica, origen no filiado, nefropatía intersticial y poliquistosis. También hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con nefropatía isquémica y aquellos con glomerulonefritis.

La VPIR fue muy similar en los pacientes tratados o no con EPO ($-0,38 \pm 0,50$ frente a $-0,36 \pm 0,42$ ml/min/1,73 m²/mes).

En la tabla II se muestran las características clínicas y bioquímicas según los cuartiles de progresión de la insuficiencia renal. Los percentiles $> 75\%$ y $< 25\%$ representan los subgrupos con más rápida y lenta progresión de la insuficiencia renal respectivamente. En la tabla III se muestran las variables que alcanzaron una $p < 0,20$ en el estudio de regresión lineal univariable. En el análisis de regresión lineal múltiple, los mejores determinantes de $\Delta\text{Ccr-Cu}$ fueron: la proteinuria de 24 horas ($p < 0,0001$), y el Hct inicial ($p = 0,0024$). En la tabla IV se muestran con detalle los componentes de la mejor ecuación predictiva.

En la figura 2 se muestra la correlación que hubo entre el $\Delta\text{Ccr-Cu}$ y la proteinuria de 24 horas, en la que se puede distinguir aquellos pacientes con un hematocrito inicial $> \text{ó} < a 30\%$, así como las rectas de regresión individualizadas según esta última característica. Como se muestran en esta figura, un hematocrito inicial bajo influyó en el deterioro de la función renal principalmente en aquellos pacientes con proteinuria $< a 5$ g/24 h.

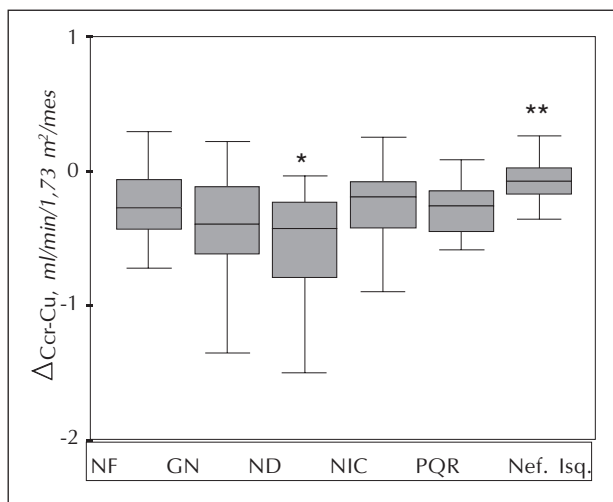


Fig. 1.—Representación gráfica de la media y desviación estándar del deterioro de la función renal según los subgrupos etiológicos. Abreviaturas: NF = no filiado, GN = glomerulonefritis, ND = nefropatía diabética, NIC = nefropatía intersticial crónica, PQR = poliquistosis renal, Nef. Isq. = nefropatía isquémica. $p < 0,05$ ND vs NIC, PQR, Nf, Nef. Isq. $**p < 0,05$ Nef. Isq vs GN.

Determinantes de la supervivencia sin necesidad de diálisis

El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes fue de 356 días (mediana 270 días). Durante este período comenzaron diálisis 164 pacientes. Once pacientes fallecieron antes de iniciar diálisis. La causa de estos fallecimientos fue: accidente (1 paciente), cáncer (3), hemorragia cerebral (2), infarto miocárdico (1), muerte súbita (1), y uremia terminal por rechazo al tratamiento de diálisis (3). Estos 11 pacientes fueron excluidos del análisis.

Los mejores determinantes de la supervivencia sin necesidad de diálisis (0 = no inicio de diálisis, 1 = inicio de diálisis) analizados mediante la regresión de riesgo proporcional de Cox ajustados al Ccr-Cu inicial, fueron: la proteinuria (g/24 h) (odds ratio: 1,16; IC 95% OR: 1,10-1,22; $p < 0,0001$), el hematocrito inicial (%) (odds ratio: 0,88; IC 95% OR: 0,84-0,93; $p < 0,0001$), el tratamiento con EPO (0, 1) (odds ratio: 0,59; IC 95%: 0,37-0,94; $p =$

Tabla II. Resultados según cuartiles de velocidad de progresión de la insuficiencia renal en el grupo estudiado

	Percentil > 75	Percentil 50-75	Percentil 25-50	Percentil < 25
Número	58	57	58	57
Edad, años	61 ± 13	61 ± 15	64 ± 13	65 ± 13
Sexo, V/M	28/30	26/31	28/30	33/24
Ccr-Cu inicial, ml/min/1,73 m ²	11,06 ± 2,57	11,53 ± 2,63	11,04 ± 2,77	10,24 ± 2,21 ^a
IMC, kg/m ²	29,66 ± 6,24	28,77 ± 5,96	28,09 ± 4,84	27,03 ± 4,12 ^b
% pacientes con diabetes	47%	32%	26%	28%
Albúmina, g/dl	3,76 ± 0,48	3,83 ± 0,43	3,88 ± 0,44	4,01 ± 0,45 ^b
TCP, g/kg/día	0,91 ± 0,25	0,90 ± 0,26	0,88 ± 0,21	0,88 ± 0,20
PAS, mmHg	171 ± 27	162 ± 31	159 ± 28	158 ± 26 ^b
PAD, mmHg	91 ± 14	88 ± 16	85 ± 15	84 ± 13
Hematocrito, %	29,4 ± 4,5	32,3 ± 4,7 ^d	30,6 ± 4,7	32,8 ± 4,9 ^{bc}
Ferritina, ng/ml	149 ± 144	167 ± 164	176 ± 187	137 ± 160
Transferrina, mg/dl	232 ± 57	225 ± 55	228 ± 51	238 ± 58
Bicarbonato, mmol/l	20,7 ± 3,5	21,2 ± 3,7	21,2 ± 3,6	21,6 ± 3,9
Calcio, mg/dl	8,86 ± 0,78 ^e	9,26 ± 0,85	9,19 ± 0,77	9,35 ± 0,82
Fósforo, mg/dl	5,38 ± 1,07	5,16 ± 0,96	5,35 ± 1,36	5,04 ± 1,14
PTH, pg/ml	286 ± 207	289 ± 213	311 ± 281	222 ± 173
Proteinuria, mg/24 h	4.447 ± 4.071 ^f	2.444 ± 1.721	1.994 ± 1.916	1.390 ± 1.401
EPO	55%	35%	53%	40%
Antagonistas Calcio	60%	56%	50%	54%
Estatinas	45%	40%	32%	30%
Diuréticos	77%	70%	82%	60%
IECAs	57%	53%	48%	39%

^a p < 0,05 grupo < 25 vs grupo 50-75.

^b p < 0,05 grupo < 25 vs grupo > 75.

^c p < 0,05 grupo < 25 vs grupo 25-50.

^d p < 0,05 grupo 50-75 vs grupo > 75

^e p < 0,05 grupo > 75 vs grupo < 25 y grupo 25-50.

^f p < 0,05 grupo > 75 vs resto de cada uno de los grupos.

Tabla III. Regresión lineal univariable. Mejores variables predictivas (p < 0,20) sobre la velocidad de progresión de la insuficiencia renal

Variable	Coefficiente B	IC 95% Coef. B	P
Ccr-Cu, ml/min/1,73 m ²	-0,032	-0,0603 a -0,0037	0,03
Diabetes mellitus (0, 1)	-0,1102	-0,2476 a +0,0271	0,12
Tratamiento con EPO (0, 1)	0,1428	-0,0174 a +0,3029	0,08
Hematocrito inicial, %	0,0284	+0,0112 a +0,0456	0,0013
Proteinuria 24 horas, g/24 h	-0,0549	-0,0790 a -0,0306	< 0,0001
Presión Arterial Diastólica, mmHg	-0,0035	-0,0087 a +0,0016	0,18
Fósforo sérico, mg/dl	-0,1115	-0,2142 a +0,0180	0,09

0,026), y el diagnóstico de diabetes mellitus (0, 1) (odds ratio: 1,59; IC 95%: 1,10-2,29; p = 0,013). En la figura 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier (supervivencia acumulada sin necesidad de diálisis) según los pacientes presentaran una proteinuria > a 1.600 mg/24 h (mediana del grupo total), y un hematocrito < a 30% (mediana del grupo total); una de estas dos características, o ninguna de ellas.

El Ccr-Cu medio inmediatamente antes de iniciar diálisis fue muy similar en estos 3 grupos clasificados según la proteinuria y anemia (8,05 ± 2,51 frente 8,94 ± 2,60 frente 8,38 ± 1,94 ml/min/1,73 m²). Sin embargo, el hematocrito antes de iniciar diálisis en los pacientes que mostraban más anemia y proteinuria fue significativamente inferior al resto de los grupos inmediatamente antes del inicio de la diálisis (26,7 ± 2,1 frente a 31,3 ± 4,8 frente a 34,7 ± 3,7%).

Tabla IV. Regresión lineal múltiple. Mejor ecuación predictiva de la velocidad de progresión de la insuficiencia renal

Variable	Coefficiente B	IC 95% Coef. B	P
Hematocrito inicial, %	0,01683	+0,00603 a +0,02761	0,0024
Proteinuria, g/24 horas	-0,07304	-0,09231 a -0,05378	< 0,0001
Constante	-0,70636	-1,05034	0,0001

F = 32,15, p < 0,0001.
R² = 0,22.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que la velocidad de progresión de la insuficiencia renal en estadios avanzados de enfermedades renales crónicas es de 0,37 ml/min/1,73 m²/mes. Esta cifra, no obstante, tuvo unos rangos muy amplios, relacionados principalmente con dos factores: la proteinuria de 24 horas, y el hematocrito con el que el paciente acudía a la consulta prediálisis.

Una de las teorías más ampliamente aceptadas sobre la patogenia de la progresión de la insuficiencia renal en enfermedades renales crónicas es la toxicidad de las proteínas anormalmente filtradas por el glomérulo enfermo, o por el capilar glomerular sometido a una elevada presión de filtrado^{4,27}. La proteinuria ha demostrado ser uno de los principales predictores de la progresión de la insuficiencia

renal independientemente del origen del daño inicial sobre el parénquima renal³⁻⁵.

La severidad de la anemia con la que acudieron los pacientes a la consulta prediálisis fue el otro factor determinante de la VPIR. Este factor tuvo una trascendencia mayor sobre la VPIR en pacientes con proteinuria inferior a 4-5 g/24 horas.

Existen diversas posibilidades de interpretación de este hallazgo. La primera sería el efecto directo de la anemia sobre la función renal a través de cambios hemodinámicos o isquémicos que dañarían aun más el parénquima renal y acelerarían la progresión de la insuficiencia renal²⁸⁻³⁰. Ya que la gran mayoría de los pacientes fueron tratados con EPO, corrigiéndose satisfactoriamente la anemia, parece improbable atribuir el descenso más rápido de la función renal en los pacientes que inicialmente mostraron una mayor severidad de la anemia, a los efectos isquémicos de la anemia, o al menos a su man-

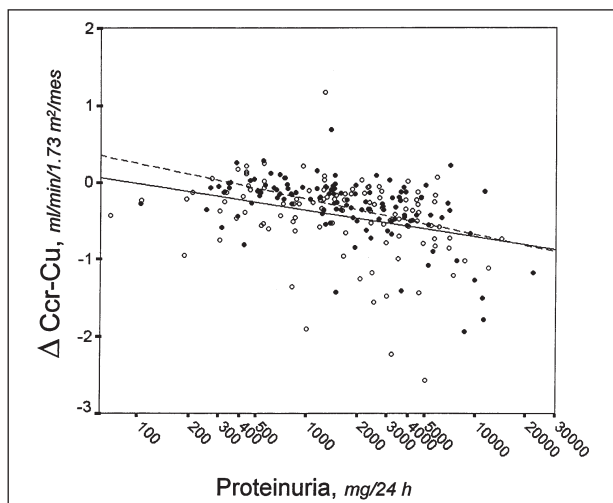


Fig. 2.—Correlación entre ΔCcr-Cu y la proteinuria de 24 horas. El eje X (proteinuria) está representado en escala logarítmica. Los círculos en blanco y la recta de regresión discontinua representan los pacientes con un hematocrito inicial > 30%. Los círculos negros y la recta de regresión continua representan los pacientes con un hematocrito inicial < 30%.

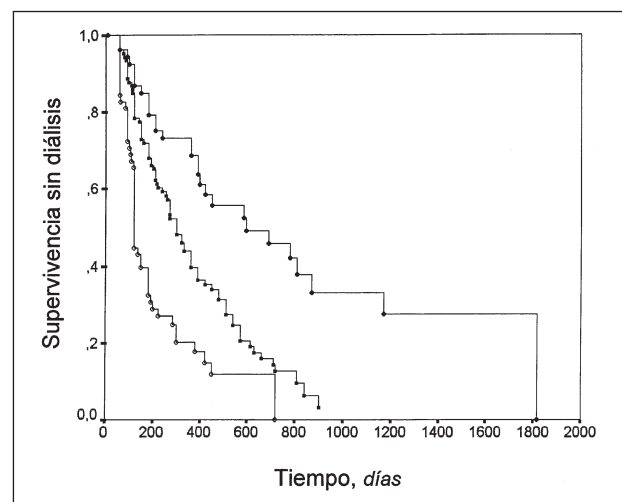


Fig. 3.—Curvas de supervivencia sin diálisis en pacientes con proteinuria > 1.600 mg/24 h y hematocrito < 30% (círculos en blanco), pacientes con alguna de estas dos características (cuadrados negros); o ninguna de estas dos características (círculos negros). Log rank = 42,6, p < 0,0001.

tenimiento a lo largo de la evolución. No obstante, la inducción de isquemia en animales de experimentación con nefropatía diabética provoca un deterioro irreversible de la función renal, irreversibilidad que no sucede en otras nefropatías³¹. Por tanto, los resultados del presente estudio no permiten descartar que el desarrollo de anemia hubiera provocado una aceleración del deterioro de la función renal, irreversible tras su corrección en determinadas nefropatías. De hecho los pacientes diagnosticados de nefropatía diabética en el presente estudio fueron los únicos en los que la anemia inicial contribuyó de una forma más intensa a la VPIR, independientemente del grado de severidad de la proteinuria.

La severidad de la anemia se correlaciona con la severidad de la insuficiencia renal. La velocidad de progresión de la insuficiencia renal podría no ser constante a lo largo de toda su evolución, pudiendo existir una aceleración de la progresión en los estadios más avanzados de la enfermedad renal crónica^{5,32}. Así, los pacientes con grados más severos de insuficiencia renal tendrían una anemia más severa, y una progresión más acelerada hacia la insuficiencia renal terminal, no existiendo una verdadera relación causa-efecto entre el grado de severidad de la anemia y la VPIR. Esta hipótesis parece improbable para explicar los hallazgos del presente estudio, ya que todos los pacientes incluidos en él tenían un grado avanzado de insuficiencia renal, y la función renal estimada mediante el Ccr-Cu fue similar en aquellos que tenían un hematocrito superior o inferior a 30%. Además el Ccr-Cu inicial fue incluido como variable independiente de la VPIR en el estudio de regresión lineal, siendo negativa su relación con el deterioro de la función renal en el estudio univariable, y no llegando a formar parte de la mejor ecuación predictiva en el modelo multivariable.

La nefropatía isquémica y las nefritis intersticiales crónicas se asocian característicamente a una menor proteinuria y a un descenso más lento de la función renal a lo largo de su evolución^{1,33}, siendo el tratamiento con inhibidores del enzima de conversión (IECA) más infrecuentemente utilizado en estos subgrupos de pacientes. Aunque controvertido en pacientes en situación prediálisis³⁴, la utilización de IECA se ha relacionado con anemia más severa y resistencia a la acción de la EPO en pacientes con insuficiencia renal crónica³⁵. El tratamiento con IECA fue prescrito más frecuentemente a los pacientes con nefropatía diabética y glomerulonefritis crónica. Además, se ha demostrado que los pacientes con nefropatía diabética tienen grados más severos de anemia que otros pacientes con igual grado de severidad de insuficiencia renal causada por otras

enfermedades renales^{36,37}. De este modo, la anemia más severa que presentaron los pacientes que tuvieron un deterioro más rápido de la función renal en el presente estudio, podría estar circunstancialmente relacionada con las características de la enfermedad renal crónica, o ser una complicación de su tratamiento. Aunque los pacientes con nefropatía diabética y glomerulonefritis crónicas fueron tratados más frecuentemente con IECA, este tratamiento no se relacionó estadísticamente con una mayor severidad de la anemia en el conjunto total de pacientes estudiados. Más aún, cuando los pacientes con nefropatía diabética y glomerulonefritis crónica fueron estudiados aparte (datos no mostrados), la anemia inicial continuó siendo el mejor predictor de la VPIR.

Otra hipótesis más remota para explicar la relación entre la anemia inicial y la VPIR en estos pacientes que fueron tratados con EPO sería la posibilidad de un efecto nefrotóxico de la EPO. En ratas sometidas a nefrectomía subtotal, la corrección de la anemia con EPO provocó una aceleración de la progresión de la insuficiencia renal con un incremento en la proteinuria y una mayor incidencia de lesiones de esclerosis glomerular^{19,20}. Sin embargo, la administración de EPO en humanos no ha demostrado ser nefrotóxica por sí misma^{21,22}. En el presente estudio el tratamiento con EPO tuvo un efecto positivo sobre la VPIR (menor velocidad de progresión en los tratados con EPO), aunque dicho efecto no alcanzó significación estadística. También el tratamiento con EPO entró a formar parte de la mejor ecuación predictiva sobre la probabilidad de iniciar tratamiento con diálisis. Cuando el tratamiento con EPO fue ajustado a las otras variables predictivas, éste tuvo un efecto beneficioso retrasando la entrada en diálisis.

Como última posibilidad para explicar la relación entre el desarrollo de anemia y la VPIR se podría especular con la hipótesis de que el desarrollo de anemia en la enfermedad renal crónica de cualquier origen, podría ser expresión de una mayor severidad e irreversibilidad de las alteraciones del parénquima renal.

De acuerdo con los determinantes de la VPIR, la supervivencia sin necesidad de diálisis fue más prolongada en aquellos pacientes que tenían una proteinuria más reducida y un hematocrito inicial más elevado. El Ccr-Cu medio con el que los pacientes comenzaron diálisis no fue diferente según el grado de proteinuria o hematocrito inicial, descartando por tanto que la mayor probabilidad de comenzar diálisis pudiera deberse a un retraso inapropiado del inicio de diálisis en aquellos pacientes con proteinurias más reducidas o hematocritos más elevados.

Este estudio tiene limitaciones. El grupo estudiado podría no ser representativo del total de pacientes

que comienzan diálisis en nuestra unidad. Esta posibilidad parece improbable ya que este grupo de estudio fue aproximadamente el 40% de todos los pacientes que inician diálisis en nuestra unidad, siendo las proporciones de las diversas etiologías de la insuficiencia renal muy similares a las del total de pacientes. Otra limitación podría ser el grado de severidad de la función renal con la que fueron estudiados inicialmente los pacientes, y en conexión con esta última característica, el corto período de seguimiento hasta el inicio de la diálisis. Es probable que los determinantes de la VPIR en estadios menos avanzados de insuficiencia renal no coincidan con los aquí mostrados en pacientes con deterioro severo de la función renal. También hubiera sido interesante saber el tiempo que los pacientes estuvieron expuestos a la anemia antes de ser corregida con EPO, dato que no era conocido en una importante proporción de pacientes. La función renal no fue medida por alguno de los métodos considerados como estándares de máxima fiabilidad (aclaramiento isótopos, iohexol o inulina). Por último, hay que señalar que las variables que componen la mejor ecuación predictiva sobre la VPIR tan sólo explican menos de una cuarta parte de la varianza de ésta ($R^2 = 0,22$).

Los resultados del presente estudio podrían tener como principal aplicación clínica una más exacta predicción del deterioro de la función renal sobre la base de unas sencillas características del paciente, que podrían traducirse en unas actuaciones más apropiadas con el fin de evitar el comienzo de diálisis de forma urgente o no programada (cadencia de visitas, realización del acceso vascular, etc.). Por otro lado, estas características que predicen una más rápida progresión de la insuficiencia renal deberían de ser también conocidas por aquellos otros especialistas que acostumbran a seguir a los pacientes con insuficiencia renal hasta que estos presentan un deterioro severo, con el fin de que valoren la posibilidad de una remisión más temprana al nefrólogo. Por último, en aquellos ensayos clínicos en los que se intente probar la eficacia de cualquier fármaco sobre la progresión de la insuficiencia renal en estadios avanzados, se deberían tener en cuenta los resultados del presente estudio con el fin de estratificar convenientemente a los pacientes en la randomización. Con referencia a este último punto, podría ser difícil interpretar los resultados de un estudio en el que se intente demostrar que la administración de EPO a pacientes que no han desarrollado todavía anemia enlentecería la progresión de la insuficiencia renal en comparación con un grupo en el que se corrige la anemia ya desarrollada con EPO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S, Marai P, Tentori F: The role of underlying nephropathy in the progression of renal diseases. *Kidney Int* (Supl. 75): S49-S55, 2000.
2. Rottey S, Vanholder R, De Schoenmakere G, Lameire N: Progression of renal failure in patients with compromised renal function is not always present: evaluation of underlying disease. *Clin Nephrol* 54: 1-10, 2000.
3. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, Alberti D, Graziani G, Buccianti G, Redaelli B, Giangrande A: Proteinuria and blood pressure as casual components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 461-467, 1996.
4. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A: Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 12-15, 1997.
5. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, Remuzzi G: Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN). *Kidney Int* (Supl. 63): S54-S57, 1997.
6. Jacob L, Provoost A, Anderson S, Renke H, Troy J, Brenner B: Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 46: 396-404, 1994.
7. Losito A, Zampi I, Fortunati I, Del Favero A: Glomerular hyperfiltration and albuminuria in essential hypertension. *Nephrol* 49: 84-85, 1988.
8. Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC: Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 12 (Supl. 2): 71-74, 1997.
9. Torffvit O, Agardh CD: The impact of metabolic and blood pressure control on incidence and progression of nephropathy. A 10-year study of 385 type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 15: 307-313, 2001.
10. Giménez L, Solez K, Walker W: Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int* 31: 93-99, 1987.
11. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, Weiss L, Wedel H, Alaupovic P: Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1908-1915, 1997.
12. Yang WQ, Song NG, Ying SS, Liang HQ, Zhang YJ, Wei MJ, Wu KF: Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure. *Clin Lab Sci* 12: 104-108, 1999.
13. Maschio O, Oldrizzi L, Tessitore N, D'Angelo Am Valvo L, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A, Gammara L, Rugiu C, Panzetta G: Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 22: 371-376, 1982.
14. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 321: 1773-1777, 1989.
15. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-632, 1996.
16. Viberti G, Mogensen C, Groop L, Pauls J: Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 309: 833-837, 1994.
17. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolse M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the pro-

- gression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334: 939-945, 1996.
18. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y: Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40: 405-411, 1997.
 19. García DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Aca Sci USA* 85: 6142-6146, 1988.
 20. Lafferty HM, García DL, Rennke HG, Troy JL, Anderson S, Brenner BM: Anemia ameliorates progressive renal injury in experimental DOCA-salt hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1: 1180-1185, 1991.
 21. Bellizzi V, Sabbatini M, Fuiano G, Sansone G, Magri P, Uccello F, Andreucci M, Nicola L, Cianciaruso B: The impact of early normalization of haematocrit by erythropoietin on renal damage in remnant kidney model. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2210-2215, 1998.
 22. Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnick MR, Sloand JA, Freedman BI, Williams WW Jr, Shadur CA: Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24: 777-784, 1994.
 23. Mazouz H, Kacso I, Ghazali A, El Esper N, Moriniere P, Makdassi R, Hardy P, Westeel PF, Archard JM, Pruna A, Fournier A: Risk factors of renal failure progression two years prior to dialysis. *Clin Nephrol* 51: 355-266, 1999.
 24. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77: 176-185, 1997.
 25. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen At, Man NK: Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 307-312, 2001.
 26. Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44: 1048-1057, 1993.
 27. Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, Remuzzi G: En: progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 9: 1213-1224, 1998.
 28. Norman JT, Orphanides C, García P, Line LG: Hypoxia induced changes in extracellular matrix metabolism in renal cells. *Exp Nephrol* 7: 463-469, 1999.
 29. Orphanides C, Fine LG, Norman JT: Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta I-independent mechanism. *Kidney Int* 52: 637-647, 1997.
 30. Sommerburg O, Grune T, Hampl H, Riedel E, Van Kuijk FJ, Ehrich JH, Siems WG: Does long-term treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 13: 2583-2587, 1998.
 31. Melin J, Hellberg O, Akyurek LM, Kallskog O, Larsson E, Fellström BC: Ischemia causes rapidly progressive nephropathy in the diabetic rat. *Kidney Int* 52: 985-991, 1997.
 32. Jovanovic DB, Djukanovic L: Analysis of factors influencing chronic renal failure progression. *Renal Fail* 21: 177-187, 1999.
 33. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, Pignorini F, Taggi F: Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol* 18: 221-227, 1998.
 34. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, Szelag JC, Aldigier JC, Leroux-Robert C, Praloran V: Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis* 38: 510-517, 2001.
 35. Matsumura M, Nomura H, Koni I, Mabuchi H: Angiotensin-converting enzyme inhibitors are associated with the need of increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. *Nephron* 77: 164-168, 1997.
 36. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, Kawagishi T, Kim CW, Morii H: Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 11: 83-86, 1998.
 37. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, MacDougall IC, Watkins PJ: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24: 495-499, 2001.