

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

DEPARTAMENTO DE FISIOPATOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

Nuevo sistema de diagnóstico basado en la no linealidad de la creatinina sérica y NGAL urinario para la detección de progresión rápida de la enfermedad renal crónica avanzada

Dña. Elena Ruiz Ferreras

TESIS DOCTORAL

Octubre de 2021

EL **DR. D. CARLOS MARTÍNEZ SALGADO**, PROFESOR DE FISIOLÓGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, EL **DR. D. JOSÉ LUIS LERMA MÁRQUEZ**, PROFESOR DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y LA **DRA. DÑA. ISABEL FUENTES CALVO**, PROFESORA DE FISIOLÓGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, titulado presentado por la licenciada en Medicina **Dña. ELENA RUIZ FERRERAS** para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección en el Área de Fisiología del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca, consideran que cumple con las condiciones necesarias y autorizan su presentación con el fin de que pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden y firman el presente certificado, en Salamanca a 9 de septiembre de 2021.

Esta tesis doctoral ha formado parte de tres proyectos de investigación:

- «Nuevo sistema predictivo de enfermedad renal basado en tecnología integradora multiparamétrica», financiado por el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) con referencia BIO16/00001 y de 1 año de duración (2016)
- «Desarrollo de un modelo matemático que ayude a mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada», financiado por la Fundación «Memoria de D. Samuel Solorzano Barriuso» con referencia FS/25-2017 y de 1 año de duración (2018)
- «Integración entre la variabilidad de creatinina y biomarcadores urinarios como nuevo sistema predictivo de progresión de enfermedad renal crónica», financiado por la Gerencia Regional de Salud, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León con referencia GRS 1859/A/18 y de 1 año de duración (2019)

No te rindas, por favor no cedas,
aunque el frío queme,
aunque el miedo muerda,
aunque el sol se esconda y se calle el viento,
aún hay fuego en tu alma,
aún hay vida en tus sueños.

Mario Benedetti.

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

A mis directores: Dr. José Luis Lerma Márquez, Dra. Isabel Fuentes Calvo y Dr. Carlos Martínez Salgado, por aportarme sus conocimientos y por su dedicación, paciencia y palabras de ánimo en este proyecto tan importante para mí.

Al Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), en el cual con orgullo me formé y comencé mi etapa profesional, en especial al Dr. José Luis Lerma, gracias por creer en mí, por tus enseñanzas y ayuda en lo profesional y en lo personal.

A María Jesús del Biobanco del CAUSA, por su disponibilidad.

A José Manuel, por su buen hacer en estadística.

Al Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en particular a la Dra. Ana Sánchez Fructuoso por haberme dado la oportunidad de seguir creciendo profesionalmente, y a la Dra. María Dolores Sánchez de la Nieta por contagiarme su pasión por la Nefrología y permitirme aprender de ella cada día.

A mis padres, a mi hermana y a Óliver, por su apoyo incondicional y los valores que me transmiten.

ÍNDICE

LISTADO DE FIGURAS	17
LISTADO DE TABLAS	19
INTRODUCCIÓN	21
1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: DEFINICIÓN	23
1.1. ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	23
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	24
2.1. PREVALENCIA E IMPACTO EN LA MORBIMORBILIDAD	24
2.2. COSTES SANITARIOS	27
3. ETIOPATOGENIA DE LA ERC	29
3.1. ETIOLOGÍA	29
A. Enfermedad prerrenal crónica	29
B. Enfermedad glomerular crónica	31
C. Enfermedad tubulointersticial crónica	36
D. Enfermedad vascular crónica	37
E. Enfermedad obstructiva crónica	38
3.2. PROGRESIÓN DE LA ERC	39
3.3. TRAYECTORIA DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	47
4. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PROGRESIÓN	48
4.1. BIOMARCADORES CLÁSICOS DE DAÑO RENAL	50
A. Creatinina plasmática y estimación de la TFG	50
B. Urea plasmática	54
C. Proteinuria	55
D. Glucosa y electrolitos en orina	55
E. Sedimento urinario	56
4.2. NUEVOS BIOMARCADORES URINARIOS	57
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
1. HIPÓTESIS	65
2. OBJETIVOS	65
MATERIAL Y MÉTODOS	67
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	69
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES	69
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES	70
4. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS, Y RECOGIDA DE MUESTRAS DE ORINA	70
4.1. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS	70
4.2. RECOGIDA, PROCESAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS DE ORINA	71
5. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE ORINA	71
6. CÁLCULO DE LA NO LINEALIDAD DE LA CREATININA SÉRICA	72
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	73

1.	CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	77
1.1.	ESTADIO DE LA ERC	77
1.2.	ETIOLOGÍA DE LA ERC	78
1.3.	TRATAMIENTO HABITUAL	81
1.4.	FACTORES DE RIESGO DE ERC	84
1.5.	EVENTOS SOBREAÑADIDOS EN LA ERC	85
1.6.	TIEMPO DE PERMANENCIA EN EL ESTUDIO	86
2.	ANÁLISIS DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS Y URINARIOS	88
2.1.	BIOMARCADORES TRADICIONALES	88
2.2.	NO LINEALIDAD DE LA CREATININA SÉRICA	92
2.3.	NUEVOS BIOMARCADORES URINARIOS	94
	A. Biomarcador 1 iso 1, biomarcador 1 iso 2 y biomarcador 1 total	95
	B. Biomarcador 2	97
	C. NGAL	98
	D. Biomarcador 3	98
3.	ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC G4-G5	99
3.1.	RELACIÓN DEL SEXO Y DE LA EDAD CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	100
3.2.	RELACIÓN DEL ESTADIO G4-G5 CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC	102
3.3.	RELACIÓN DE LA ETIOLOGÍA CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	103
3.4.	RELACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HABITUAL CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	104
3.5.	RELACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO Y EVENTOS SOBREAÑADIDOS CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	111
	• MODELO 1. DE LA <i>HISTORIA CLÍNICA</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	112
3.6.	RELACIÓN DE LOS BIOMARCADORES PLASMÁTICOS Y URINARIOS CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	114
	• MODELO 2. DE LA <i>ANALÍTICA BASAL</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	116
	• MODELO 3. DE LA <i>HISTORIA CLÍNICA</i> Y DE LA <i>ANALÍTICA BASAL</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	117
3.7.	RELACIÓN DE LA SCNL CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	120
	• MODELO 4. DE LA <i>SCNL</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA DE PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	123
A.	Relación de la SCNL con la progresión rápida de la ERC G4-G5 en los pacientes monorrenos	123
	• MODELO 5. DE LA <i>ANALÍTICA BASAL (SUSTITUYENDO LA CREATININA POR LA SCNL)</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	125
	• MODELO 6. DE LA <i>HISTORIA CLÍNICA Y DE LA ANALÍTICA BASAL (SUSTITUYENDO LA CREATININA POR LA SCNL)</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	126
B.	Relación de la SCNL con el tiempo hasta el inicio de diálisis	127
3.8.	RELACIÓN DE LOS NUEVOS BIOMARCADORES URINARIOS CON LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	132

• MODELO 7. DE LA ANALÍTICA BASAL (<i>SUSTITUYENDO LA CREATININA POR LA SCNL</i>) Y AÑADIENDO <i>NGAL BASAL</i> PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5	133
A. Relación de los nuevos biomarcadores urinarios (NGAL) con el tiempo hasta el inicio de diálisis	134
3.9. COMPARATIVA DE LA EFICACIA PREDICTIVA DE LOS MODELOS MULTIVARIANTES Y DISCUSIÓN FINAL	137
CONCLUSIONES	141
BIBLIOGRAFÍA	145
ANEXOS	167
ANEXO 1. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	169
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO	171

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Tasa estandarizada por edad de AVAD por ERC en 2017	25
Figura 2. Prevalencia de la ERC y factores de riesgo cardiovascular en España	26
Figura 3. Prevalencia de la ERCT.....	27
Figura 4. Etiopatogenia de la ERC.....	29
Figura 5. Etiopatogenia de la enfermedad prerrenal crónica	30
Figura 6. Etiopatogenia de la enfermedad glomerular crónica	31
Figura 7. Etiopatogenia de la enfermedad tubulointersticial crónica	36
Figura 8. Etiopatogenia de la enfermedad vascular crónica	38
Figura 9. Etiopatogenia de la enfermedad obstructiva crónica.....	39
Figura 10. Factores de progresión de la ERC.....	40
Figura 11. Mecanismos subyacentes de la lesión progresiva glomerular y tubulointersticial de las nefropatías proteinúricas	45
Figura 12. Riesgo de progresión de la ERC según el estadio	47
Figura 13. Modelo conceptual de ERC.....	48
Figura 14. Valoración de la tasa de la TFG	51
Figura 15. Fórmula del aclaramiento de creatinina	51
Figura 16. Fórmula CKD-EPI	52
Figura 17. Línea de regresión de la creatinina sérica pico mensual y la varianza (alta o baja no linealidad de la creatinina sérica)	54
Figura 18. Excreción fraccional de sodio	56
Figura 19. Origen de los biomarcadores de lesión renal	62
Figura 20. Participantes del estudio	69
Figura 21. Composición de la muestra según sexo (A) y edad (B) al inicio del estudio (N=214).....	77
Figura 22. Etiología de la ERC.....	79
Figura 23. Tratamiento habitual	81
Figura 24. Factores de riesgo de ERC	84
Figura 25. Tiempo hasta la salida del estudio	87
Figura 26. Variación de los parámetros bioquímicos estudiados en el tiempo	92
Figura 27. No linealidad de la creatinina sérica (SCNL)	93
Figura 28. Casos con valores atípicos de no linealidad de la creatinina sérica (SCNL)	93
Figura 29. Variación del biomarcador 1 iso 1 (UA)	95
Figura 30. Variación del biomarcador 1 iso 2 (UA)	96
Figura 31. Variación del biomarcador 1 total (UA)	96
Figura 32. Variación del biomarcador 2 (UA)	97
Figura 33. Variación del biomarcador NGAL (UA).....	98
Figura 34. Variación del biomarcador 3 (UA)	99
Figura 35. Velocidad de progresión de la ERC G4-G5	100
Figura 36. Estudio Afroamericano de Enfermedad Renal e Hipertensión	102
Figura 37. Punto de corte de la edad como factor predictor de progresión rápida	114
Figura 38. Comparación de la SCNL en función de la progresión de la ERC G4-G5	121
Figura 39. Validez diagnóstica de la SCNL con respecto a la progresión rápida de la ERC G4-G5	122
Figura 40. Comparación de la SCNL en función de la velocidad de progresión de la ERC G4-G5 en pacientes monorrenos.....	124

Figura 41. Validez diagnóstica de la SCNL para predecir la progresión rápida de la ERC G4-G5 en pacientes monorrenos.....	124
Figura 42. Tiempo hasta el inicio de diálisis según la SCNL.....	128
Figura 43. Las medidas de variabilidad de la creatinina sérica habituales (desviación estándar y coeficiente de variación) mezclan información sobre la pendiente y la varianza.....	129
Figura 44. Tiempo desde el ingreso hasta la ERC G4 según el cuartil de SCNL.....	130
Figura 45. Tiempo hasta el inicio de diálisis según NGAL basal	134
Figura 46. Modelo de biomarcadores de IRA y de progresión hacia la ERC en pacientes sometidos a cirugía cardíaca	136
Figura 47. Comparativa de la eficacia predictiva (R2 acumulado) de los modelos multivariantes	138

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la ERC según la TFG y la albuminuria	24
Tabla 2. Gastos que implica la terapia renal sustitutiva en comparación con otras enfermedades crónicas	28
Tabla 3. Síndrome nefrótico y síndrome nefrítico	32
Tabla 4. Definiciones de progresión de la ERC en la literatura científica (94).....	49
Tabla 5. Referencias del análisis de los biomarcadores biomarcador 3, NGAL, biomarcador 2 y biomarcador 1.....	72
Tabla 6. Relación de los valores de la d de Cohen con R2 y el coeficiente R de correlación.....	74
Tabla 7. Estadio de ERC en función de sexo y edad.....	78
Tabla 8. Etiología de la ERC en función de sexo y edad.....	80
Tabla 9. Tratamiento habitual en función de sexo y edad	83
Tabla 10. Factores de riesgo de ERC en función de sexo y edad	85
Tabla 11. Eventos sobreañadidos en la ERC en función de sexo y edad	86
Tabla 12. Variables de la analítica basal al inicio del estudio	88
Tabla 13. Valores de los nuevos biomarcadores urinarios. Medida basal (T0)	94
Tabla 14. Valores de los nuevos biomarcadores urinarios. Medida intermedia (T6)	94
Tabla 15. Valores de los nuevos biomarcadores urinarios. Medida al año (T12)	95
Tabla 16. Relación del SEXO y de la EDAD con la progresión rápida de la ERC G4-G5	100
Tabla 17. Relación del estadio G4-G5 con la progresión rápida de la ERC.....	102
Tabla 18. Relación de la etiología con la progresión rápida de la ERC G4-G5.....	103
Tabla 19. Relación del tratamiento farmacológico habitual con la progresión rápida de la ERC G4-G5.....	105
Tabla 20. Relación de los factores de riesgo y eventos sobreañadidos con la progresión rápida de la ERC G4-G5	111
Tabla 21. Modelo basado en la historia clínica para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5	113
Tabla 22. Relación de la analítica basal (cualitativa) con la progresión rápida de la ERC G4-G5	115
Tabla 23. Relación de la analítica basal (cuantitativa) con la progresión rápida de la ERC G4-G5	116
Tabla 24. Modelo de la analítica basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5.....	117
Tabla 25. Modelo de la historia clínica y de la analítica basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5	118
Tabla 26. Validez predictiva de distintos puntos de corte de la SCNL sobre la progresión rápida de la ERC G4-G5	122
Tabla 27. Modelo de la SCNL para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5	123
Tabla 28. Validez predictiva de distintos puntos de corte de la SCNL sobre la progresión rápida de la ERC G4-G5 en pacientes monorrenos	125
Tabla 29. Modelo de la analítica basal (sustituyendo la creatinina por la SCNL) para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5	126
Tabla 30. Modelo de la historia clínica y la analítica basal (sustituyendo la creatinina por la SCNL) para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5	127
Tabla 31. Distribución de la creatinina sérica basal y de otras variables dentro de cada cuartil de SCNL ..	130
Tabla 32. Relación de los nuevos biomarcadores urinarios con la progresión rápida de la ERC G4-G5.....	133
Tabla 33. Modelo de la analítica basal (sustituyendo la creatinina sérica por la SCNL) y añadiendo NGAL basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5.....	134
Tabla 34. Biomarcadores de progresión de la ERC	137

Tabla 35. Variables que constituyen factores predictores de ERC G4-G5 progresiva rápida en varios de los modelos multivariantes	139
---	-----

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: DEFINICIÓN

Las guías internacionales de práctica clínica KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2012 definen la enfermedad renal crónica (ERC) como alteraciones de la estructura o función renal, presentes durante al menos 3 meses, con implicaciones para la salud. Los marcadores de daño estructural renal, tanto agudo como crónico, son: albuminuria (excreción urinaria de albúmina $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ o ratio de albúmina/creatinina $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ de creatinina), alteraciones del sedimento de orina, trastornos electrolíticos debido a daño tubular, lesión anatomopatológica detectada mediante biopsia renal o anomalías macroscópicas en pruebas de imagen. Se considera insuficiencia renal (aguda o crónica) cuando este daño ocasiona una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (1).

El seguimiento de la cronicidad de la ERC en la práctica clínica se realiza mediante la revisión retrospectiva de mediciones de TFG y análisis de orina (proteinuria y sedimento), así como la constatación de alteraciones morfológicas en pruebas de imagen como disminución del tamaño renal, disminución del grosor cortical y presencia de múltiples quistes.

1.1. Estadificación de la enfermedad renal crónica

El objetivo de estadificar la ERC es guiar al personal médico en el tratamiento de los pacientes al identificar aquellos más graves y que, por tanto, tienen mayor riesgo de progresión y complicaciones, para poder implementar en este grupo un seguimiento más exhaustivo.

La estadificación se realiza conforme a la causa, la TFG y a la albuminuria. El grado de albuminuria se añadió a la clasificación porque se vio un aumento gradual del riesgo de progresión de la ERC y un aumento del riesgo de mortalidad cuanto mayor es su valor, independientemente de la TFG (*Tabla 1*).

- Clasificación de la ERC según la TFG y la albuminuria

Tabla 1. Clasificación de la ERC según la TFG y la albuminuria

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			<30 mg/g ³	30-300 mg/g ³	>30 mg/g ³
G1	Normal o elevado	≥90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	<15			

Estadificación de la ERC según la TFG: de G1 (sin ERC o TFG ≥90 ml/min) a G5 (TFG<15ml/min que precisa diálisis o trasplante). Clasificación de la ERC según el grado de albuminuria: A1 (albuminuria normal), A2 (microalbuminuria) y A3 (macroalbuminuria y rango nefrótico). Mapa de calor y riesgo de eventos adversos-mortalidad. Verde: bajo riesgo; Amarillo: riesgo moderadamente aumentado; Naranja: alto riesgo; Rojo: muy alto riesgo. Adaptada de (1).

Los estadios finales G3b, G4 y G5 (TFG por debajo de 30ml/min), que corresponden a pacientes en situación de prediálisis, y cuyo seguimiento se realiza en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), son el objeto de este estudio.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

2.1. Prevalencia e impacto en la morbilidad

La enfermedad renal tiene un efecto importante en la salud mundial, como causa directa de morbilidad y mortalidad mundial y como factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular. La ERC es en gran medida prevenible y tratable y merece mayor atención en la toma de decisiones de políticas de salud global. La *Colaboración de la Carga Global de la ERC* publicó en 2020 un análisis exhaustivo de la prevalencia y la carga global de la ERC en 195 países de 1990 a 2017 (2) (3) (*Figura 1*). La prevalencia de la ERC ya era del 9.1%, proporción que ascendía a 697.5 millones de casos de ERC en todo el mundo, un aumento del 29.3% desde 1990. La nefropatía diabética se presuponía como la responsable de casi un tercio de los años de vida asociados a discapacidad (AVAD), siendo los países con índices sociodemográficos más bajos los que experimentaron las tasas de AVAD más altas. La incidencia de diálisis y trasplante renal había aumentado en un 43.1% y 34.4% respectivamente. La mortalidad por ERC se había incrementado en un 41.5% entre 1990 y 2017, pasando de ser la 17^a causa principal de muerte a la 12^a, ritmo de crecimiento que, si se mantiene, la convertirá en la segunda causa de muerte en

pocos años. En 2017 1.2 millones de personas murieron por enfermedad renal y se produjeron 1.4 millones de muertes adicionales por enfermedad cardiovascular secundaria a la misma; en conjunto, la ERC y las muertes por enfermedades cardiovasculares relacionadas representaron el 4.6% de la mortalidad total.

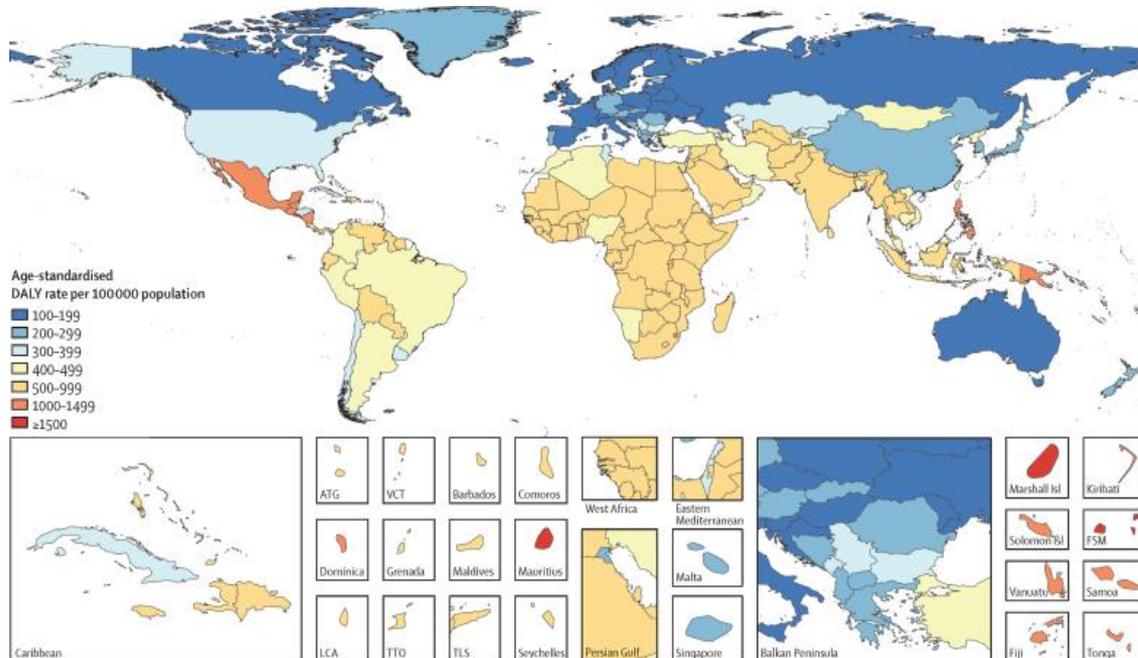


Figura 1. Tasa estandarizada por edad de AVAD por ERC en 2017

AVAD = año de vida ajustado por discapacidad. ATG = Antigua y Barbuda. FSM = Estados Federados de Micronesia. LCA = Santa Lucía. TLS = Timor-Leste. TTO = Trinidad y Tobago. VCT = San Vicente y las Granadinas (2).

En España, un estudio basado en el análisis de una contrastada base de datos epidemiológica de ámbito poblacional y nacional, ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España), utilizando la metodología recomendada en la actualidad para evaluar la prevalencia de ERC (4) observó que uno de cada 7 adultos en España presenta ERC (5). El estadio G3a es el responsable principal de ERC en la población. La ERC es notablemente más frecuente en varones que en mujeres y aumenta de forma muy significativa con la edad, de tal forma que los varones mayores constituyen el subgrupo con la prevalencia más elevada. Además, se observó un aumento continuo y marcado de la prevalencia de ERC en relación con los factores de riesgo cardiovascular. Este hecho podría constituir una evidencia sobre el concepto de que la ERC podría considerarse como una condición cardiovascular a nivel poblacional. La prevalencia de ERC en este análisis es más elevada que en un estudio previo (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España [EPIRCE] (Figura 2), del 15,1% frente al 9,2% (6). Esta diferencia puede deberse principalmente a las diferencias metodológicas entre ambos estudios, si bien pudieran estar produciéndose cambios evolutivos en el tiempo.

En Estados Unidos la prevalencia de ERC estadios G1 a G4 en adultos mayores de 20 años fue del 13,1% a principios de los años 2000 y del 13,7% en subpoblaciones de origen hispano/latino (7) (8). Con los datos disponibles puede colegirse que la prevalencia de ERC en España es similar a la observada en Estados Unidos y, consideraciones metodológicas aparte, más elevada que en muchos países europeos (9).

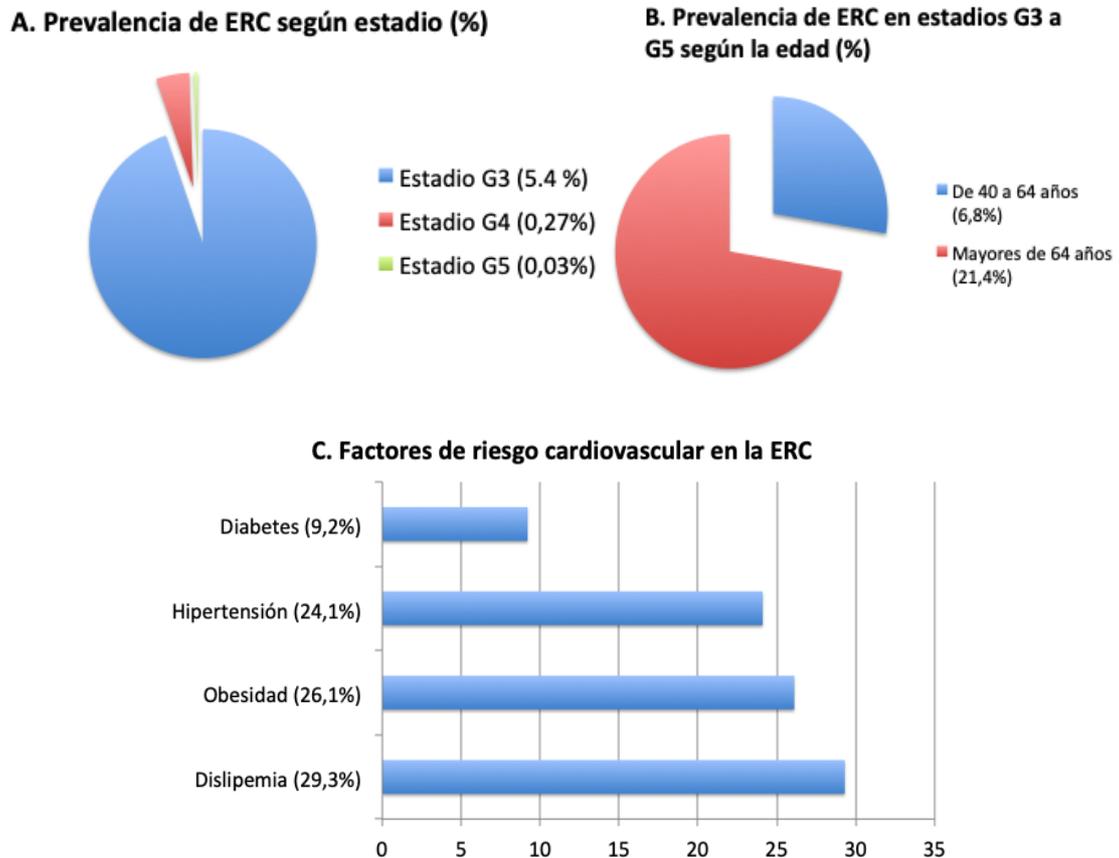


Figura 2. Prevalencia de la ERC y factores de riesgo cardiovascular en España

Prevalencia más elevada asociada a estadio G3, a edades mayores de 64 años y a factores de riesgo -dislipemia, obesidad e hipertensión- sobre los que se puede intervenir. Estudio EPIRCE (6).

Recientemente la Sociedad Española de Nefrología ha emitido un informe donde se refleja que la prevalencia de la ERCT continúa aumentando por encima de los 1360 pmp (Figura 3).

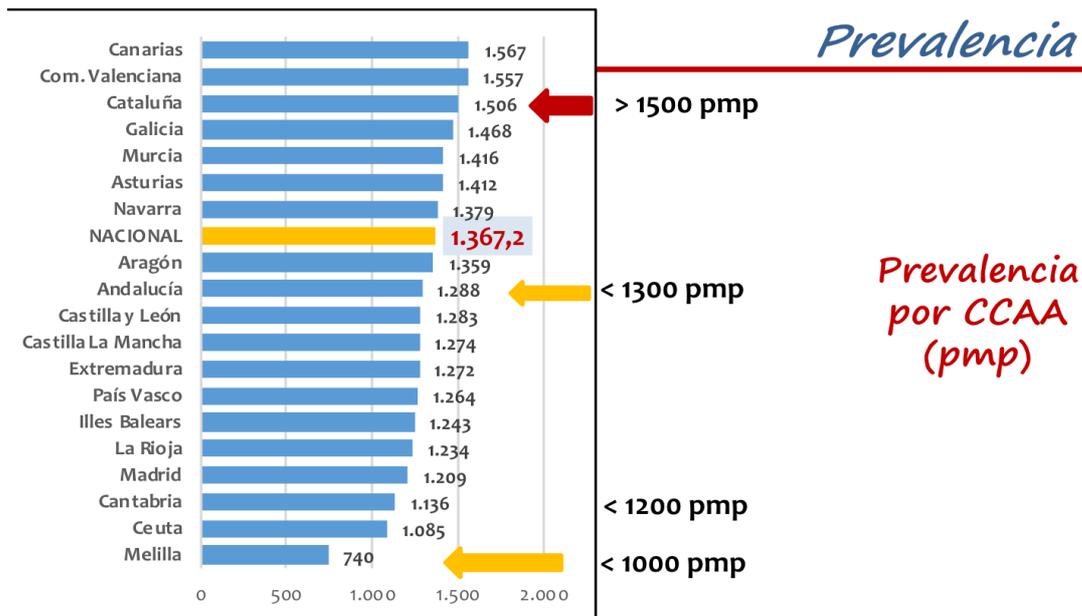


Figura 3. Prevalencia de la ERCT

CCAA: Comunidades Autónomas. pmp: pacientes por millón de habitantes (10)

2.2. Costes sanitarios

La ERC es la única enfermedad en la que en la actualidad es posible la sustitución de la función de un órgano permitiendo mantener la vida de forma prolongada con una calidad y rehabilitación muy aceptables. La terapia renal sustitutiva es un tratamiento muy costoso pero no se puede comparar su eficiencia con otras terapias de soporte vital ya que, hasta el momento, no es posible la sustitución de ningún otro órgano vital con el mismo grado de rehabilitación de los pacientes. Las implicaciones económicas son muy importantes (*Tabla 2*). Consume el 2,5% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud y más del 4% del de Atención Especializada, siendo la terapia crónica más cara. Existen tres modalidades de tratamiento (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal), y cada año la prevalencia de la terapia crece un 3%. Un 54.7% de los pacientes en terapia renal sustitutiva en España han sido trasplantados, un 40.3% están en hemodiálisis y un 4.9% en diálisis peritoneal (10). Analizando el coste anual por modalidades, el impacto económico más importante lo tiene la hemodiálisis que supera en más de tres veces el tratamiento del paciente trasplantado y en casi cinco veces el del paciente con ERCA (11).

Tabla 2. Gastos que implica la terapia renal sustitutiva en comparación con otras enfermedades crónicas

Enfermedades	N.º pacientes	Enfermos por total población (%)	Presupuesto total SNS (%)	Coste anual medio por paciente	Fuente
Insuficiencia renal crónica	46.000	0,1%	2,50%	47.000 €(HD) 32.000 € (DP)	BAP Evaluación Económica TSR
Asma	4.500.000	9,70%	5%	1.950 €	ASMACOST
VIH	100.000	0,2%	0,40%	5.400-7500 €	Ministerio de Sanidad
EPOC	1.500.000	3,25%	2%	1.876 €	SEPAR

Datos extraídos de diferentes fuentes y que corresponden a los años 2005-2006. ASMACOST: coste económico del paciente asmático en España. BAP: beneficio anual promedio. DP: diálisis peritoneal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. HD: hemodiálisis. SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. TRS: terapia renal sustitutiva. VIH: virus de inmunodeficiencia humana (11).

En hemodiálisis el coste directo paciente/año es de 25.000€ a lo que habría que sumar gastos indirectos (farmacéuticos, de hospitalización y atención ambulatoria, así como de transporte sanitario) que harían un coste total de 47.000€, mucho más cuantioso que el de los pacientes trasplantados (14.000€/paciente/año) o con ERCA. Además, la hemodiálisis es poco eficiente (mortalidad del 63.4% a los 5 años (12)). La alternativa a la hemodiálisis es la diálisis peritoneal, una técnica coste-efectiva (32.000€/paciente/año incluyendo costes indirectos), de realización domiciliaria, con unos criterios de inclusión específicos que suelen cumplir aquellos pacientes más jóvenes o con mejor situación clínica y que, por tanto, acceden en menor periodo de tiempo al trasplante (11). El trasplante renal es la opción terapéutica más eficiente y de menor coste a partir del sexto mes. Desgraciadamente el envejecimiento de la población que desarrolla ERCT es una limitación definitiva para el acceso al trasplante y, unido a la carencia de suficientes donaciones de órganos, hace que éste sólo sea aplicable a menos del 20% de los pacientes en diálisis (13).

Con estas premisas la actuación en edades tempranas es determinante para prevenir la prolongada exposición a los efectos adversos de enfermedades crónicas, especialmente la diabetes. En este sentido, el ahorro en términos económicos debemos buscarlo en la prevención de la ERC, tanto desde la Atención Primaria como Especializada en consultas de ERCA. A mayor disfunción renal mayor gasto, aumentando un 59 % al pasar del estadio G4 al G5 (sobre todo por gasto farmacéutico y de hospitalización), aproximadamente un 30 % más bajo que el observado en hemodiálisis (13). Cada mes que se consigue retrasar el inicio de diálisis supone un ahorro de más de 3.000€, y en los casos en los que se logra una demora de 5 años en torno a 200.000€.

3. ETIOPATOGENIA DE LA ERC

3.1. Etiología

Identificar la causa de la enfermedad renal permite un tratamiento específico para prevenir más lesiones. Además, la causa tiene implicaciones en la tasa de progresión y el riesgo de complicaciones. En la práctica clínica la ERC se descubre en muchas ocasiones durante la evaluación y tratamiento de otras patologías médicas. La ERC puede resultar de procesos incluidos en cualquiera de estas categorías (*Figura 4*).

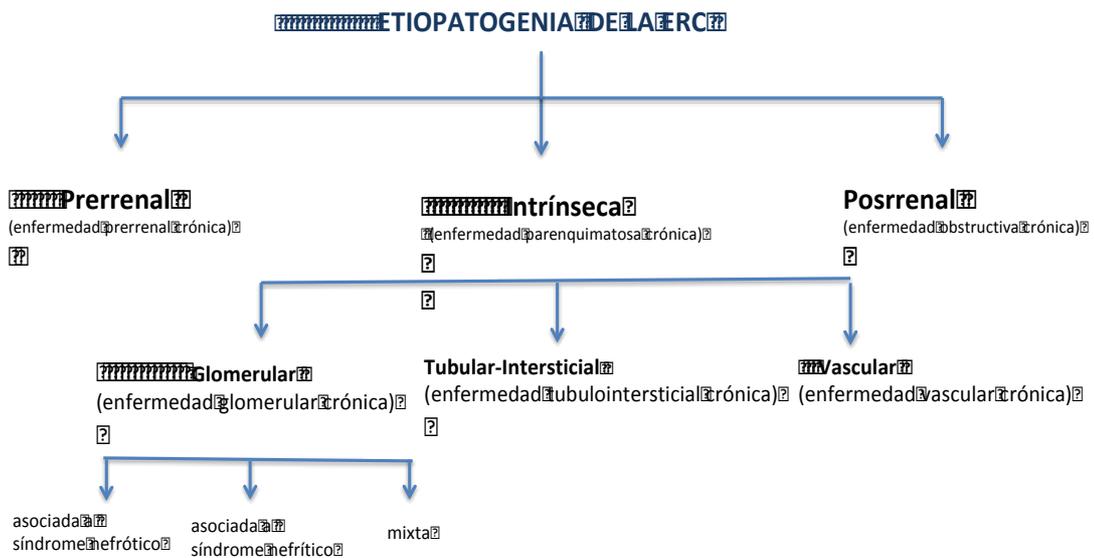


Figura 4. Etiopatogenia de la ERC

A. Enfermedad prerrenal crónica

La insuficiencia aguda prerrenal es el resultado de alteraciones hemodinámicas glomerulares que conducen a una TFG reducida sin compromiso parenquimatoso, sin embargo, esta situación mantenida en el tiempo puede dar lugar a ERC. Las cardiopatías en las que está disminuido el gasto cardíaco, el bajo volumen efectivo circulante que tiene lugar en la insuficiencia cardíaca o hepatopatías (cirrosis), la disminución de la autorregulación renal asociada a la ERC o al tratamiento habitual con antiinflamatorios no esteroideos, AINE (vasoconstrictores de la arteriola aferente glomerular), antagonistas de receptores de angiotensina II, ARAII/inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECA (vasodilatadores de la arteriola eferente glomerular) o diuréticos, son capaces de generar ERC por disminución crónica de la perfusión renal (*Figura 5*).

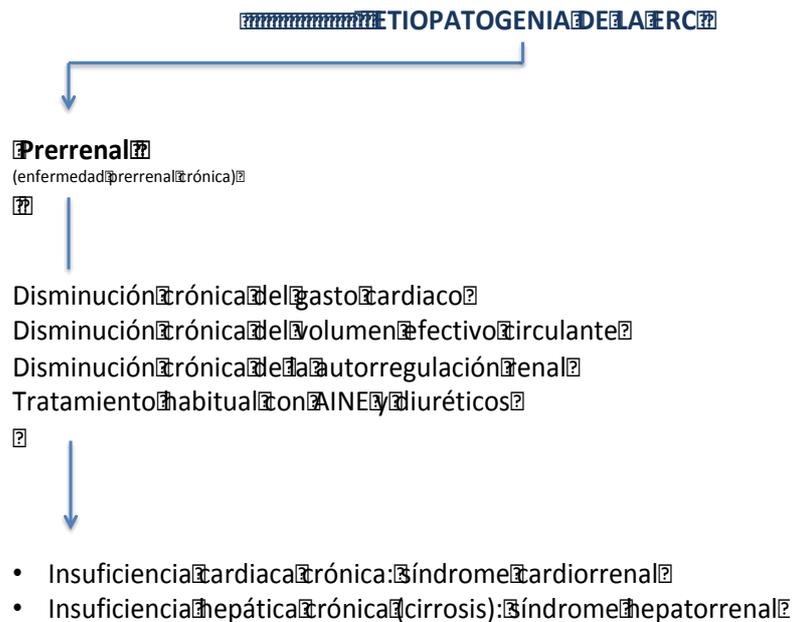


Figura 5. Etiopatogenia de la enfermedad prerrenal crónica

La disfunción crónica del corazón o los riñones puede inducir disfunción crónica en el otro órgano. La insuficiencia cardíaca crónica causa ERC progresiva (síndrome cardiorrenal tipo 2), y es conocido que la prevalencia de ERC moderada a grave es aproximadamente del 30% al 60% en estos pacientes (14). Así mismo, en pacientes con cirrosis y ascitis tiene lugar ERC (síndrome hepatorenal tipo 2) en aproximadamente el 20% y 40% de los casos, a uno y cinco años respectivamente (15).

En el riñón sano la presión hidrostática de los capilares glomerulares y, por tanto, la constancia de la TFG, está estrictamente controlada por el tono miogénico de las arterias interlobulillares/arqueadas y de la arteriola aferente y eferente, por la liberación de óxido nítrico controlado por el flujo endotelial, y mediante el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular (16). En la insuficiencia cardíaca congestiva o la cirrosis se produce la activación de potentes vasoconstrictores como el SRAA, noradrenalina y vasopresina que, en un intento de paliar el bajo volumen efectivo circulante, predisponen a la constricción de las arteriolas aferentes, disminuyen el flujo plasmático renal y la TFG, y fomentan la IRA (17). Después de un episodio de IRA la mala regeneración del epitelio tubular y el enrarecimiento capilar (18) (19), la hipertensión (20), el estrés oxidativo y la estimulación del SRAA (21), pueden combinarse para reducir la eficiencia autorreguladora.

Los IECA, ARAII, AINE y diuréticos son fármacos muy recetados que con frecuencia se administran juntos. Estas combinaciones de fármacos alteran el equilibrio de los mecanismos reguladores que controlan la presión arterial, implicada en la presión de perfusión renal y la TFG, y aumentan las probabilidades de IRA a través de la reducción

concomitante de la presión arterial y la distorsión de la autorregulación renal. Por sí solos los IECA y los ARA no alteran la TFG pero anulan el SRAA como mecanismo de respuesta. El efecto perjudicial de estos fármacos sobre la TFG se observa cuando se enfrentan a circunstancias adicionales y el SRAA es necesario para hacer las compensaciones adecuadas. Por ejemplo, cuando la TFG se ve comprometida por depleción de volumen, insuficiencia cardíaca congestiva, estenosis de la arteria renal o el uso de fármacos vasoconstrictores (22).

B. Enfermedad glomerular crónica

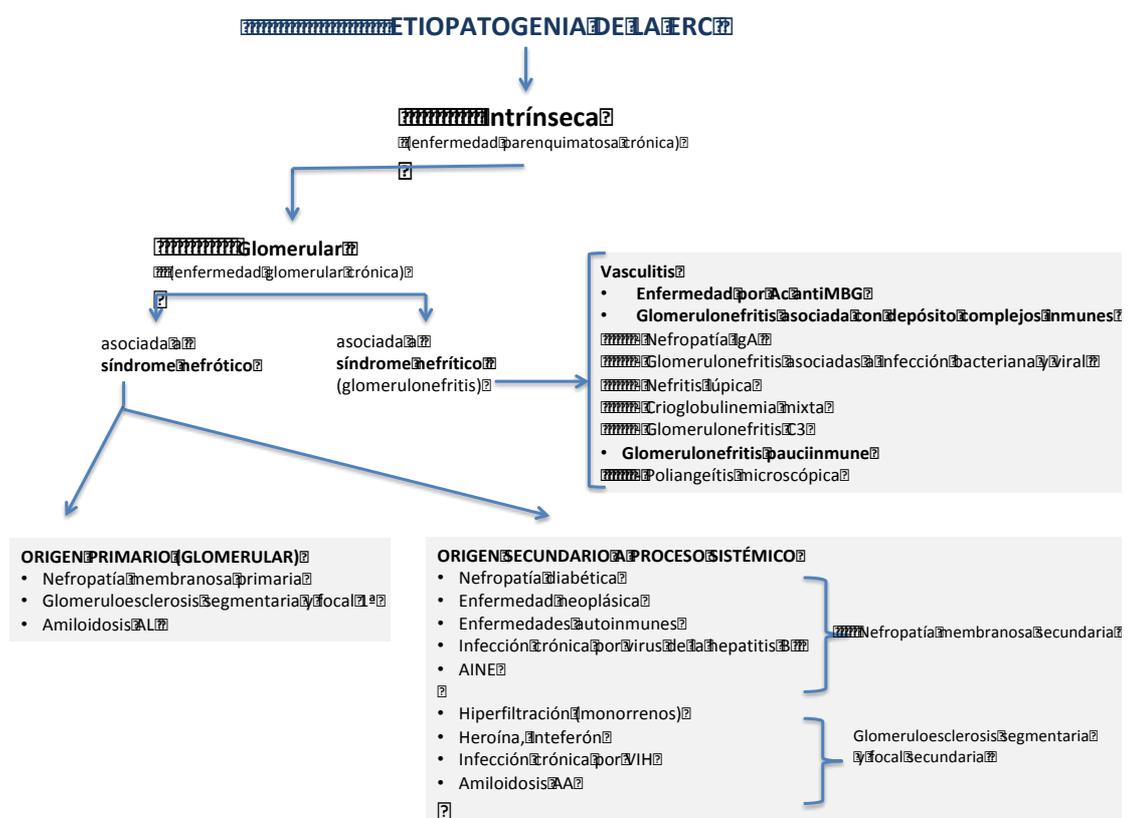


Figura 6. Etiopatogenia de la enfermedad glomerular crónica

La enfermedad glomerular crónica (Figura 6) es el resultado de trastornos hereditarios y/o adquiridos. Ocasionalmente más de una enfermedad glomerular está presente en el mismo individuo. Los pacientes con enfermedades glomerulares crónicas pueden desarrollar una disminución progresiva de la TFG e incluso ERC terminal.

El síndrome nefrótico y el síndrome nefrítico (glomerulonefritis) son las presentaciones clínicas prototípicas de la enfermedad glomerular (Tabla 3). Esta clasificación no es excluyente ya que en algunas patologías pueden presentarse ambos patrones o progresar de un patrón a otro (por ejemplo, en la nefropatía lúpica) (23). En el síndrome nefrótico la fuga de proteínas plasmáticas hacia la orina, sin inflamación glomerular subyacente, es

el mecanismo patogénico primario, y en el síndrome nefrítico la causa es una inflamación glomerular (1).

Tabla 3. Síndrome nefrótico y síndrome nefrítico

Síndrome nefrótico	Síndrome nefrítico (glomerulonefritis)
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria rango nefrótico: <3g/24h • Sedimento urinario inactivo con pocas células • Hipoalbuminemia • Edema (periférico o periorbitario, ocasionalmente ascitis o derrame pleural) • Hiperlipidemia y lipiduria 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuria • Grados variables de proteinuria (a veces rango nefrótico) • Leucocituria en ausencia de infección del tracto urinario • Hipertensión • Insuficiencia renal • Manifestaciones sistémicas si la inflamación no se limita al riñón (hemorragia pulmonar , púrpura palpable, artritis)

- **Patologías glomerulares asociadas a síndrome nefrótico**

El síndrome nefrótico puede ser primario o secundario a una enfermedad sistémica (más frecuente), por ejemplo a diabetes, proceso neoplásico o enfermedad autoinmune.

En general, la *nefropatía diabética* es la causa más común de síndrome nefrótico. La diabetes es la principal causa de ERC y ERCA en el mundo. En la gran mayoría de las personas con diabetes tipo 2 el inicio de la enfermedad comienza después de los 40 años, y otros factores como la senescencia del riñón, relacionada con la edad y la hipertensión, pueden participar en la disminución de la función renal en diversos grados. Entre los pacientes con diabetes los factores de riesgo para la enfermedad renal diabética incluyen edad avanzada, raza no blanca, origen étnico hispano, bajo nivel socioeconómico, obesidad, tabaquismo, control deficiente de glucemia y presión arterial, y factores genéticos (25) (26).

La *nefropatía membranosa* puede ser primaria (idiopática) o secundaria, pues se ha visto asociada con una variedad de afecciones que incluyen: infección por el virus de la hepatitis B (VHB), enfermedades autoinmunes (ej. lupus eritematoso sistémico (LES)), neoplasias y el uso de ciertos medicamentos (AINE). La nefropatía membranosa se presenta junto con otras enfermedades glomerulares, como la nefropatía diabética, y se encuentra entre las causas más comunes de síndrome nefrótico en adultos no diabéticos (27). Por otro lado, la *glomerulosclerosis segmentaria y focal* también puede ser primaria o secundaria, y que se desarrolle como respuesta adaptativa a la hipertrofia o hiperfiltración glomerular cuando existe una reducción de la masa renal, como ocurre en monorrenos. Otras causas secundarias son drogas y fármacos (heroína, interferón...) e infecciones virales (particularmente virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). La forma secundaria

suele estar asociada a proteinuria no nefrótica a diferencia de las de origen primario (idiopático) o genético (28). La nefropatía membranosa y la glomerulosclerosis segmentaria y focal son las causas más comunes de síndrome nefrótico primario en adultos.

La *amiloidosis* también está asociada a proteinuria, y se debe al depósito glomerular de fibrillas amiloides AL (amiloidosis primaria debido a una proliferación clonal anormal de células plasmáticas en la médula ósea) o AA (amiloidosis secundaria a patología inflamatoria crónica). La artritis reumatoide idiopática es la principal causa de amiloidosis AA. Otras condiciones importantes asociadas con la amiloidosis AA incluyen: espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, infecciones piógenas crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, algunas neoplasias (mieloma...) y fiebre mediterránea familiar. En los pacientes que progresan a ERCA, el pronóstico para aquellos que requieren diálisis no es bueno (29).

- **Patologías glomerulares asociadas a síndrome nefrótico**

Las glomerulonefritis asociadas a síndrome nefrótico se clasifican en función de su etiopatogenia:

- *Enfermedades por anticuerpos anti membrana basal glomerular (Ac antiMBG)*. La enfermedad por Ac antiMBG es una vasculitis de pequeño vaso poco frecuente que afecta a los lechos capilares de los riñones y pulmones. Es una enfermedad autoinmune causada por el desarrollo de autoanticuerpos que se dirigen sobre todo contra las membranas basales glomerular y alveolar. Los factores ambientales, incluida la infección, pueden desencadenar la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles. La mayoría de los pacientes desarrollan semilunas glomerulares generalizadas en el contexto de una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se manifiesta en forma de IRA con proteinuria, generalmente no nefrótica, y un sedimento nefrótico caracterizado por glóbulos rojos dismórficos, glóbulos blancos y cilindros granulares. La hematuria macroscópica es más común en esta enfermedad en comparación con otras formas de glomerulonefritis rápidamente progresivas. Del 40 al 60% de los pacientes presentan hemorragia alveolar concurrente. La presencia de enfermedad pulmonar es variable (30).
- *Glomerulonefritis asociadas con depósito de complejos inmunes*. Depósitos de inmunoglobulina A (IgA) en la nefropatía IgA, anticuerpos antiestreptocócicos y jorobas subepiteliales en la glomerulonefritis postinfecciosa, anticuerpos antinucleares (ANA) y depósitos subendoteliales en la nefritis lúpica, y

crioglobulinas circulantes y trombos intraluminales en la crioglobulinemia mixta. Las últimas líneas de investigación son acerca de la glomerulonefritis C3 por depósito de complemento (31).

La *nefropatía* IgA es la causa más común de glomerulonefritis primaria. Suele tener componente genético hereditario, está asociada con el depósito de complejos inmunes como se acaba de señalar, y sigue un curso benigno. Los datos que sugieren riesgo de enfermedad renal progresiva más grave son la excreción persistente de proteínas en la orina (al menos 500 mg/día) o mal control tensional (32). Aproximadamente del 20% al 50% de los pacientes con nefropatía IgA desarrollarán ERCT después de 10-15 años (33).

En cuanto a las *glomerulonefritis asociadas a infección bacteriana*, la glomerulonefritis postestreptocócica es una de las enfermedades renales reconocidas más antiguas pero actualmente es poco frecuente debido al acceso a los antibióticos; sin embargo, hay un aumento de las glomerulonefritis asociadas a estafilococos. Las manifestaciones clínicas son diferentes, la postestreptocócica generalmente se presenta como una glomerulonefritis después de un período de latencia infecciosa (postinfecciosa), mientras que la estafilocócica se trata de una glomerulonefritis inmune asociada a la infección, y a menudo se presenta junto a infecciones ocultas en pacientes mayores con múltiples comorbilidades (34).

Con respecto a las *glomerulonefritis virales* es importante reseñar la asociada al VHB. La hepatitis B es la infección viral crónica más común en el mundo y afecta a más de 400 millones de personas, más del doble de la prevalencia de portadores crónicos del VIH y del virus de la hepatitis C (VHC). La enfermedad renal mediada por inmunocomplejos inducidos por el VHB puede ocurrir después de un estado de portador crónico prolongado. Los síndromes glomerulares asociados con el estado de portador del VHB son la crioglobulinemia mixta, glomerulopatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa y poliarteritis nodosa. Es importante tener en cuenta que muchos pacientes con VHB crónico también albergan VIH coexistente, lo que puede dictar la patología glomerular expresada y ampliar aún más el diagnóstico diferencial clínico. La vacunación universal contra el VHB y la mejora en la terapia antiviral han disminuido la incidencia de las glomerulopatías asociadas a estos virus (35) (36).

- *Glomerulonefritis pauciimmune*. Se presenta en vasculitis de pequeño vaso (ej. poliangeítis microscópica), y se caracteriza por una glomerulonefritis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune por inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Los pacientes son positivos al anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y muchos tienen o desarrollarán los síntomas sistémicos de una vasculitis.

En general, las glomerulonefritis pueden presentar desde un curso lento (con un aumento crónico y paulatino de creatinina sérica y proteinuria) que finalmente conduce a ERCA y enfermedad renal crónica terminal (ERCT), hasta un curso fulminante con deterioro agudo y progresivo de la función renal. Este último patrón se conoce como «glomerulonefritis rápidamente progresiva» y generalmente se asocia con la presencia de semilunas fibroepiteliales extensas en la biopsia renal. La progresión a ERCT se produce en la mayoría de los pacientes no tratados en un período de semanas a meses (37).

- Patologías glomerulares mixtas

Las patologías glomerulares mixtas pueden dar lugar a síndrome nefrótico y/o nefrítico según la evolución de la enfermedad. Un ejemplo de ello es la *nefropatía lúpica* que es posible que asocie proteinuria, hematuria e insuficiencia renal pero la anormalidad observada con mayor frecuencia es la proteinuria. Un sistema de clasificación de la nefritis lúpica ampliamente utilizado divide los trastornos glomerulares en clases según los hallazgos en la biopsia renal (desde nefritis mesangial a nefropatía membranosa o esclerosante avanzada). La enfermedad tubulointersticial a menudo ocurre con enfermedad glomerular concurrente. La enfermedad vascular (como la microangiopatía trombótica) es común y puede afectar negativamente al pronóstico de la enfermedad renal (38). Aproximadamente del 10% al 30% de los pacientes con nefritis lúpica proliferativa progresan a ERCT. El pronóstico ha mejorado en las últimas décadas, quizás debido al uso de inmunosupresión combinada (39).

En resumen, la nefropatía IgA, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y la nefropatía membranosa constituyen casi la mitad de la patología renal biopsiada, siendo el síndrome nefrótico la forma clínica más frecuentemente biopsiada. Por grupos de edad las patologías observadas con más frecuencia son: nefropatía IgA y lupus eritematoso sistémico en adultos, y vasculitis y nefropatía membranosa en mayores de 65 años. En general, las glomerulonefritis, aunque poco frecuentes, son la causa más común de ERCA en adultos jóvenes (40). Las glomerulonefritis rápidamente progresivas en el contexto de vasculitis son las más frecuentes en sujetos mayores de 65 años, ya que la fragilidad del sistema inmune asociada al envejecimiento hace que la patología renal de origen autoinmune sea más frecuente en edades avanzadas (41).

C. Enfermedad tubulointersticial crónica

La enfermedad tubulointersticial crónica más frecuente es la enfermedad renal poliquística (Figura 7). Otras causas incluyen: nefropatía por reflujo, síndrome de Sjögren, sarcoidosis y mieloma.

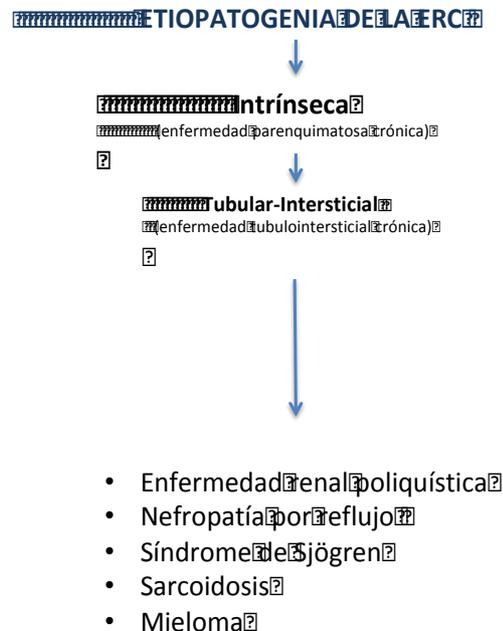


Figura 7. Etiopatogenia de la enfermedad tubulointersticial crónica

La *poliquistosis renal* autosómica dominante (PQRAD) es la causa genética más común de ERC. En el sistema de clasificación de la Clínica Mayo (edad, altura y volumen total renal) las clases 1C, 1D y 1E se definen como de alto riesgo de progresión a ERCT (42). La mayoría de personas con PQRAD eventualmente requieren terapia de reemplazo renal.

La *nefropatía por reflujo* se asocia a infecciones urinarias recurrentes con reducción del parénquima renal por la cicatrización secundaria. Esto puede conducir a ERCT en individuos con afectación bilateral severa (43).

La enfermedad renal en el *síndrome de Sjögren* se caracteriza por nefritis intersticial crónica, y está marcada clínicamente por anomalías en la función tubular (acidosis tubular renal distal, diabetes insípida nefrogénica e hipopotasemia). Es poco frecuente la ERCA (44).

En la *sarcoidosis* la hipercalcemia y la hipercalciuria, resultado de la hiperabsorción del calcio ingerido debido a una mayor producción de calcitriol por las células mononucleares activadas, son a menudo responsables de la enfermedad renal clínicamente significativa:

nefrolitiasis, nefrocalcinosis y nefritis intersticial aguda. La enfermedad glomerular, la uropatía obstructiva y la ERCT también pueden ocurrir pero son poco frecuentes (45).

En algunas enfermedades hematológicas, como la gammapatía monoclonal de significado renal o el *mieloma*, la enfermedad renal es una de las complicaciones más comunes, y resulta de la sobreproducción y filtración de cadenas ligeras que conduce a la obstrucción y lesión tubular. En la gammapatía monoclonal de significado renal, aunque se considera una condición hematológica no maligna o premaligna, los pacientes con frecuencia desarrollan enfermedad renal progresiva y ERCT (46). En el mieloma múltiple los túbulos proximales son los más afectados debido a la reabsorción y posterior acumulación de cadenas ligeras filtradas en las células tubulares proximales (47). El riñón es un órgano diana importante en el mieloma puesto que casi la mitad de los pacientes desarrollan insuficiencia renal. La nefropatía por cilindros, la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina y la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal son las enfermedades renales más comunes. También se ha encontrado infiltración renal de mieloma (48).

D. Enfermedad vascular crónica

La ERC vascular por excelencia es la nefroangioesclerosis hipertensiva asociada a hipertensión crónica (*Figura 8*), que inicialmente involucra los vasos sanguíneos sistémicos pero en última instancia produce daño glomerular y túbulo-intersticial. Los factores de riesgo de nefroangioesclerosis incluyen: raza negra, hipertensión severa y ERC subyacente, especialmente la enfermedad renal diabética. Como el riñón es un órgano muy vascularizado su afectación suele ser el reflejo del árbol vascular sistémico, siendo frecuente que coexistan la lesión renal y la de otros órganos como el corazón. En la ERC por nefroangioesclerosis la proteinuria suele ser inferior a 1g/día y el sedimento urinario es anodino, lo que favorece que la tasa de progresión de la ERC sea generalmente lenta (49).

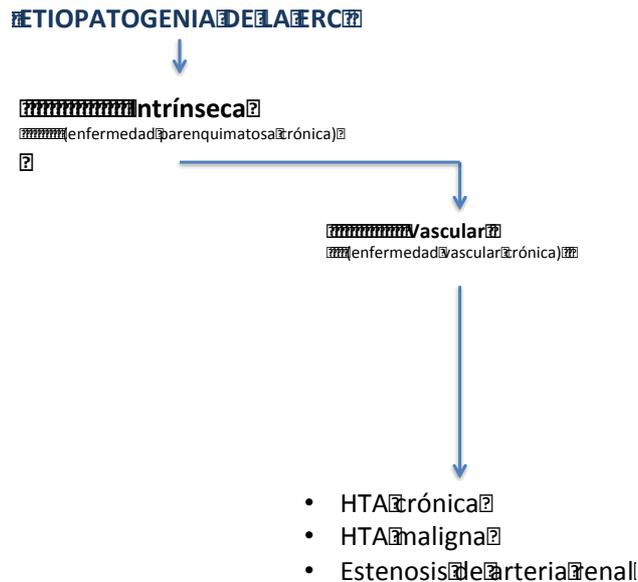


Figura 8. Etiopatogenia de la enfermedad vascular crónica

Las enfermedades vasculares de origen puramente renal, como la estenosis de la arteria renal por aterosclerosis o displasia fibromuscular, pueden causar nefropatía isquémica tras meses o años, caracterizada por glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial. Estos pacientes, a diferencia de la nefroangioesclerosis, son más propensos a tener hipertensión severa o refractaria, o un deterioro relativamente rápido de la función renal debido a una oclusión más completa de una o ambas arterias renales (50).

E. Enfermedad obstructiva crónica

La enfermedad obstructiva crónica (Figura 9) puede deberse a una patología prostática como la hiperplasia benigna de próstata (HBP) o a un tumor, generalmente maligno, abdominal/pélvico con efecto masa a nivel de la vía urinaria. Si no se trata, la nefropatía obstructiva predispone a infecciones urinarias y conduce a fibrosis tubulointersticial irreversible. El pronóstico renal después del alivio de la uropatía obstructiva depende de la gravedad y de la duración de la obstrucción. Es más común entre hombres, particularmente a medida que envejecen, debido al agrandamiento prostático. También se trata de una causa importante de insuficiencia renal en pacientes con cáncer (51).

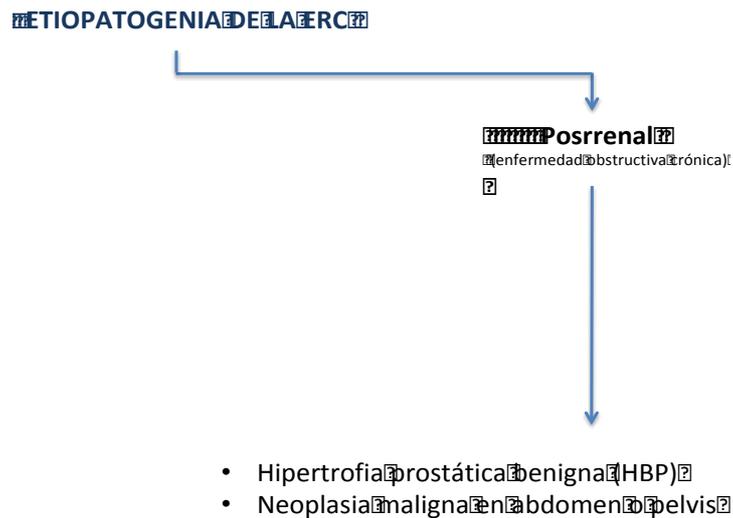


Figura 9. Etiopatogenia de la enfermedad obstructiva crónica

Para concluir, es importante señalar que es frecuente el desarrollo de ERC por la suma de varias causas en un mismo paciente. Todas estas etiologías tienen representación entre las causas de ERC G4-G5 de los pacientes de nuestro estudio.

3.2. Progresión de la ERC

Se puede considerar que la ERC tiene tres fases. Primero existe una lesión por una causa específica y una respuesta aguda a esa lesión. En la segunda fase la reparación mal dirigida genera fibrosis y disfunción. Esta segunda fase, aunque la fibrosis es un evento patológico y destructivo, es esencialmente un intento de reparación autolimitante para restringir la lesión. La tercera, y última etapa, es la pérdida progresiva relativamente constante de nefronas, que implica múltiples nuevas lesiones en cada nefrona o grupo de nefronas remanentes. Las causas que originan la ERC parecen diferentes de las que impulsan la progresión de la ERC puesto que las tasas de progresión de la ERC difieren dramáticamente entre pacientes con enfermedades primarias aparentemente idénticas (52). La tasa de progresión de la ERC varía según la enfermedad subyacente, la presencia o ausencia de afecciones comórbidas, el tratamiento, estado socioeconómico, genética, origen étnico y otros factores (53) (54) (55). De forma más específica, las características clínicas que predicen una disminución más rápida de la TFG son: mayor proteinuria, presión arterial más alta, baja masa nefronal, hiperglucemia, raza negra y niveles séricos bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL) y de transferrina. Otros factores son el tabaquismo y la obesidad (56) (57) (58).

Los factores de progresión de la ERC (Figura 10) se clasifican en *no modificables* (edad avanzada, sexo masculino, raza negra, genética, bajo peso al nacer y la condición de monorrenos), *potencialmente modificables* (factores de riesgo cardiovascular subsidiarios de detección precoz e intervención como la HTA, diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo..., así como eventos agudos de daño renal) y factores de progresión *inherentes a la ERC*.

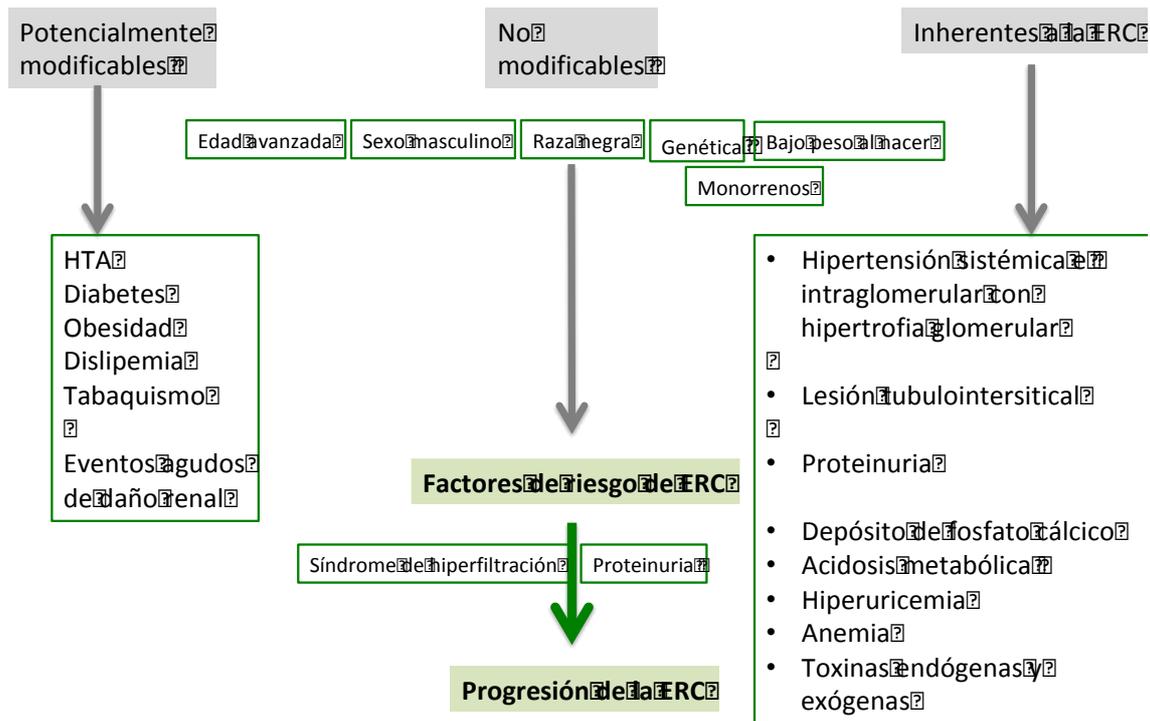


Figura 10. Factores de progresión de la ERC

Dentro de los factores de progresión de la ERC *no modificables*, profundizando en el sustrato genético, se puede afirmar que éste marca la evolución en pacientes con causas y factores de riesgo aparentemente idénticos. Los polimorfismos de un solo nucleótido son sustituciones de una base por otra que se producen con alta frecuencia en el genoma humano. Aunque la mayoría no tienen un resultado funcional, algunos podrían provocar cambios biológicos y desempeñar un papel en la susceptibilidad a la enfermedad. En comparación con algunas enfermedades raras causadas por mutaciones de un solo locus, se cree que el componente genético de las enfermedades poligénicas frecuentes, como la ERC, involucra muchas variantes genéticas. Debido a que un cambio de un nucleótido explica solo una pequeña proporción de la variación de un rasgo, se requieren múltiples variantes genéticas para dar cuenta del riesgo genético total que subyace en la progresión

individual de la ERC (59). A diferencia de los polimorfismos genéticos, las modificaciones epigenéticas (modificaciones de origen ambiental en la expresión de los genes) pueden ser dianas terapéuticas más accesibles. Sería de gran interés encontrar diferentes biomarcadores para detectar los polimorfismos progresores, y poder así intervenir sobre ellos con el fin de ralentizar la velocidad de progresión y realizar una planificación adecuada de la terapia de reemplazo renal en el caso de avance inexorable de la enfermedad. Por ejemplo, en el estudio *Cohorte de Insuficiencia Renal Crónica (CRIC)* que se estableció con el fin de identificar grupos de alto riesgo, los pacientes etiquetados como progresores rápidos tenían diferentes perfiles de metilación del ADN de varios genes (epigenética) implicados en la inflamación, el estrés oxidativo o la fibrosis (60).

Otro factor de progresión de la ERC *no modificable* es el bajo peso al nacer (tanto por prematuridad como por restricción del crecimiento intrauterino) e implica un mayor riesgo de disfunción renal durante la edad adulta. El bajo peso al nacer conlleva un número menor de nefronas y se asocia con un aumento de la presión arterial desde la infancia y con un mayor riesgo de ERC en la edad adulta (61).

Merecen mención especial los pacientes monorrenos, condición congénita o adquirida por nefrectomía (litiasis, tumores, donación renal...) o patología con afectación renal unilateral (estenosis de arteria renal, riñón atrófico...). La disminución de la masa nefronal global implica una disminución de la reserva funcional, es decir, el riñón remanente se ve sometido a un «sobreesfuerzo» al hacer frente a determinados estímulos (ej. sobreingesta proteica). Todo ello unido a posibles lesiones orgánicas subclínicas en dicho órgano, pueden suponer un factor de riesgo para la progresión hacia la ERC (62). Los trasplantados son un tipo especial de monorrenos, pues la función renal corre a cargo del injerto renal, habitualmente único, dado que los riñones nativos han dejado de ser funcionantes. Otro aspecto importante es definir el significado funcional a corto y a largo plazo de las nefrectomías para donación renal de vivo ya que, en base a resultados significativamente mejores con respecto a la donación de cadáver, ésta se está potenciando tanto en España como en el resto del mundo, y es esencial disponer de datos basados en la evidencia científica que permitan indicar la donación con ciertas garantías para el donante (63).

Dentro de los factores de progresión de la ERC *potencialmente modificables* es importante tener en cuenta los eventos agudos de daño renal. Éstos pueden ser de origen renal (ej. brotes de nefritis lúpica...) o de origen extrarrenal con repercusión renal (ej. insuficiencia cardíaca aguda). Se produce agudización de la función renal basal cuando hay un aumento de la concentración sérica de creatinina ≥ 0.3 mg/dL en 48 horas o un incremento \geq al 50% ($\times 1.5$) de su valor basal en un período de 7 días o una diuresis inferior a 0.5

mL/kg/h en 6 horas (64). La reparación desadaptativa de la IRA representa un ingrediente necesario pero no suficiente para promover la progresión. El mecanismo por el cual la IRA conduce a la ERC no está claro, pero se han propuesto varios mecanismos como pérdida de nefronas, inflamación, lesión endotelial con hipoxia y rarefacción vascular, así como cambios epigenéticos y detención del ciclo celular en las células epiteliales (19). Por ello, los pacientes que se recuperan de un episodio de IRA a veces no vuelven a su función renal basal (previa). Además la IRA predispone a nuevos deterioros de función renal, y el riesgo aumenta si se suman otros factores como cambios en la hidratación, infecciones sistémicas o disminución de la reserva miocárdica; incluso condiciones como las de los pacientes diabéticos en los que el tono miogénico arteriolar aferente suele estar disminuido, y con ello la perfusión renal (65). Una disminución irreversible de la función renal después de un evento agudo es más probable en pacientes mayores de 65 años y en aquellos con ERC preexistente y/o insuficiencia cardíaca. Por tanto, los eventos que generan episodios de IRA pueden propiciar la progresión más rápida a ERCT.

En cuanto a los eventos cardiovasculares los pacientes con ERC tienen un aumento sustancial del riesgo cardiovascular que puede explicarse por un aumento de los factores de riesgo tradicionales como hipertensión, diabetes y síndrome metabólico. La ERC por sí sola también es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. Entre los pacientes con ERC el riesgo de muerte debido a enfermedad cardiovascular es mucho mayor que el riesgo asociado al requerimiento eventual de diálisis (66). Además de la insuficiencia cardíaca aguda o de los eventos coronarios, un ejemplo ilustrador es la fibrilación auricular, la arritmia más frecuente correlacionada con la edad avanzada, y que actualmente se cree que es un factor de riesgo independiente para desarrollar ERCT en pacientes con ERC, sin embargo se necesita más evidencia para respaldar este resultado (67).

Además, existe un factor farmacológico que favorece el desarrollo de episodios de IRA. La patología cardiorenal suele ser tratada con medicaciones que afectan a la autorregulación renal como calcioantagonistas, que debilitan el tono miogénico arteriolar aferente, y diuréticos de asa que contribuyen a la depleción intravascular e intrarrenal. Los IECA/ARAII y los AINE también están implicados al inhibir mecanismos a nivel de la arteriola eferente y aferente respectivamente. Cuando los IECA/ARAII se usan en pacientes con ERC los efectos secundarios de la inhibición de la angiotensina incluyen una reducción leve a moderada de la TFG e hiperpotasemia, por lo que se precisa un manejo controlado de estos fármacos dado que tienen un efecto beneficioso nefroprotector pero pueden desencadenar eventos renales agudos (68). El consumo frecuente de AINE es un factor de nefrotoxicidad añadido sobre todo en pacientes con

patología reumática y lesión tubulointersticial (69). Otras drogas suelen tener un mecanismo de lesión tubulointersticial que también favorece los episodios de IRA, como la quimioterapia (platinos...) en enfermedades oncológicas, los antibióticos (aminoglicósidos) en determinadas patologías infecciosas y el litio en trastornos psiquiátricos (70) (71) (72). No se puede olvidar el uso de contrastes yodados para pruebas diagnósticas radiológicas, incluso en intervencionismo (radiología intervencionista, cateterismos...) (73).

Los factores de progresión inherentes a la ERC se detallan a continuación. En muchas ocasiones la enfermedad renal inicial está inactiva o curada pero los pacientes desarrollan ERC progresiva debido a mecanismos hemodinámicos y de otro tipo (74). La progresión de la ERC a ERCT debida a factores secundarios que no están relacionados con la enfermedad inicial incluyen a la misma lesión estructural renal (hipertensión sistémica e intraglomerular con hipertrofia glomerular, y lesión tubulointersticial con atrofia/obstrucción tubular) y las derivadas de la insuficiencia renal (proteinuria, depósito de fosfato cálcico, acidosis metabólica, hiperuricemia, anemia, toxinas endógenas y exógenas). La principal manifestación histológica de estas causas secundarias de daño renal es la glomerulosclerosis segmentaria y focal secundaria (75).

El riñón puede adaptarse al daño sufrido aumentando la TFG en las nefronas normales restantes, un proceso llamado hiperfiltración adaptativa. La hiperfiltración adaptativa, aunque inicialmente beneficiosa, parece provocar daños a largo plazo en los glomérulos de las nefronas restantes, como la hipertrofia glomerular, que se manifiestan mediante proteinuria e insuficiencia renal progresiva (76). Por otro lado, todas las formas de ERC están asociadas a una marcada lesión tubulointersticial, incluso si el proceso primario es una glomerulopatía. Aunque en la mayoría de los casos el evento primario es la lesión glomerular con daño tubulointersticial secundario, la evidencia acumulada sugiere que el locus central para la progresión de la ERC es el túbulo proximal renal. A medida que las células epiteliales tubulares lesionadas se desdiferencian en un intento de reparación, estimulan la inflamación y reclutan miofibroblastos. La enfermedad tubulointersticial causa atrofia y/u obstrucción tubular. Al mismo tiempo, la pérdida de tejido induce la hipertrofia de las nefronas remanentes. El aumento de la carga de trabajo en el transporte tubular excede la capacidad de las nefronas hipertrofiadas, lo que conduce al metabolismo anaeróbico, acidosis, hipoxia y la inducción de respuestas inflamatorias y fibrogénicas adicionales. El resultado es un círculo vicioso de lesiones, reparación mal dirigida, respuestas desadaptativas y más pérdida de nefronas (77). La rarefacción vascular de los capilares peritubulares se correlaciona con la gravedad de la fibrosis, y predice tanto el daño tubulointersticial como la disminución de la TFG y la progresión de la ERC. Además, el grado de enfermedad tubulointersticial es mejor predictor de la TFG y del

pronóstico renal a largo plazo que la gravedad del daño glomerular en casi todas las enfermedades glomerulares progresivas crónicas (78).

La proteinuria es el paso anormal de las proteínas plasmáticas hacia la orina y existen dos tipos, de origen glomerular y de origen tubular. La proteinuria glomerular puede ser selectiva (para proteínas de tamaño grande, predominantemente albúmina, también llamada albuminuria) o no selectiva (para proteínas de todo tipo de tamaño, incluidas las muy grandes). Su presencia se debe a una alteración en el proceso de filtración, bien por una alteración de las cargas eléctricas de la membrana basal glomerular, o bien por daño estructural. La proteinuria glomerular es el tipo predominante en la ERC secundaria a diabetes mellitus (DM), enfermedad glomerular o hipertensión arterial (HTA), causas mayoritarias de ERC en el adulto. La proteinuria glomerular no selectiva se asocia con mayor riesgo de deterioro de la función renal. En general, la proteinuria glomerular genera esclerosis a nivel del glómerulo y contribuye a propagar la lesión al túbulo promoviendo ciclos viciosos de degeneración epitelial tubular y cicatrización glomerular, más perjudicial aún en pacientes con número de nefronas críticamente bajo (*Figura 11*) (79). Por otra parte, la proteinuria únicamente tubular se debe a una alteración de los mecanismos de reabsorción y/o procesamiento tubular de proteínas de tamaño pequeño (β 2-microglobulina, α 1-microglobulina...). En la proteinuria tubular la estructura glomerular es normal, por lo que no se filtran proteínas grandes ni muy grandes. Este tipo de proteinuria denota la existencia de enfermedad tubulointersticial (80).



Figura 11. Mecanismos subyacentes de la lesión progresiva glomerular y tubulointersticial de las nefropatías proteinúricas

Extraída de (79)

Los mecanismos por los que la proteinuria (> 500 mg/día) contribuye a la progresión de la ERC incluyen toxicidad a nivel del mesangio glomerular y sobrecarga tubular e hiperplasia por compuestos filtrados como hierro-transferrina y ácidos grasos unidos a albúmina, así como por la generación de moléculas proinflamatorias (81). En la proteinuria la filtración del complejo hierro-transferrina y su disociación en la luz del túbulo conduce a la liberación de hierro libre que puede promover la lesión del mismo.

La combinación de una TFG baja más proteinuria se asocia con un riesgo significativamente mayor de ERC progresiva. La asociación entre estos parámetros y la incidencia de ERCT a 25 años de personas de mediana edad se vio en un estudio retrospectivo llamado *Estudio de Intervención de Factor de Riesgo Múltiple* (82). El tipo y la intensidad de la proteinuria se asocia con el riesgo de progresión de la ERC, siendo mayor en aquellas patologías con proteinuria glomerular, como la diabetes o enfermedades glomerulares, y menor en las enfermedades tubulointersticiales crónicas (83).

Otros posibles contribuyentes incluyen el depósito de fosfato de calcio y la acidosis metabólica con acumulación secundaria de amoníaco intersticial (84). A medida que disminuye el número de nefronas en funcionamiento, cada nefrona restante excreta más ácido en forma de amonio. La acumulación local de amoníaco puede causar daño

tubulointerstitial, de ahí que algunos estudios hayan confirmado que la administración oral de bicarbonato previene la progresión (85).

Continuando con la hiperuricemia, ésta se puede desarrollar en pacientes con ERC debido a la disminución de la excreción urinaria. La hiperuricemia contribuye a la progresión de la ERC al disminuir la perfusión mediante la estimulación de la proliferación de células del músculo liso vascular arteriolar aferente (86). Los datos más recientes sugieren una mayor tasa de progresión de la ERC entre los pacientes diabéticos con hiperuricemia (87) como expresión de mayor riesgo cardiovascular global, y su enlentecimiento mediante el tratamiento con alopurinol (88).

Un factor de riesgo importante para la progresión a ERCT es la anemia. En pacientes con ERC la combinación de anemia e hipertrofia ventricular izquierda se asocia con un deterioro renal más rápido (89).

Para finalizar, las toxinas endógenas y exógenas retenidas debido a ERC contribuyen a la progresión de la misma y a mayor riesgo cardiovascular (90).

3.3. Trayectoria de la progresión de la enfermedad renal crónica

En general, la tasa de progresión de la ERC (TFG de 60 a 15ml/min) a la ERCT (TFG<15ml/min) es aproximadamente la caída de la TFG de un 1.5% cada año (91) (Figura 12).

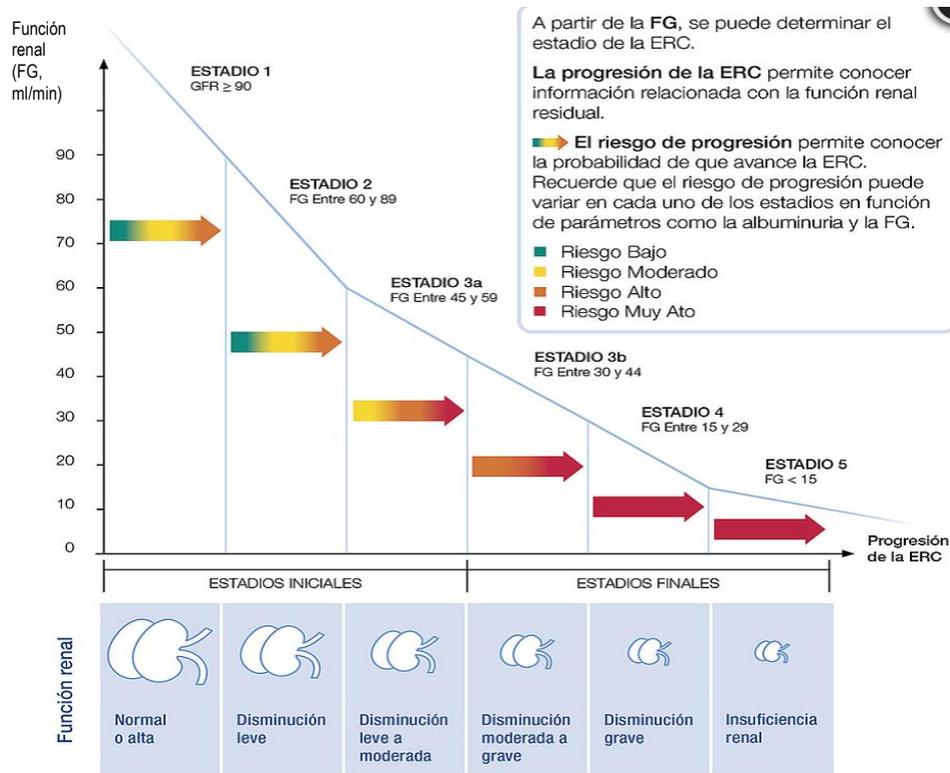


Figura 12. Riesgo de progresión de la ERC según el estadio

Extraída de (92)

Se ha utilizado el modelo de progresión lineal (disminución de la TFG un 1.5% cada año) para aconsejar a los pacientes sobre cuándo podrían alcanzar la ERCT y necesitar terapia de reemplazo renal. Sin embargo, la progresión de la ERC puede no ser lineal. Los datos más recientes sugieren que el patrón natural de progresión de ERC a ERCT sigue un curso impredecible y varía entre individuos. Algunos pacientes con ERC mantienen niveles estables de TFG durante varios años, lo que se conoce como «ERC estable», o incluso mejoran la TFG, llamada «ERC reversa». En contraste, otros pacientes con ERC pierden TFG con el tiempo, la denominada «ERC progresiva». La ERC progresiva se observa en la mayoría de los pacientes con ERC, mientras que la ERC reversa es poco frecuente. Estos hallazgos resaltan la posibilidad de que la progresión estable de la ERC pueda acelerarse y, por el contrario, proporcionan la esperanza de que la ERC no tenga que ser implacablemente progresiva. Aunque se sabe que la velocidad de progresión de la ERC está relacionada con el estadio de la misma y con el comienzo de la intervención

(93), dichos hallazgos deberían alentar a los investigadores a identificar factores asociados con periodos de no progresión y otras trayectorias deseables.

4. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y PROGRESIÓN

Uno de los abordajes para mejorar la ERC es diagnosticar el estadio con más exactitud y estimar la velocidad de progresión (4º abordaje. *Figura 13*).

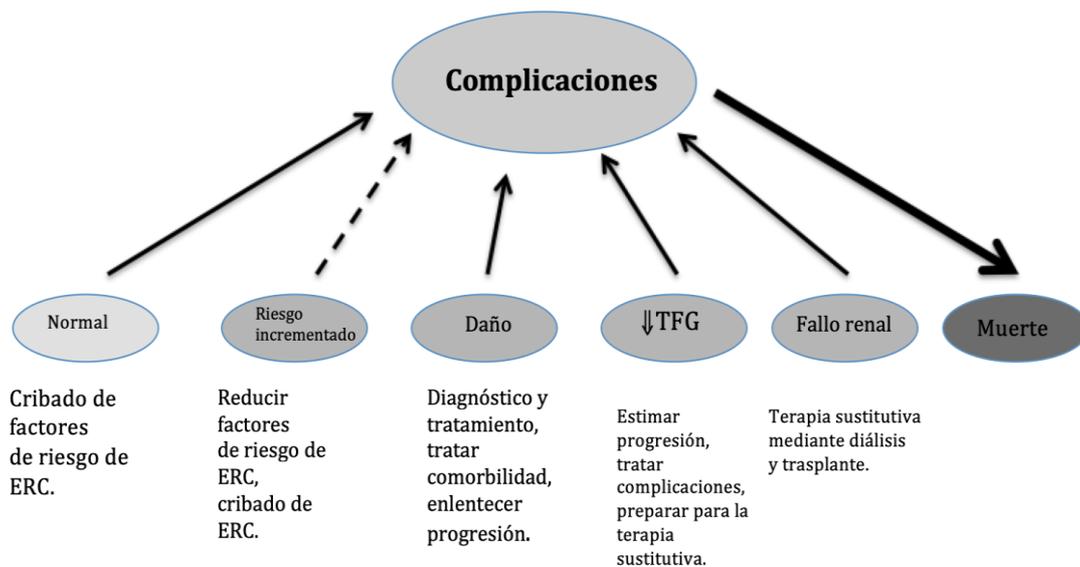


Figura 13. Modelo conceptual de ERC

Extraída de (1)

Aún es difícil definir y predecir la ERC progresiva, especialmente con un tiempo de seguimiento corto. Esto está relacionado con la falta de una definición consensuada de este concepto, y la falta de biomarcadores sensibles y específicos para la predicción temprana de la progresión de la ERC. El concepto de progresión de la ERC es engañosamente simple para un proceso clínico complejo, evidenciado por el gran número de definiciones en la literatura que han llevado a confusión y a diferencias en la interpretación de los estudios (*Tabla 4*). Un estudio reciente demuestra la importancia de utilizar definiciones idénticas de un mismo concepto para poder comparar con rigor datos de diferentes fuentes (94), esto es, contrastar estudios científicos y contribuir al conocimiento basado en la evidencia.

Tabla 4. Definiciones de progresión de la ERC en la literatura científica

	Descripción
Definición 1	Pérdida de TFG >5ml/min/1.73m ² /año.
Definición 2	Cambio de estadio de ERC (definidos por las guías KDIGO)
Definición 3	Reducción TFG ≥20%
Definición 4	Reducción TFG >30%
Definición 5	Definición KDIGO. Combinación de cambio de estadio de ERC y reducción TFG ≥25%.
Definición 6	Inicio de terapia renal sustitutiva o TFG<10ml/min/1.73m ² .

Adaptada de (94)

El manejo del paciente con ERC incluye el tratamiento de las causas reversibles de empeoramiento de la función renal, el retraso de la progresión de la ERC (incluido el manejo de la enfermedad cardiovascular), el tratamiento de las complicaciones, y la identificación y planificación adecuada del paciente que requerirá terapia renal sustitutiva (95). La identificación temprana permite que la diálisis se inicie en el momento óptimo, con un acceso funcional y, en determinados casos, favorece el reclutamiento y evaluación de miembros de la familia o allegados para trasplante de vivo antes de alcanzar la necesidad de diálisis. Además, la capacidad del individuo para aceptar psicológicamente el requerimiento de terapia renal sustitutiva de forma indefinida es mejor si ha transcurrido un tiempo adecuado entre el momento del reconocimiento de la ERCT y el inicio de la diálisis (96). Una vez que se determina que la terapia de reemplazo renal estará médicamente indicada de forma próxima, el nefrólogo debe plantear al paciente las diferentes opciones (ventajas y desventajas de la hemodiálisis, de la diálisis peritoneal y del trasplante renal de vivo/cadáver) y, en consenso, tomar una decisión acerca de cuál es la más indicada en su caso en particular (97). Se recomienda que todos los pacientes en estadio G4 (TFG <30 ml/min) sean educados en consulta de ERCA sobre las opciones anteriormente descritas. En el estadio G5 o terminal (TFG<15ml/min) comienzan a aparecer signos y síntomas relacionados con la uremia o la sobrecarga de volumen y el inicio de diálisis puede estar indicado si no se controlan mediante tratamiento médico, sobre todo en pacientes diabéticos y/o cardiopatas. Para ayudar a evitar posibles complicaciones de la uremia que amenacen la vida se debe considerar el inicio de diálisis en el paciente asintomático con aproximadamente una TFG de 8 a 10 ml/min (1).

Por tanto, desarrollar herramientas que ayuden a identificar a los pacientes con ERC progresiva rápida es importante para poder intervenir de forma más exhaustiva sobre su evolución y planificar el inicio de terapia renal sustitutiva en caso de que ésta sea inexorable. Es fundamental identificar a los pacientes que próximamente puedan requerir terapia de reemplazo renal ya que una preparación adecuada disminuye la morbimortalidad.

Tradicionalmente el diagnóstico de insuficiencia renal se ha realizado a través de la estimación de la TFG, que se calcula de forma indirecta mediante la excreción urinaria de biomarcadores plasmáticos, siendo la creatinina el más utilizado. Sin embargo, se ha visto que se trata de marcadores tardíos, de forma que cuando se eleva su concentración en plasma ya existe un daño que limita los resultados del tratamiento y el pronóstico. En los últimos años se está avanzando en la detección de nuevos biomarcadores de lesión renal que permitan:

1. Predecir y detectar precozmente el daño renal con el fin de prevenir y tratar de forma efectiva.
2. Establecer un diagnóstico diferencial entre las causas del daño para realizar un tratamiento más dirigido y, por tanto, más eficaz.
3. Determinar el pronóstico del daño renal (riesgo de progresión) para tomar las medidas oportunas.

A continuación se detallan los principales biomarcadores utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico de la ERC y su progresión:

4.1. Biomarcadores clásicos de daño renal

A. *Creatinina plasmática y estimación de la TFG*

La creatinina es un derivado aminoácido producto del metabolismo muscular. Se filtra libremente por el glomérulo y se excreta por la orina. Una pequeña parte se secreta por el túbulo renal y otra se elimina de forma extrarrenal por bacterias intestinales. Su producción diaria es prácticamente la misma que su eliminación por lo que su concentración en sangre se mantiene estable en condiciones fisiológicas. El valor normal de creatinina plasmática está aproximadamente entre 0.7 y 1.2 mg/dl. Los valores de creatinina en sangre no solo se ven influenciados por el grado de insuficiencia renal, sino también por la cuantía de masa muscular del individuo y el tipo de dieta (98).

El flujo sanguíneo renal corresponde al 20% del gasto cardiaco: 1200ml/min, del cual 660ml/min son flujo plasmático renal. A su vez, la TFG es el 20% del flujo plasmático renal: 132ml/min, un volumen total de 190 litros/24h. Tras las funciones renales de reabsorción y secreción, la excreción final diaria en forma de diuresis suele ser el 1% de la TFG (99) (*Figura 14*).

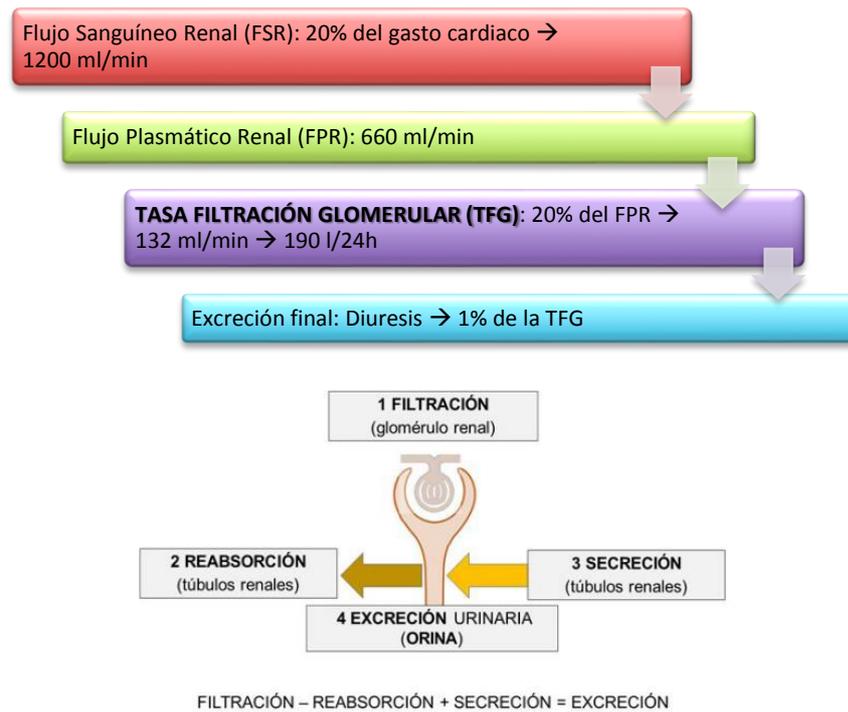


Figura 14. Valoración de la tasa de la TFG

FSR: flujo sanguíneo renal. FPR: flujo plasmático renal. TFG: tasa de filtración glomerular

Los métodos directos de medida de la TFG mediante sustancias exógenas administradas por vía intravenosa son la técnica de elección, sin embargo, debido a su complejidad y coste, sólo se utilizan en estudios de investigación y son inviables en la práctica asistencial. Ejemplo de ello es el aclaramiento de inulina, un polisacárido que se filtra por el glomérulo pero no tiene componente de secreción tubular, como sí ocurre con la creatinina, por lo que su medición es más exacta. Otro ejemplo son los radioisótopos: iohexol, ^{99m}Tc DTPA (*ácido dietilentriammina-pentaacético marcado con $^{99}\text{tecnecio metaestable}$*) y ^{51}Cr -EDTA (*ácido etilendiaminotetracético marcado con $^{51}\text{cromo}$*) (99). Clásicamente, en la actividad asistencial, se ha utilizado el aclaramiento de creatinina para estimar de forma indirecta la TFG. El aclaramiento de creatinina se define como el volumen de plasma liberado de dicha sustancia a su paso por el riñón en la unidad de tiempo. Al tratarse de una sustancia endógena no es necesaria su infusión, basta con una extracción de sangre y recogida de orina de 24h (si tenemos valores de flujo en periodos más cortos la estimación implica un error mucho mayor) para estimar la TFG mediante la fórmula del aclaramiento de creatinina (Figura 15).

$$\text{CCr (ml/min)} = \text{UCr (mg/dl)} \times \text{FU (ml/min)} / \text{PCr (mg/dl)}$$

Figura 15. Fórmula del aclaramiento de creatinina

UCr: creatinina en orina; PCr: creatinina en plasma; FU: flujo urinario

El valor normal de la TFG es aproximadamente 130mL/min/1,73m² en el varón y 120mL/min/1,73m² en la mujer. Sin embargo, como la creatinina no solo se filtra por el glomérulo sino que también se secreta mínimamente por el túbulo, e incluso se elimina de forma extrarrenal por bacterias intestinales, podemos calcular una TFG aproximada. Además, los niveles de creatinina en sangre van a estar influenciados por la masa muscular y la dieta (variaciones según edad, sexo, raza...), lo que también implica inexactitud. P. ej. creatinina plasmática reducida en ancianos, desnutridos y mujeres (TFG sobrestimada); creatinina plasmática aumentada en culturistas (TFG infraestimada). Otro inconveniente de la creatinina es que tiene relación hiperbólica con la TFG, es decir, se necesitan descensos del 50% de la TFG para que la creatinina en plasma se eleve por encima del intervalo de referencia. Por tanto, es necesaria una reducción importante de la masa renal funcional para que su concentración aumente en sangre. Además, para la estimación de la TFG se necesita recoger orina de un día entero, lo cual es engorroso, los pacientes de edad avanzada suelen encontrar dificultades para hacerlo adecuadamente y en situaciones de urgencia o anuria no es posible (99).

Un método alternativo para estimar la TFG es aplicar el dato de creatinina plasmática en fórmulas matemáticas estandarizadas. Estas fórmulas tienen en cuenta factores como edad, sexo, raza, peso... pero, aunque se aproximan bastante a la realidad, fueron ideadas para situaciones alejadas de la práctica clínica habitual. No suelen estar validadas en edades extremas de la vida, malnutrición, monorrenos, hepatopatopatías, gestantes... y son poco fiables cuando existe inestabilidad de la función renal en situaciones agudas, por lo que en estos casos se debe utilizar el aclaramiento de creatinina estimado mediante orina de 24h. Las fórmulas matemáticas más utilizadas son la de *Cockcroft-Gault*, el conjunto de ecuaciones derivadas del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Estas fórmulas tienen la ventaja de que evitan la recogida de orina de 24h y se pueden utilizar de forma inmediata en aquellas situaciones de urgencia en las que se precisa una estimación rápida de la TF (101). Las guías de práctica clínica *KDIGO* 2012 recomiendan la fórmula CKD-EPI (*Figura 16*) para la estimación de la TFG.

Mujeres

creatinina ≤ 0,7 mg/dL FGe = 144 × (*creatinina*/0,7)^{-0,329} × (0,993)^{edad} (× 1,159 si raza negra)

creatinina > 0,7 mg/dL FGe = 144 × (*creatinina*/0,7)^{-1,209} × (0,993)^{edad} (× 1,159 si raza negra)

Hombres

creatinina ≤ 0,9 mg/dL FGe = 141 × (*creatinina*/0,9)^{-0,411} × (0,993)^{edad} (× 1,159 si raza negra)

creatinina > 0,9 mg/dL FGe = 141 × (*creatinina*/0,9)^{-1,209} × (0,993)^{edad} (× 1,159 si raza negra)

Figura 16. Fórmula CKD-EPI

FGe: filtrado glomerular estimado

En términos generales, la evidencia científica actual indica que en la ERC el cálculo del aclaramiento de creatinina mediante orina de 24h no proporciona una mejor estimación de la TFG que el calculado a partir de ecuaciones. El uso del aclaramiento de creatinina en la ERC proporciona una clasificación diferente a la estimación de la TFG mediante una ecuación de predicción. Además, el aclaramiento de creatinina es poco fiable cuando es necesario identificar sujetos con ERC en los que disminuye la TFG $5\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{año}$ (102).

Por otro lado, la ERC puede seguir una trayectoria lineal con una pendiente ascendente de valores de creatinina sérica que indica una disminución progresiva de la función renal; sin embargo, a veces la creatinina se incrementa con una pendiente similar pero presenta picos de subida y bajada, es decir, trayectorias no lineales «en dientes de sierra» debido a episodios de IRA sobreañadidos en el tiempo (ingresos, cirugías, nefrotóxicos...). En este último caso el nefrólogo encuentra dificultades para determinar el estadio de la ERC y, por tanto, problemas para un manejo adecuado.

Palant y cols. (103) propusieron la *no linealidad de la creatinina sérica*, habitualmente conocida como variabilidad, como predictor de la progresión de la ERC hacia estadios avanzados. Observaron que la desviación estándar y el coeficiente de variación, empleados clásicamente para calcular la variabilidad de la creatinina sérica, interpretaban como «baja variabilidad de la creatinina» a aquella ERC con trayectoria no lineal y altamente variable «en dientes de sierra» en la que los niveles pico compensaban a los niveles valle. Por este motivo, propusieron un nuevo método más fiable para analizar la variabilidad de la creatinina. Estudiaron la *no linealidad de la creatinina sérica* en una población de 242.590 veteranos de guerra estadounidenses ingresados por cualquier motivo entre Octubre de 1999 y Diciembre de 2015, con al menos 4 medidas de creatinina durante un intervalo de tiempo de 6 meses. Incluyeron pacientes sin y con ERC en diferentes estadios, y observaron que los pacientes en los dos cuartiles superiores de la no linealidad de la creatinina progresaban más rápido hacia el estadio G4 que los que estaban en los dos cuartiles inferiores. A mayor no linealidad de la creatinina, progresión más rápida de la ERC.

Definieron la pendiente de la creatinina de cada paciente utilizando una línea de regresión de la creatinina sérica pico mensual. La pendiente de esta línea medía la tasa de progresión de la ERC, cuanto más positiva más rápida era la progresión. La varianza de la creatinina sérica la calcularon utilizando los «residuos» de esta línea, es decir, la distancia de los puntos desde la línea. Los pacientes cuyos valores mensuales máximos de creatinina sérica estaban muy cerca de su línea de regresión tenían baja no linealidad, mientras que

aquellos cuyos valores estaban ampliamente dispersos alrededor de su línea tenían alta no linealidad (*Figura 17*).

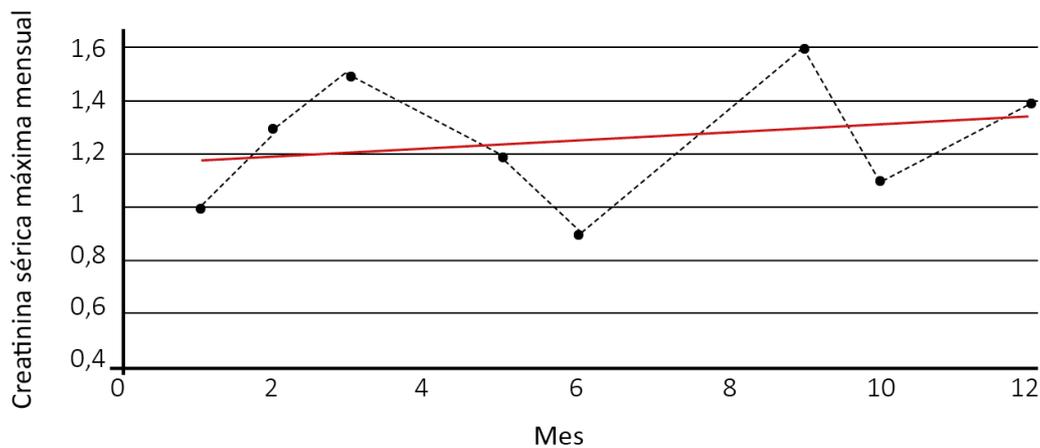


Figura 17. Línea de regresión de la creatinina sérica pico mensual y la varianza (alta o baja no linealidad de la creatinina sérica)

Palant y cols. (103) encontraron una correlación estadísticamente significativa entre mayor pendiente de la línea de regresión, alta no linealidad de la creatinina sérica y progresión de la ERC-mortalidad. Sugirieron la no linealidad de la creatinina sérica como un nuevo biomarcador precoz de ERC, similar a la tradicional microalbuminuria. También observaron que la alta no linealidad de la creatinina sérica estaba significativamente asociada con enfermedades en las que existía una autorregulación renal defectuosa como la enfermedad coronaria isquémica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus e IRA, que a menudo coexistían en pacientes con ERC y que podían provocar fluctuaciones de una TFG basal ya deteriorada (103) (104).

Este método podría potenciar la utilidad de la creatinina sérica como biomarcador tradicional, y ser aplicado en la práctica clínica diaria en las consultas de ERCA.

B. Urea plasmática

La urea se produce en el hígado y es el residuo final del metabolismo de las proteínas de la dieta. Se filtra libremente por el glomérulo y se reabsorbe pasivamente a nivel del túbulo proximal y distal de la nefrona. Existe el inconveniente de que la urea solo aumenta en sangre cuando ha disminuido el 50% de la función renal y, debido al componente de reabsorción tubular, el aclaramiento urinario de urea tiene un valor limitado. Hay un aumento de la reabsorción tubular de urea cuando existe depleción de volumen con disminución de la perfusión renal. En un intento compensatorio, el riñón reabsorbe agua y urea por arrastre. Además, los valores de urea como indicador de función renal pueden verse falseados porque su producción es variable (ej. aumento de

urea en hemorragias digestivas por absorción intestinal, disminución de urea en situación de desnutrición o hepatopatías). La urea es el biomarcador más antiguo que existe para medir el funcionamiento renal; sin embargo, debido a los inconvenientes reflejados ha sido desplazada por la creatinina a pesar de las limitaciones de ésta (105).

En la actividad asistencial se emplean conjuntamente urea y creatinina como biomarcadores plasmáticos tradicionales. Su elevación suele ser proporcional salvo en determinadas situaciones clínicas, como tratamiento diurético intensivo o hemorragia digestiva, en los que existe mayor elevación de urea que de creatinina (106).

Además de los biomarcadores plasmáticos, en el estudio de la insuficiencia renal es de gran interés estudiar la orina mediante la cuantificación de proteinuria, el análisis bioquímico (glucosa, electrolitos), la observación al microscopio del sedimento urinario y el cultivo de la misma (107).

C. Proteinuria

Se habla de proteinuria cuando existe una concentración de proteínas en orina por encima de 20mg/dl en muestra aislada o mayor de 150mg/24h en orina de 24h. El cálculo de la proteinuria en muestra aislada es una aproximación rápida y, si resulta patológica de forma repetida, debe constatarse en orina de 24h. La albúmina es la proteína plasmática más abundante y tiene un peso molecular medio-bajo. La presencia de una pequeña cantidad de albúmina en orina constituye un indicador precoz de daño renal glomerular. En general, la proteinuria indica daño glomerular pero puede existir proteinuria tubular por déficit de reabsorción (sin albúmina, sólo a expensas de proteínas de bajo peso molecular), reflejo de una alteración tubulointersticial. También puede detectarse proteinuria cuando existe hematuria –macro o microscópica– debido a la presencia de hemoglobina en orina. El tipo de la proteinuria (selectiva o no selectiva para albúmina) y la cuantía nos orienta al diagnóstico de una patología u otra. La existencia de proteinuria o albuminuria es, junto con la estimación de la TFG, la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de ERC (1). Es muy importante la detección y monitorización de la proteinuria para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de la ERC (80) (108).

D. Glucosa y electrolitos en orina

El análisis de glucosa o electrolitos en orina también conduce al diagnóstico de determinadas patologías. La presencia de glucosuria, con glucosa plasmática normal, refleja daño tubular por imposibilidad de su reabsorción (109). Por otro lado, la excreción fraccional de sodio (FeNa) es la cantidad de sodio que se elimina por orina comparada

con la cantidad filtrada y reabsorbida por el riñón. Se obtiene mediante un cálculo basado en las concentraciones de sodio y creatinina en sangre y orina (*Figura 18*).

$$FeNa = \frac{Na_u \times Cr_p}{Cr_u \times Na_p}$$

Figura 18. Excreción fraccional de sodio

Un valor de FeNa <1% indica insuficiencia renal prerrenal o funcional, es decir, aquella ocasionada por disminución de la perfusión renal y reversible tras repleción de volumen. Manifiesta un aumento de reabsorción de sodio urinario, junto con agua, en un intento de compensación renal. Por el contrario, un valor de FeNa >1% indica insuficiencia renal establecida, aguda (potencialmente recuperable) o crónica (irreversible). Sin embargo, existen múltiples factores como el consumo de diuréticos que pueden hacer que el cálculo no sea valorable (110).

E. Sedimento urinario

La observación al microscopio del sedimento urinario también aporta datos diagnósticos de interés. Se pueden ver células (hematíes, leucocitos), cilindros, cristales y bacterias.

Existe *microhematuria* cuando se observan al microscopio óptico más de 3 hematíes por campo, indetectables al ojo humano. Es frecuente que los hematíes sean dismórficos porque se dañan a su paso por la nefrona alterada. Habitualmente se asocian cilindros hemáticos (moldes de los túbulos renales debido a sangrado glomerular). La microhematuria suele indicar daño glomerular. Estos datos sirven para diferenciarla de la hematuria macroscópica, detectable a simple vista como orina roja brillante, e indicativa de patología urológica a nivel de la vía urinaria. A veces la hematuria de origen glomerular da lugar a orina parduzca pero es menos frecuente (111).

La *leucocituria* o piuria se define por la presencia de más de 3 leucocitos por campo al microscopio óptico. Puede ser indicativo de componente inflamatorio-infeccioso renal (glomerulonefritis, nefropatías tubulointersticiales, rechazo del injerto renal...) (112).

Los *cilindros* están formados por una matriz de proteína de Tamm-Horsfall, producida exclusivamente por el túbulo renal, sobre la que se añaden proteínas derivadas del daño glomerular. Son de procedencia exclusivamente parenquimatosa renal al tratarse de moldes de origen tubular. La presencia de cilindros hialino-granulosos, céreos, grasos, hemáticos o leucocitarios son patológicos puesto que reflejan alteraciones parenquimatosas renales (113).

Descartar infección de orina mediante urocultivo es muy importante porque ésta puede falsear los hallazgos anteriormente descritos, como la proteinuria o hematuria. En presencia de infección urinaria el análisis de orina y el sedimento no son valorables para diagnóstico de daño renal. En general, la cuantía de la proteinuria secundaria a infección no suele ser superior a 1g/día.

4.2. Nuevos biomarcadores urinarios

Un biomarcador es aquella molécula cuya concentración aporta información acerca del estado de salud o enfermedad, desde el punto de vista diagnóstico o pronóstico. Un nuevo biomarcador es útil cuando aporta información no reportada por los marcadores habituales.

Los últimos años han sido testigos del desarrollo y la integración sin precedentes de la proteómica, metabolómica, transcriptómica, genómica y epigenética, así como de un creciente interés en nuevos biomarcadores y paneles de biomarcadores específicos de enfermedades renales. El avance tecnológico ha permitido realizar análisis masivos de proteínas (proteómica) o de metabolitos (metabolómica) tanto en sangre como en orina. El desarrollo de ERC implica la separación de los podocitos de la membrana basal glomerular y su pérdida con la orina, por lo tanto, la determinación de la presencia de algunas proteínas estructurales relacionadas con la barrera glomerular puede ser útil en el diagnóstico de estas enfermedades (114). La transcriptómica (análisis simultáneo de miles de ARN mensajeros de tejido renal) ha conseguido detectar variantes en la expresión de ciertos genes cuyos productos proteicos han sido encontrados con éxito en sangre y orina,

(115).

La mayoría de los estudios de biomarcadores se han realizado en orina, puesto que la elevación de un biomarcador en sangre puede venir derivada de la disminución coincidente de la TFG o de su liberación masiva al torrente circulatorio. En el primero de los casos estaríamos hablando de un marcador de disfunción renal más que de lesión renal, como la creatinina, y no nos aportaría información adicional. En el segundo caso podría artefactarse por la producción de dicho biomarcador en otras patologías no renales y debido al componente dilucional sanguíneo. Además, la orina es relativamente estable, probablemente debido al almacenamiento en vejiga, mientras que la recolección de sangre está asociada con la generación de productos de degradación proteolítica. Algunos de los inconvenientes de la orina son, como ya se indicó, que no esté disponible en situación de anuria, o que esté contaminada en pacientes con infección de orina o

portadores de sonda urinaria. Un problema añadido es la gran variabilidad de la concentración urinaria, que se ha intentado contrarrestar normalizando frente a creatinina en orina (116).

Hay biomarcadores que pueden elevarse tanto en IRA como en ERC. Dado que la ERC es el principal factor de riesgo de desarrollar IRA (o ERC agudizada), se deben establecer unos valores de corte para cada biomarcador ajustados a la función renal basal. También puede que existan diferentes valores de corte para cada biomarcador dependiendo del uso que se le vaya a dar (p. ej. detección precoz de agudizaciones, estimación del riesgo de progresión con necesidad de diálisis), o del momento de su determinación con respecto al evento que produjo esa agudización (p. ej. el punto de corte podría ser diferente a las 2 horas que a las 12 horas del daño renal). Otro aspecto muy importante es el contexto en el que va a ser usado un biomarcador, es decir, la población diana en la que va a ser aplicado para resolver un problema clínico. En nuestro caso, pacientes con ERCA con el fin de detectar agudizaciones y a los pacientes progresores rápidos. Un inconveniente añadido es que los problemas clínicos suelen ocurrir en contextos confusos. Este último aspecto hace referencia a que en ocasiones se desconoce la función renal basal del paciente debido a que no consta en el historial previo, bien porque no se somete a revisiones médicas o lo hace en otro centro; y, a veces, a pesar de la anamnesis, no se logra saber con precisión las causas o factores precipitantes y/o el tiempo de evolución del fracaso renal (117).

El biomarcador adecuado para el seguimiento de la ERC deber tener una variabilidad biológica estrecha para mejorar la evaluación de los cambios longitudinales, sin estar influenciado por la edad, el estado nutricional o los problemas de salud concurrentes. Debe validarse mediante estudios prospectivos multicéntricos para identificar puntos de corte para la predicción de la progresión de la ERC y de los eventos adversos. Así mismo, requiere estudios para determinar si continúa prediciendo la progresión de la ERC longitudinalmente, además de simplemente asociarse con los niveles basales de TFG que se correlacionan con la progresión. También tiene que facilitar mediciones no invasivas (preferiblemente orina), rápidas y reproducibles. Además, es preciso que sea sensible y específico, esto es, que se correlacione bien con la patología del tejido renal y con la progresión de la enfermedad renal (118).

Disponer de un panel de biomarcadores, es decir, detectar varios biomarcadores simultáneamente podría ser de utilidad clínica para obtener información adicional, y para hacer frente a la variabilidad ambiental de las situaciones clínicas y de la genética humana (119). Es probable que un panel de biomarcadores de ERC proporcione más información que cualquier marcador individualmente. Tal panel es preciso que sea específico para el

contexto, basado en consideraciones fisiopatológicas. Pueden surgir paneles distintos para la predicción de la ERC debido a la etiología, como p.ej para la nefropatía diabética y para una glomerulonefritis primaria, en lugar de reflejar la principal característica patológica subyacente que es la inflamación y la fibrosis tubulointersticial (93).

Los biomarcadores en orina candidatos a predecir la tasa de progresión de la ERC G4-G5 de los pacientes de nuestro estudio son:

a) Biomarcador 1

Algunos autores proponen a esta proteína como nuevo biomarcador con capacidad para detectar y cuantificar prospectivamente el riesgo de IRA. Se realizó un estudio en ratas en el que se observó que la administración de una dosis subnefrotóxica de gentamicina las sensibilizaba para desarrollar IRA cuando se exponían a un segundo fármaco nefrotóxico, también administrado a dosis subnefrotóxicas, y que de otra manera era inofensivo para los animales no sensibilizados. Se vio que la expresión tisular renal de biomarcador 1 no se modificaba, y que el origen del aumento urinario de biomarcador 1 no era renal sino sanguíneo. Biomarcador 1 debido a su bajo peso molecular cruzaba la barrera de filtración glomerular y, por tanto, el origen del aumento de biomarcador 1 en la orina era un manejo tubular defectuoso como consecuencia de la nefrotoxicidad de la gentamicina (121).

b) Biomarcador 2

Se ha visto que biomarcador 2 puede discriminar precozmente el diagnóstico de IRA puesto que se eleva antes que la creatinina sérica, y predice la necesidad de diálisis y la mortalidad hospitalaria (123). Otros estudios proponen a biomarcador 2 en orina como marcador de daño tubulointersticial en la ERC, ya que éste aumenta significativa y

gradualmente junto con la progresión de la lesión intersticial. En cuanto a la glomeruloesclerosis focal en la ERC, indican que la población subsidiaria de tratamiento intensivo suele tener un flujo sanguíneo peritubular más bajo, hipoxia secundaria y presencia de fibrosis intersticial, todo lo cual puede medirse mediante biomarcador 2 urinario (124). También se ha visto que biomarcador 2 en orina puede predecir la gravedad de la nefropatía diabética (125).

c) Lipocalina 2 o NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NGAL es una proteína de la familia de las lipocalinas, implicadas en múltiples funciones fisiológicas. La producen los neutrófilos y también las células epiteliales, incluidas las del túbulo renal. Se sobreexpresa intensa y rápidamente en situación de hipoxia en cultivos de células epiteliales tubulares y en modelos experimentales de insuficiencia renal en respuesta a daños tubulointersticiales que frecuentemente ocurren en el curso de la progresión de la ERC (126). Tiene función protectora por su efecto antiapoptótico y también promueve la recuperación renal al aumentar la proliferación celular necesaria para la repoblación del epitelio tubular desnudo. NGAL media el efecto mitogénico de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que da como resultado una proliferación celular mejorada y citogénesis pero también conlleva daño renal y progresión de la ERC (127).

El hecho de que exista producción en células circulantes implica que elevaciones en sangre de esta proteína puedan deberse a patología inflamatoria o neoplasia, y no solo a lesión renal. Por lo tanto, este marcador tiene gran sensibilidad pero poca especificidad y, debido a este motivo, los estudios se están centrando en el análisis de sus concentraciones urinarias. En la insuficiencia renal hay un aumento de producción de NGAL tanto renal como no renal. NGAL en orina suele ser de producción exclusivamente renal pero hay que reseñar que elevaciones de NGAL en sangre pueden conllevar elevaciones de NGAL en orina. En este sentido, se están llevando a cabo estudios para diferenciar NGAL monomérica, producida por las células epiteliales del túbulo renal, y NGAL dimérica, producida por los neutrófilos en la insuficiencia renal (128).

Se ha demostrado que NGAL en orina es un buen predictor de lesión renal antes de cambios detectables en la TFG, y existe evidencia que demuestra que puede ser útil en la detección precoz del riesgo de insuficiencia renal y en el diagnóstico precoz y pronóstico de la misma, proporcionando así información adicional a los biomarcadores tradicionales. El nivel de expresión en orina de NGAL parece estar asociado con el grado de disfunción renal y puede ayudar a diferenciar a los pacientes que tienen mayor riesgo de deterioro rápido de la función renal. Dado que NGAL en orina aumenta tanto en la IRA como en

la ERC, deben establecerse puntos de corte ajustados a la función renal basal para su uso clínico. Se ha encontrado relación entre NGAL en orina y la duración y gravedad de la IRA, la necesidad de diálisis y la mortalidad (129) (130). También se ha demostrado que NGAL en orina tiene poder predictivo de la progresión de la ERC y refleja la gravedad de la enfermedad (117).

d) Biomarcador 3

Se ha demostrado que biomarcador 3 en orina es un buen predictor de daño renal antes de cambios detectables en la TFG (132). Aunque es un marcador más tardío que NGAL, los estudios también apoyan su empleo para la detección de riesgo, el diagnóstico precoz y pronóstico de daño renal. Al igual que NGAL, niveles urinarios elevados de biomarcador 3 están relacionados con la gravedad, la necesidad de diálisis y la mortalidad (130). Además, también se ha encontrado que el análisis de la expresión de biomarcador 3 a nivel del glomérulo puede ser útil en la identificación de lesión glomerular crónica (133). También se sugiere como biomarcador potencial de ERC debido a daño tubulointersticial (117).

En la *Figura 19* se ilustra el origen de los biomarcadores de lesión renal anteriormente descritos.

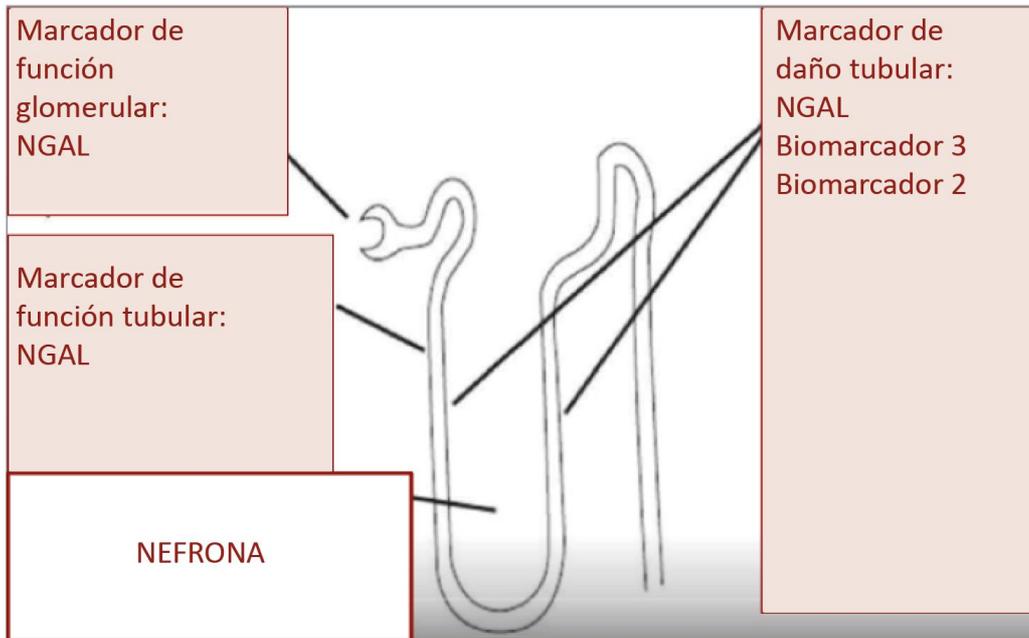


Figura 19. Origen de los biomarcadores de lesión renal

Adaptada de (134)

Por tanto, en este trabajo nos proponemos identificar biomarcadores para la detección de pacientes con ERC progresiva rápida, que nos ayuden en la toma de decisiones en la práctica asistencial. Planteamos obtener mayor rendimiento de la medición de creatinina sérica tradicional, estudiando la no linealidad de la misma mediante el método propuesto por Palant y cols. (103) y así, en combinación con algunos de los nuevos biomarcadores urinarios, lograr más información en cuanto a la evolución de la ERC del paciente, todo ello, minimizando la variabilidad y las limitaciones inherentes a la actividad clínica.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En los Servicios de Nefrología se valoran pacientes que presentan diferentes grados de ERCA. Algunos de estos pacientes se mantienen en el mismo estadio de ERC durante años y evolucionan lentamente hasta los siguientes, y otros progresan rápidamente y necesitan terapia renal sustitutiva en un corto periodo de tiempo.

Uno de los fines de la consulta de ERCA debe ser identificar a los pacientes con riesgo de progresión rápida, con el fin de ser más exhaustivos en su seguimiento e implementar medidas que frenen su evolución y, en caso de que lleguen a estadios finales que requieran diálisis, iniciar la terapia de forma planificada, disminuyendo así costes humanos y sanitarios. Se debe hacer hincapié en que el acceso al trasplante, la opción de elección, es limitada debido al mayor envejecimiento de la población que desarrolla ERCA en los países desarrollados.

Por tanto, uno de los mayores problemas para el nefrólogo en la fase del paciente que antecede a la diálisis es la subjetividad en la toma de decisiones debido a la variabilidad clínica interindividual. Por otra parte, ha habido intentos de inicio precoz o tardío de diálisis concluyendo que la anticipación en el comienzo dialítico no mejora el pronóstico vital a largo plazo. Actualmente no existe ninguna herramienta que de forma fiable estratifique a los pacientes según su pronóstico. En este trabajo proponemos un método objetivo que facilite la actividad asistencial en este sentido, lo que podría tener una gran repercusión económica para los sistemas sanitarios, socio-laboral y personal dada la trascendencia que el tratamiento sustitutivo tiene sobre las vidas de las personas.

1. HIPÓTESIS

El riesgo de progresión rápida de los pacientes con ERC en estadios G4 o G5 se puede predecir analizando la *no linealidad de la creatinina sérica* y la expresión urinaria de nuevos biomarcadores, así como mediante el análisis de variables de la historia clínica y de la analítica clásica de sangre y orina.

2. OBJETIVOS

Los objetivos son los siguientes:

1. Analizar si variables de la historia clínica y de la analítica clásica de sangre y orina predicen la progresión rápida de la ERC en estadios G4 y G5 hacia fases terminales con necesidad de terapia renal sustitutiva.
2. Determinar si la *no linealidad de la creatinina sérica (SCNL)* predice la progresión rápida de la ERC en estadios G4 y G5 hacia fases terminales con necesidad de terapia renal sustitutiva.

3. Analizar si la expresión urinaria de nuevos biomarcadores (NGAL, biomarcador 3, biomarcador 2, biomarcador 1) predice la progresión rápida de la ERC en estadios G4 y G5 hacia fases terminales con necesidad de terapia renal sustitutiva.
4. Diseñar un modelo predictivo conjunto para la detección precoz de los casos con ERC progresiva rápida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto de investigación se ha realizado en el *Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA)* y en el *Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca*, ambos pertenecientes al *IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca)*.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y descriptivo realizado en pacientes con ERC en estadios G4 y G5. El reclutamiento se inició el 1 de Septiembre de 2016 y concluyó el 31 de Octubre de 2018. Se recogieron y revisaron un total de 279 pacientes. Se incluyeron 214 pacientes, de los cuales se descartaron 65 (*Figura 20*).

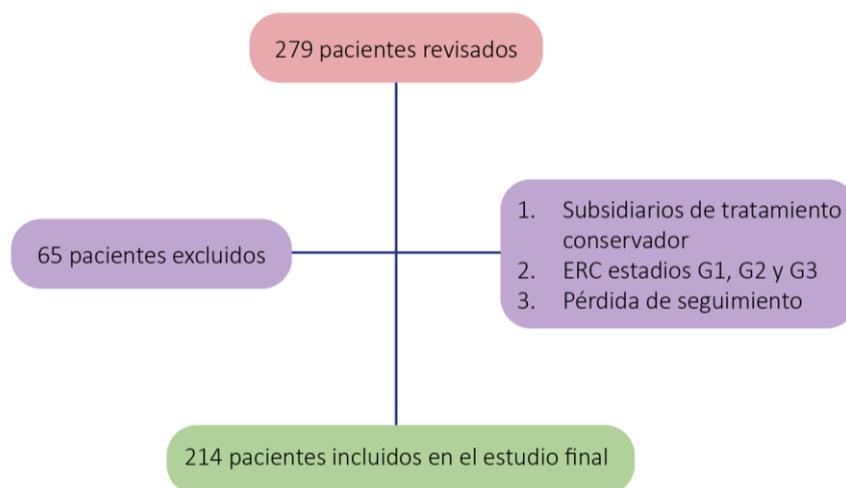


Figura 20. Participantes del estudio

El grado de representatividad estadística de la muestra es bueno. Este juicio se sustenta en que suponiendo una población con N elevado (>20.000), fijando el habitual grado de confianza (95%) y supuesta la máxima variabilidad ($P=Q=50\%$), el error máximo que se cometería es del $\pm 6.7\%$, aceptable y cercano a lo deseable ($< 5\%$).

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, diagnosticados de ERC estadio G4 (TFG 29-15ml/min) y estadio G5 (TFG <15 ml/min) de los que se disponían datos de creatinina plasmática de 1 a 2 años previos, y con capacidad para recoger muestras de orina. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado (*Anexo 4*) que se depositó en el Biobanco de muestras del CAUSA, previa aprobación del Comité Ético del hospital.

En nuestro estudio se define como «progresor rápido» a aquel paciente con ERC en estadio G4 o G5 que sufre una pérdida de TFG de al menos 5ml/min/año (en torno al 20% por año), y «progresor lento» a aquel cuya TFG se mantiene estable en el tiempo en torno a 3 años.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES

Se descartaron los pacientes con los que se acordó tratamiento conservador por edad o comorbilidad asociada, aquellos con ERC en estadios G1, G2 y G3, y aquellos que interrumpieron el seguimiento.

4. REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS, Y RECOGIDA DE MUESTRAS DE ORINA

Se diseñó una base de datos para la inclusión de las variables de estudio procedentes tanto de las historias clínicas como de las analíticas de sangre y orina.

4.1. Revisión de historias clínicas y analíticas

Se localizaron las historias clínicas de pacientes diagnosticados de ERC estadio G4 y G5 en seguimiento en la consulta de ERCA del Servicio de Nefrología del CAUSA, y se accedió a través del programa informático JIMENA IV a las determinaciones analíticas periódicas realizadas por el Servicio de Análisis Clínicos del mismo complejo asistencial e indicadas por el nefrólogo. Las variables se recogieron en el momento del reclutamiento del paciente en el estudio, y de forma retrospectiva y prospectiva según se indica específicamente en algunas de ellas:

- Sexo
- Edad
- Estadio de la ERC
- Etiología de la ERC
- Factores de riesgo de ERC: mal control de presión arterial, de diabetes mellitus y/o de dislipemia, consumo de tóxicos, obesidad y la condición de monorroño.
- Número y tipo de eventos sufridos por los pacientes con ERC durante el periodo de estudio (sepsis, cirugías, hemorragias digestivas, episodios de insuficiencia cardiaca, infartos agudos de miocardio, ictus cerebrales y/o administración de contraste para pruebas diagnósticas o terapéuticas).

- Tratamiento farmacológico habitual.
- Creatinina sérica pico mensual y TFG de forma retrospectiva de 1 a 2 años previos a la inclusión de cada paciente en el estudio.
- Variables analíticas de los controles periódicos en consulta de ERCA (creatinina, TFG, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, fósforo, urato, transferrina y HDL en sangre, y proteinuria en orina de 24h) de forma prospectiva desde la inclusión de cada paciente en el estudio.

Todos los datos se trataron de forma confidencial y encriptados según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (última actualización 06/12/2018), y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (última actualización publicada el 02/06/2011).

4.2. Recogida, procesamiento y conservación de muestras de orina

Se recogieron 10 ml de orina (muestra aislada) de cada paciente en cada revisión periódica en consulta de ERCA. Estas muestras se procesaron y conservaron en el Biobanco del CAUSA para su posterior análisis en el Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca. Las muestras de orina se recogieron en un contenedor estéril LAMBRA-TEST y, posteriormente, se traspasaron a un tubo VACUETTE sin aditivos. A continuación, se centrifugaron en una centrífuga Eppendorf 5430 de rotor de ángulo fijo a 4000g, 10 minutos a 4°C para descartar la fracción insoluble, y se dividieron en alícuotas en tubos de 2 ml que se congelaron a -80°C hasta su uso. Las muestras de orina se almacenaron cumpliendo la normativa europea «EU: 1997 European Convention on Human Rights and Biomedicine: The Council of Europe's Committee of Ministers' Recommendation (2006) on research on biological materials of human origin, and the guidelines by The European Group on Ethics in Science and New Technologies», publicada el 21 de Julio de 1998 con la designación «Ethical Aspects of Human Tissue Banking»; y el Real Decreto español 1716/2011 sobre Biobancos.

5. ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE ORINA

El análisis de biomarcadores urinarios se llevó a cabo en el Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca, y consistió en la determinación de la concentración urinaria de NGAL, biomarcador 3, biomarcador 2 mediante la técnica ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) y biomarcador 1 mediante la técnica western-blot (*Tabla 5*). ELISA es una técnica de inmunoensayo en la cual un **antígeno** inmovilizado se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una **enzima** capaz de generar

un producto detectable, como cambio de color. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría el antígeno en la muestra. Por otro lado, Western-blot es una técnica para identificar proteínas específicas en una mezcla compleja, tal como la que se presenta en extractos celulares o de tejidos. La técnica utiliza tres etapas: separación por tamaño mediante electroforesis en gel, transferencia a un soporte sólido y, finalmente, visualización mediante la marcación de proteínas con el uso de anticuerpos que tienen actividad enzimática o inmunofluorescencia (135).

Tabla 5. Referencias del análisis de los biomarcadores biomarcador 3, NGAL, biomarcador 2 y biomarcador 1

Análisis mediante la técnica de ELISA		Análisis mediante la técnica de western-blot	
Molécula	Referencia	Molécula	Referencia
Biomarcador 3	ENZO ADI-900-226	Biomarcador 1	Conejo anti rata-biomarcador 1 (PROALT Rabbit 2)
NGAL	BIOPONTO #036		
Biomarcador 2	ABCAM AB-218261		

6. CÁLCULO DE LA NO LINEALIDAD DE LA CREATININA SÉRICA

Mediante los valores de creatinina sérica recogidos de forma retrospectiva correspondientes a 1 y a 2 años previos al inicio del estudio, y prospectivos determinados a lo largo del periodo de seguimiento, se realiza una recta de regresión de cada paciente y se calcula la variabilidad o no linealidad de la creatinina sérica utilizando los «residuos» de esta línea, es decir, la distancia de los puntos desde la línea, según el método descrito por Palant y cols. (103). La SCNL se calcula como la raíz cuadrada de la distancia cuadrática media de cada lectura de creatinina sérica a la línea de autorregresión individual del paciente. Las unidades son mg/dl. Es un indicador de la dispersión de las lecturas de creatinina sérica y un número mayor indica una dispersión más amplia desde la línea.

Dicho de otro modo, para cada paciente:

- 1.º Se genera su recta de regresión lineal.
- 2.º Se estiman los valores de creatinina sérica desde la variable predictora tiempo, en meses.
- 3.º Se calculan los errores cuadráticos de estimación entre cada valor esperado por la recta y el valor real de creatinina.
- 4.º Se calcula la media de esos errores cuadráticos, que equivale a una varianza media: el error cuadrático medio.

5.º Se extrae la raíz cuadrada de esta varianza, que es la desviación estándar de los errores de pronóstico de la recta de regresión. Este es el valor que tomamos como la no linealidad de la creatinina sérica de cada paciente (SCNL).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Aunque el tamaño muestral válido (n) era de 214 casos, no se disponía de la totalidad de datos para todas las variables, por lo que el «n» fue variando según el análisis estadístico que se estaba realizando. Para el análisis estadístico y la realización de gráficos se empleó la aplicación informática IBM-SPSS-25. Las técnicas y test estadísticos fueron:

1. En variables cualitativas (nominales): distribución de frecuencias y porcentajes. IC al 95%.
2. En variables cuantitativas: exploración de datos con gráfico Q-Q de ajuste a la normalidad, histograma, coeficientes de asimetría y curtosis/altura junto al Test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y descripción con las herramientas habituales de centralidad (media, mediana) y variabilidad (desviación estándar, rango y amplitud intercuartil).
3. Test Chi-cuadrado para el cruce de 2 variables categóricas.
4. Test de diferencia de medias entre 2 grupos independientes: t-student si la variable se distribuía normalmente, y U-Mann-Whitney cuando no lo hacía.
5. Regresión logística, univariante y multivariante. Regresión por pasos atrás que introducía todas las variables para ir eliminando una a una todas aquellas que desde la perspectiva multivariante perdían significación, hasta llegar al modelo significativo más completo posible.
6. Test de diferencia de medias en medidas repetidas: ANOVA MR si la variable se distribuía normalmente y Friedman cuando no lo hacía.
7. Estimación del tamaño del efecto en escala R2. Desde la regresión logística para variables categóricas, y desde la transformación a partir de la «d» de Cohen en las variables cuantitativas.
8. Ecuación de regresión lineal simple para estimación de la variabilidad de la Cr.
9. Curva ROC para la determinación de puntos de corte.
10. Validez diagnóstica/predictiva: sensibilidad, especificidad y valores predictivos.
11. Supervivencia: Kaplan-Meier y Regresión de Cox.

El nivel de significación fijado fue el habitual 5% (significativo si $p < .05$), excepto en el test Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste donde se consideraron significativos solo los desvíos graves, es decir, nivel de significación al 1% ($p < .01$).

En los análisis realizados se empleó el término «tamaño del efecto». El tamaño del efecto es un indicador de la magnitud de los cambios observados en las variables que se miden (variables dependientes) debido a la influencia (el efecto) de las variables independientes. Es un valor que se expresa en escala *d de Cohen* (diferencia tipificada) o en escala *R-cuadrado* (proporción de varianza explicada; por 100 = %). Aunque la interpretación es algo subjetiva y puede variar según el área de la Ciencia, se puede usar la valoración que se muestra en la *Tabla 6*.

Tabla 6. Relación de los valores de la *d* de Cohen con R2 y el coeficiente R de correlación

T.E. Pequeño			T. E. Moderado			T. E. Grande			T. E. Muy grande		
d	R ²	r	d	R ²	r	d	R ²	r	d	R ²	r
<	<	<	0.40	.038	.196	0.80	.138	.371	1.20	.265	.514
0.10	.002	.050	0.50	.059	.243	0.90	.168	.410	1.30	.267	.545
0.20	.010	.100	0.60	.083	.287	1.00	.200	.447	1.40	.329	.573
0.30	.022	.148	0.65	.096	.309	1.10	.232	.482	1.50	.360	.600
0.35	.030	.172	0.70	.109	.330	1.15	.250	.500	>	>	>

El tamaño del efecto grande o muy grande indica con un elevado grado de confianza que existen diferencias, y que éstas se detectan casi a «simple vista» y hasta con muestras muy pequeñas. El tamaño del efecto moderado expresa diferencias que son reales y que se pueden detectar hasta con muestras tan pequeñas como $50 < n < 100$. El tamaño del efecto pequeño es indicativo de que puede haber diferencias pero para detectarlas con cierta seguridad se necesitarían muestras de alrededor de $n=500$. En los Test Chi-cuadrado, el tamaño del efecto R² se estimó como el cuadrado del Índice W de Cramer, estadístico especialmente descrito para este tipo de cruces y similar al coeficiente de Pearson.

Por último, es importante señalar que el análisis de las variables analíticas a lo largo del periodo de seguimiento es un estudio longitudinal de medidas repetidas que pudo ser realizado únicamente con los pacientes de los que se tenían todas las mediciones. Además, otra de las limitaciones de nuestro estudio fue que, ante la pérdida de casos según iba avanzando el tiempo, se optó por limitar el análisis estadístico a las cinco primeras mediciones tras la basal para mantener un «n» válido que fuera suficiente, es decir, se compararon 6 muestras analíticas que suponían aproximadamente un periodo de seguimiento de 1 año.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se recogieron y revisaron un total de 279 de pacientes con ERC. Tras la comprobación de los criterios de inclusión y exclusión fijados para el presente estudio, se descartaron 65 pacientes. Por tanto, el «n» válido para los resultados que se exponen es de 214 casos con ERC en estadios G4 y G5; sin embargo, como no se dispone de la totalidad de datos para todas las variables, este tamaño muestral varía en los diferentes parámetros analizados.

Entre los 214 casos de nuestra serie de estudio existe mayoría de hombres frente a mujeres (62.1% vs 37.9%) (*Figura 21A*). Sus edades están comprendidas entre los 27 y 95 años, con mediana de 76.2 años. La distribución (*Figura 21B*) presenta una clara asimetría hacia el lado derecho, es decir, con más presencia de pacientes de edad superior a la media (57.9%), siendo esta media de 74.4 años. El 25% superior está por encima de los 84 años, y el 25% más joven no supera los 68 años. La media de edad de las mujeres tiende a ser algo superior a la de los hombres (75.6 vs 73.7 años).

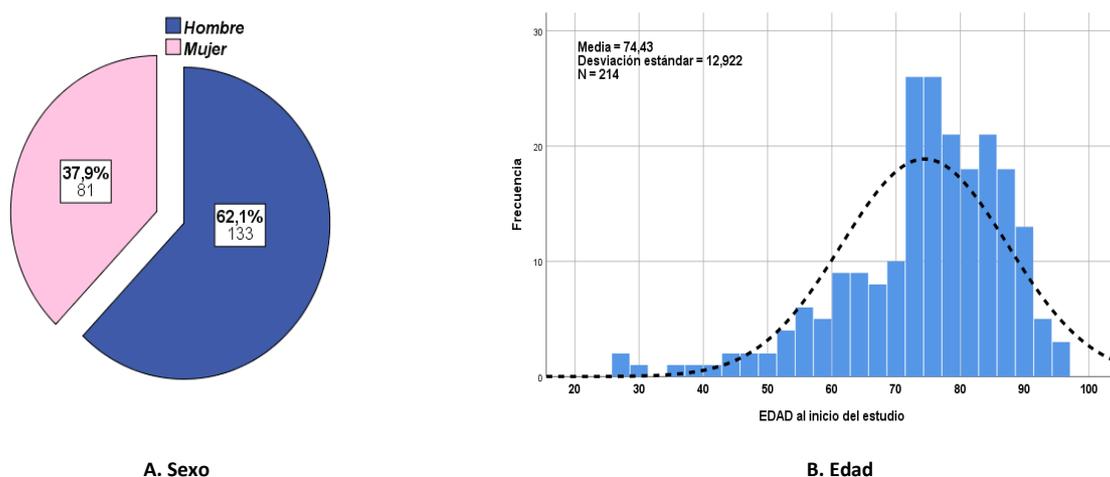


Figura 21. Composición de la muestra según sexo (A) y edad (B) al inicio del estudio (N=214)

Valor Chi2 =12.64; p=.0004

1.1. Estadio de la ERC

La mayoría de los pacientes en el momento de su reclutamiento estaban en el estadio G4 (78.5%) y el resto en el estadio G5 (21.5%). No existen diferencias de estadio en cuanto al sexo y tampoco al comparar entre los grupos de edad establecidos (*Tabla 7*).

Tabla 7. Estadio de ERC en función de sexo y edad

	Muestra total (N=214)	SEXO (%)		Test Chi-cuadrado		
		Hombre (n=133)	Mujer (n=81)	Valor	P valor	
ESTADÍO				0.12 ^{NS}	.726	
G4	78.5 %	77.7 %	79.7 %			
G5	21.5 %	22.3 %	20.3 %			
	Muestra total (N=214)	EDAD (%)			Test Chi-cuadrado	
		<=65 (n=41)	66-80 (n=95)	>=81 (n=78)	Valor	P valor
ESTADÍO					9.83 ^{NS}	
G4	78.5 %	72.5 %	77.7 %	82.7 %		
G5	21.5 %	27.5 %	22.3 %	17.3 %		

N.S. = NO significativo al 5% (p>.10); † = Casi significativo (p<.10); * = Significativo al 5% (p<.05) ** = Altamente significativo al 1% (p<.01); en negrita, las categorías donde se aprecia significación (residuo=>2)

Como ya se indicó, el grado de representatividad estadística de nuestra muestra es bueno, y comprobamos que las características demográficas se asemejan a las de los estudios de ERC a gran escala. En España, el estudio ENRICA también observó que la ERC es notablemente más frecuente en varones y aumenta de forma muy significativa con la edad, sobre todo a edades mayores de 64 años en estadios de G3 a G5 como ya había señalado el estudio EPIRCE, de tal forma que los varones mayores constituyen el subgrupo con prevalencia más elevada (6) (5). En los Servicios de Nefrología se percibe un aumento de pacientes con ERCA a edades tardías probablemente debido a los cambios demográficos (envejecimiento poblacional), a la falta de detección de factores de riesgo y de diagnóstico de las primeras etapas de la ERC, a la mayor supervivencia de las enfermedades no renales causantes de disfunción renal, en concreto, la enfermedad cardiovascular, y a que los criterios para entrar en los programas de ERCA son cada vez menos estrictos. El punto de corte de edad de 75 años es muy interesante puesto que por encima del mismo se marca la definición de anciano por parte de los geriatras en el mundo occidental, se dispara la fragilidad del paciente y algunos sistemas de salud, como en EEUU, contraindican la inclusión o permanencia de los pacientes en lista de espera de trasplante renal, ya que, entre otras causas, tienen una esperanza de vida menor (136).

1.2. Etiología de la ERC

En los pacientes de nuestra serie de estudio la etiología de la ERC más frecuente son las nefropatías vasculares (43.3 %) (IC: 36.4% - 50.3%), seguidas de lejos por las nefropatías diabéticas (18.8%) (IC: 13.7% - 24.7%). El resto de etiologías no llegan al 10%. Un notable 12.5% (IC: 8.3% - 17.8%) presentan causa multifactorial (Figura 22). Revisando éstas últimas, se observa que lo más frecuente es la combinación de nefropatías diabéticas y vasculares (62%), y nefropatías vasculares y tóxicas (48.5%). El resto de motivos multifactoriales se presentan de forma muy infrecuente.

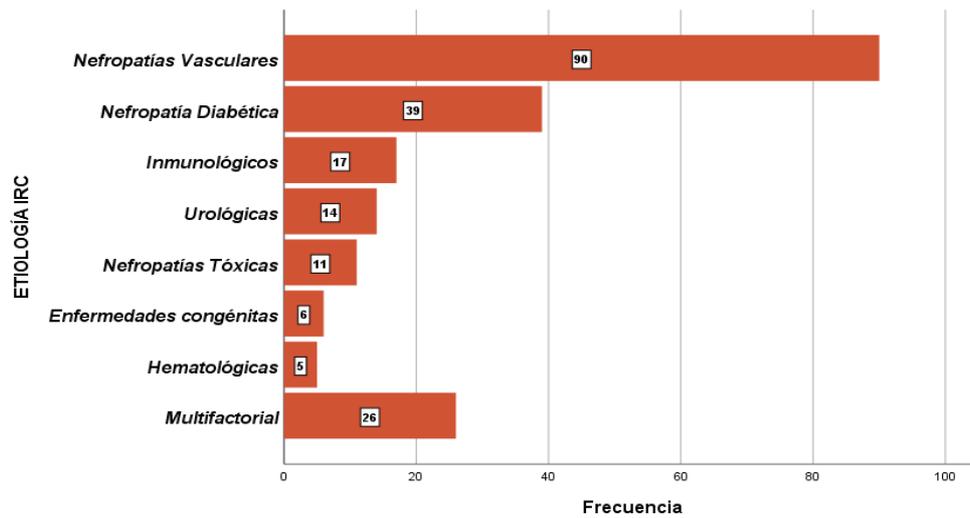


Figura 22. Etiología de la ERC

N=208. En el recuadro blanco se muestra el valor de la frecuencia de cada etiología

- Etiología de la ERC en función de sexo y edad

Los resultados (*Tabla 8*) muestran que las etiologías de la ERC son independientes del sexo del paciente pero están muy relacionadas con la edad. Así, se comprueba que la nefropatía vascular es más habitual después de los 65 años, la nefropatía diabética es menos frecuente en los mayores de 80 años, la inmunológica es más común entre los menores de 65 años, como también ocurre con la tóxica y, finalmente, la etiología multifactorial es más común a partir de los 80 años.

Tabla 8. Etiología de la ERC en función de sexo y edad

	Muestra total (N=208)	SEXO (%)			Test Chi-cuadrado	
		Hombre (n=129)	Mujer (n=79)		Valor	P valor
ETIOLOGÍA ERC					9.83 ^{NS}	.199
Vascular	43.3 %	43.4 %	43.0 %			
Diabética	18.8 %	19.4 %	17.7 %			
Inmunológica	8.2 %	10.1 %	5.1 %			
Urológica	6.7 %	6.2 %	7.6 %			
Tóxica	5.3 %	3.1 %	8.9 %			
Congénita	2.9 %	3.9 %	1.3 %			
Hematológica	2.4 %	0.8 %	5.1 %			
Multifactorial	12.5 %	13.2 %	11.4 %			
	Muestra total (N=208)	EDAD (%)			Test Chi-cuadrado	
		<=65 (n=41)	66-80 (n=95)	>=81 (n=78)	Valor	P valor
ETIOLOGÍA ERC					56.55**	.000
Vascular	43.3 %	12.5 %	44.1 %	58.7 %		
Diabética	18.8 %	25.0 %	22.6 %	10.7 %		
Inmunológica	8.2 %	25.0 %	7.5 %	0.0 %		
Urológica	6.7 %	5.0 %	7.5 %	6.7 %		
Tóxica	5.3 %	15.0 %	4.3 %	1.3 %		
Congénita	2.9 %	7.5 %	2.2 %	1.3 %		
Hematológica	2.4 %	2.5 %	3.2 %	1.3 %		
Multifactorial	12.5 %	7.5 %	8.6 %	20.0 %		

N.S. = NO significativo al 5% (p>.05); ** = Altamente significativo al 1% (p<.01); en negrita, las categorías donde se aprecia significación (residuo=>2)

Las etiologías más frecuentes en nuestra muestra, nefropatía vascular y diabética, están en consonancia con la evidencia que refleja que la ERC vascular por excelencia es la nefroangioesclerosis hipertensiva asociada a hipertensión crónica, siendo también la enfermedad renal diabética uno de los factores de riesgo de nefroangioesclerosis (49). La nefropatía diabética es la principal causa de ERCA en el mundo, probablemente debido a una tasa de progresión más rápida en relación a mayor proteinuria (137). En nuestro estudio, como veremos, hay más casos con ERC progresiva lenta, lo que puede justificar que la etiología vascular sea la más frecuente. Por otro lado, la nefropatía de origen inmunológico (glomerulonefritis) y la tóxica se presentan en los pacientes más jóvenes. El Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología 2019 informa que son la causa más común de ERCA en adultos jóvenes (40). En cuanto a las nefropatías tóxicas, como la nefropatía por analgésicos, los AINE pueden constituir el factor etiológico clave a edades más tempranas en las que otros factores de riesgo o comorbilidades se presentan de forma más infrecuente (138). Por último, que la etiología multifactorial sea más frecuente a edades avanzadas es esperable debido a la suma de éstos en el proceso de envejecimiento.

1.3. Tratamiento habitual

Como se puede comprobar en la *Figura 23*, los fármacos más utilizados en los pacientes de nuestra muestra son los hipolipemiantes (73.1%) y diuréticos (70.2%). También se usan en más de la mitad de los pacientes los calcioantagonistas (60.1%), suplementos de hierro (54.8%) y quelantes de potasio/fósforo (51.9%), estando muy cerca de la mitad los antiagregantes (49.5%), IECA-ARAII (48.8%) y el Hidroferol (calcifediol) (48.6%). Los menos frecuentes son Mimpara (cinacalcet) (6.3%) y Rocaltrol (calcitriol) (7.7%).

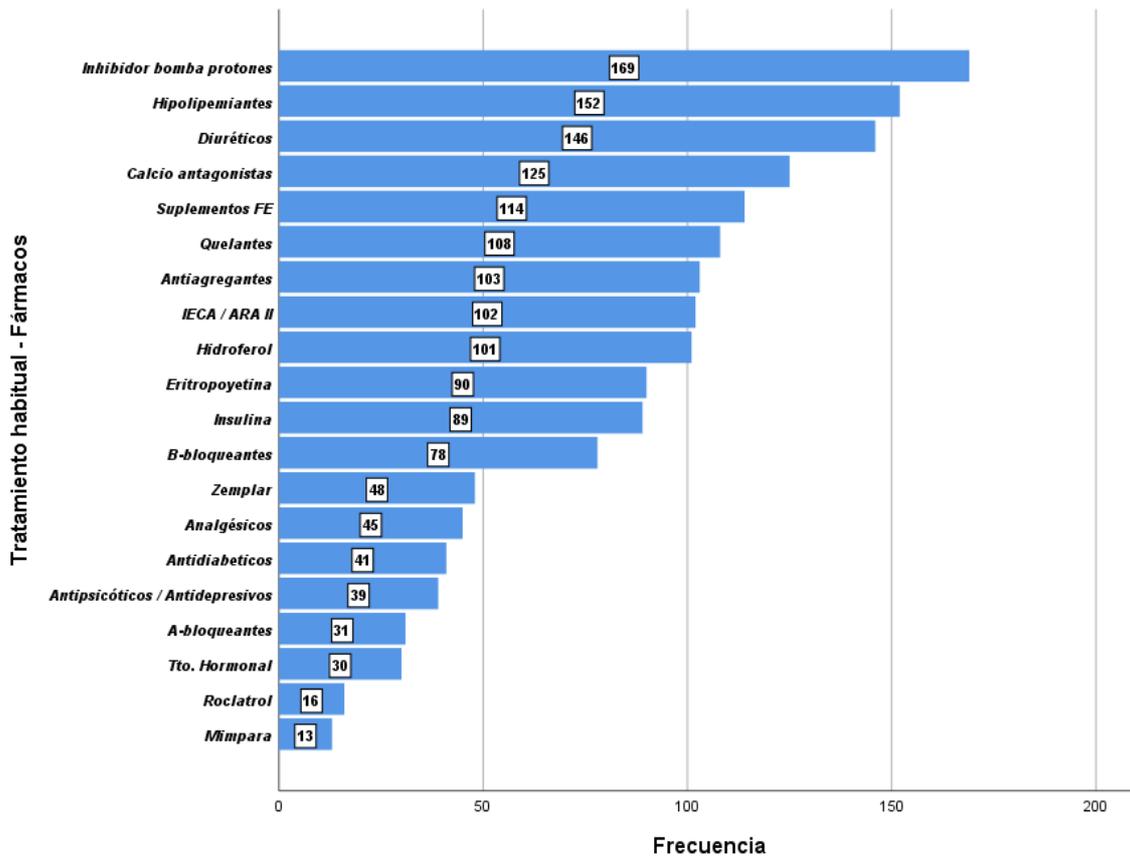


Figura 23. Tratamiento habitual

N=208. En el recuadro blanco se muestra el valor de la frecuencia de cada tratamiento

- Tratamiento habitual en función de sexo y edad

En la *Tabla 9* se puede observar que en los hombres se emplean más los antiagregantes (55.8% vs 39.2%) y los IECA/ARAII (54.6% vs 39.2%), mientras que en las mujeres los más utilizados son el Hidroferol (calcifediol) (60.8% vs 41.1%), Zemplar (paricalcitol) (31.65 vs 17.8%), los analgésicos (32.9% vs 14.7%) y el tratamiento hormonal (24.1% vs 8.5%).

En cuanto al tipo de tratamiento según el grupo de edad (*Tabla 9*), se puede señalar que los diuréticos son más frecuentes entre los mayores de 80 años, posible reflejo de la pérdida de TFG y cardiopatía asociada a edades avanzadas, los antiagregantes son más habituales a partir de los 66 años, indicador de la elevada patología vascular en esa etapa, y la insulina se emplea menos entre los mayores de 80 años, muestra de la disminución de las necesidades de insulina en relación a la edad y al empeoramiento de la TFG.

Tabla 9. Tratamiento habitual en función de sexo y edad

TRATAMIENTO Fármacos por grupo	Muestra total (N=208)	SEXO (%)			Test Chi-cuadrado	
		Hombre (n=129)	Mujer (n=79)	Valor	P valor	
Hipolipemiantes	73.1 %	76.7 %	67.1 %	3.32 ^{NS}	.128	
Diuréticos	70.2 %	65.9 %	77.2 %	3.00 ^{NS}	.083	
Calcioantagonistas	60.1 %	60.5 %	59.5 %	0.02 ^{NS}	.890	
Suplementos Fe	54.8 %	53.5 %	57.0 %	0.24 ^{NS}	.625	
Quelantes	51.9 %	52.7 %	50.6 %	0.08 ^{NS}	.771	
Antiagregantes	49.5 %	55.8 %	39.2 %	5.38 *	.020	
IECA / ARA II	48.8 %	54.6 %	39.2 %	4.65 *	.031	
Hidroferol (calcifediol)	48.6 %	41.1 %	60.8 %	7.59**	.006	
Eritropoyetina	43.3 %	44.2 %	41.8 %	0.12 ^{NS}	.733	
B-bloqueantes	37.5 %	38.8 %	35.4 %	0.23 ^{NS}	.632	
Insulina	26.0 %	25.6 %	26.6 %	0.03 ^{NS}	.873	
Zemplar (paricalcitol)	23.1 %	17.8 %	31.6 %	5.27 *	.022	
Analgésicos	21.6 %	14.7 %	32.9 %	9.55**	.002	
Antidiabéticos	19.7 %	20.9 %	17.7 %	0.32 ^{NS}	.572	
Antipsicot.-Antidepre.	18.8 %	15.5 %	24.1 %	2.35 ^{NS}	.125	
Sintrom (acenocumarol)	16.9 %	14.0 %	21.8 %	2.13 ^{NS}	.145	
A-bloqueantes	14.9 %	15.5 %	13.9 %	0.10 ^{NS}	.756	
Hormonal	14.4 %	8.5 %	24.1 %	9.57**	.002	
Rocaltrol (calcitriol)	7.7 %	7.8 %	7.6 %	0.00 ^{NS}	.967	
Mimpara (cinacalcet)	6.3 %	5.5 %	7.6 %	0.68 ^{NS}	.540	

TRATAMIENTO Fármacos por grupo	Muestra total (N=208)	EDAD (%)			Test Chi-cuadrado	
		<=65 (n=41)	66-80 (n=95)	>=81 (n=78)	Valor	P valor
Hipolipemiantes	73.1 %	72.5 %	76.3 %	69.3 %	1.05 ^{NS}	.593
Diuréticos	70.2 %	57.5 %	64.5 %	84.0 %	11.35**	.003
Calcioantagonistas	60.1 %	67.5 %	60.2 %	56.0 %	1.44 ^{NS}	.487
Suplementos Fe	54.8 %	52.5 %	53.8 %	57.3 %	0.32 ^{NS}	.852
Quelantes	51.9 %	57.5 %	51.6 %	49.3 %	0.70 ^{NS}	.703
Antiagregantes	49.5 %	25.0 %	54.8 %	56.0 %	11.93**	.003
IECA / ARA II	48.8 %	60.0 %	51.1 %	40.0 %	4.53 ^{NS}	.104
Hidroferol (calcifediol)	48.6 %	45.0 %	46.2 %	53.3 %	1.09 ^{NS}	.580
Eritropoyetina	43.3 %	37.5 %	39.8 %	50.7 %	2.67 ^{NS}	.263
B-bloqueantes	37.5 %	22.5 %	43.0 %	38.7 %	5.09 ^{NS}	.079
Insulina	26.0 %	32.5 %	32.3 %	14.7 %	7.79 *	.020
Zemplar (paricalcitol)	23.1 %	17.5 %	19.4 %	30.7 %	3.86 ^{NS}	.145
Analgésicos	21.6 %	10.0 %	22.6 %	26.7 %	4.36 ^{NS}	.113
Antidiabéticos	19.7 %	15.0 %	22.6 %	18.7 %	1.10 ^{NS}	.578
Antipsicot.-Antidepre.	18.8 %	15.0 %	18.3 %	21.3 %	0.71 ^{NS}	.701
Sintrom (acenocumarol)	16.9 %	7.5 %	15.1 %	24.3 %	5.64 ^{NS}	.059
alpha-bloqueantes	14.9 %	17.5 %	12.9 %	16.0 %	0.58 ^{NS}	.749
Hormonal	14.4 %	15.0 %	11.8 %	17.3 %	1.03 ^{NS}	.597
Rocaltrol (calcitriol)	7.7 %	5.0 %	6.5 %	10.7 %	1.54 ^{NS}	.462
Mimpara (cinacalcet)	6.3 %	7.7 %	7.5 %	4.0 %	1.04 ^{NS}	.594

N.S. = NO significativo al 5% (p>.05); * = Significativo al 5% (p<.05) ** = Altamente significativo al 1% (p<.01); en negrita, las categorías donde se aprecia significación (residuo=>2)

1.4. Factores de riesgo de ERC

Entre los factores de riesgo (*Figura 24*) se observa que el más frecuente es consumir algún tipo de tóxico (24.6%), en concreto, el tabaco (11.6%) es con mucha diferencia el más habitual seguido de los AINE (4.8%) y el alcohol (1.9%). Tras el grupo de tóxicos, el principal factor de riesgo es la obesidad (19.6%) y con menos frecuencia la hipertensión (12.9%), diabetes (11.5%) y dislipemia (10.0%). La condición de monorreno la presentan el 11.5% de pacientes de nuestra serie de estudio.

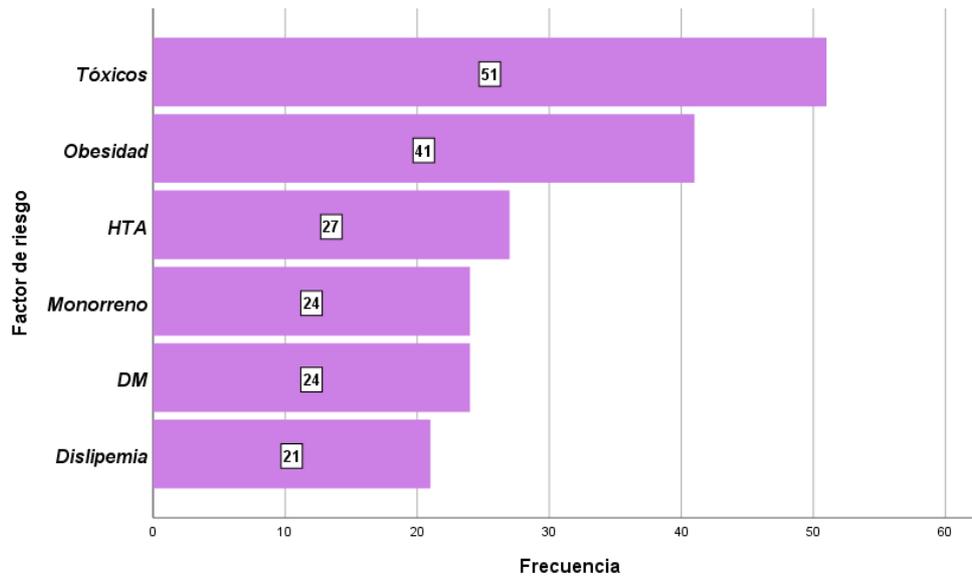


Figura 24. Factores de riesgo de ERC

N=209. En el recuadro blanco se muestra el valor de la frecuencia de cada factor de riesgo

- Factores de riesgo de ERC en función de sexo y edad

Se ha visto que hay más obesidad entre las mujeres (27.8% vs 14.6%). Por otro lado, parece existir más hipertensión entre los hombres (16.2% vs 7.6%), y el consumo de tóxicos podría ir disminuyendo a medida que se incrementa la edad, en especial a partir de los 80 años (*Tabla 10*).

Tabla 10. Factores de riesgo de ERC en función de sexo y edad

Factores de riesgo	Muestra total (N=208)	SEXO (%)			Test Chi-cuadrado	
		Hombre (n=129)	Mujer (n=79)		Valor	P valor
Consumo de tóxicos	24.6 %	28.1 %	19.0 %		2.20 ^{NS}	.138
Obesidad	19.6 %	14.6 %	27.8 %		5.46 *	.019
Hipertensión	12.9 %	16.2 %	7.6 %		3.20 †	.074
Diabetes mellitus	11.5 %	9.2 %	15.2 %		1.72 ^{NS}	.190
Dislipemia	10.0 %	10.0 %	10.1 %		0.00 ^{NS}	.976
Monorreno	11.5 %	10.8 %	12.7 %		0.17 ^{NS}	.678

Factores de riesgo	Muestra total (N=208)	EDAD (%)			Test Chi-cuadrado	
		<=65 (n=41)	66-80 (n=95)	>=81 (n=78)	Valor	P valor
Consumo de tóxicos	24.6 %	35.9 %	26.9 %	16.0 %	5.93 †	.052
Obesidad	19.6 %	25.0 %	22.3 %	13.3 %	3.06 ^{NS}	.217
Hipertensión	12.9 %	30.0 %	10.6 %	6.7 %	13.42**	.001
Diabetes mellitus	11.5 %	20.0 %	10.6 %	8.0 %	3.82 ^{NS}	.148
Dislipemia	10.0 %	17.5 %	9.6 %	6.7 %	3.43 ^{NS}	.180
Monorreno	11.5 %	12.5 %	13.8 %	8.0 %	1.44 ^{NS}	.486

N.S. = NO significativo al 5% (p>.10); † = Casi significativo (p<.10); * = Significativo al 5% (p<.05); ** = Altamente significativo al 1% (p<.01); en negrita, las categorías donde se aprecia significación (residuo=>2)

Es llamativo que en nuestro estudio el consumo de tóxicos y la obesidad se presentan como factores de riesgo más frecuentes que los clásicos (hipertensión, diabetes y dislipemia), lo que pone de manifiesto la importancia de las políticas sociales actuales que fomentan el abandono del tabaco, el consumo moderado de alcohol, el tratamiento controlado bajo prescripción médica de fármacos (como los AINE) y la dieta saludable. La obesidad, imbricada en el desarrollo del síndrome metabólico junto con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, aumenta de forma significativa las probabilidades de desarrollar ERC (139). En España, el estudio *EPIRCE* obtuvo unos resultados similares: dislipemia (29.3%), obesidad (26.1%), hipertensión (24.1%), diabetes (9.2%) y tabaquismo (25.5%) (6). Por otro lado, la condición de monorreno está en consonancia con la bibliografía que refleja que la disminución de la reserva funcional puede suponer un factor de riesgo para la progresión de la ERC (62).

1.5. Eventos sobreañadidos en la ERC

Se recogieron los eventos que sufrieron los pacientes y que pudieron afectar a la evolución de su ERC. El número total de eventos por paciente oscila en el rango entre 0 y 13, con mediana de 1. La media es alrededor de 1.5 eventos (*IC al 95%: 1.3 – 1.8; desviación estándar de ±1.8*).

Los más frecuentes fueron las intervenciones quirúrgicas (16.8%), seguidas de la IC refractaria (15%) y de la administración de contraste para pruebas diagnósticas y/o terapéuticas (9.8%). El resto se puede ver en la *Tabla 11*.

No hay diferencias en el tipo de evento en cuanto al sexo y tampoco entre los grupos de edad pero se puede hablar de dos tendencias: los eventos mayores, como ictus y cardiopatía isquémica, tienden a presentarse más en pacientes ≥ 81 años (12.8% vs $< 5\%$) y la sepsis tiende a desarrollarse más entre los pacientes de 66-80 años (7.4% vs $< 2.6\%$) (*Tabla 11*).

En cuanto al número de eventos, comparando entre sexos las medias son prácticamente iguales (1.51 eventos en hombres y 1.52 eventos en mujeres), y contrastando entre los grupos de edad se observa únicamente una tendencia en el incremento del número medio de eventos a medida que aumenta la edad de los pacientes (1.1 eventos a edad ≤ 65 años, 1.5 eventos a edad entre 66-80 años y 1.8 eventos a edad ≥ 81 años) ($p > .05$) (*Test de Kruskal-Wallis: Valor=3.05; p-valor=.218*) (*Tabla 11*).

Tabla 11. Eventos sobreañadidos en la ERC en función de sexo y edad

Factores de riesgo	Muestra total (N=214)	SEXO (%)			Test Chi-cuadrado	
		Hombre (n=133)	Mujer (n=81)	Valor	P valor	
Cirugía	16.8 %	15.0 %	19.8 %	0.80 ^{NS}	.371	
IC refractaria	15.0 %	17.3 %	11.1 %	1.51 ^{NS}	.219	
Contraste	9.8 %	11.3 %	7.4 %	0.85 ^{NS}	.356	
Eventos mayores	7.5 %	8.3 %	6.2 %	0.32 ^{NS}	.571	
Hemorragias	6.5 %	8.3 %	3.7 %	1.72 ^{NS}	.190	
Sepsis	4.2 %	4.5 %	3.7 %	0.08 ^{NS}	.775	
Otros eventos	41.6 %	38.3 %	46.9 %	1.52 ^{NS}	.217	

Factores de riesgo	Muestra total (N=214)	EDAD (%)			Test Chi-cuadrado	
		≤ 65 (n=41)	66-80 (n=95)	≥ 81 (n=78)	Valor	P valor
Cirugía	16.8 %	17.1 %	22.1 %	10.3 %	4.30 ^{NS}	.116
IC refractaria	15.0 %	9.8 %	12.6 %	20.5 %	3.17 ^{NS}	.205
Contraste	9.8 %	9.8 %	12.6 %	6.4 %	1.87 ^{NS}	.392
Eventos mayores	7.5 %	4.9 %	4.2 %	12.8 %	5.08 †	.079
Hemorragias	6.5 %	2.4 %	8.4 %	6.4 %	1.68 ^{NS}	.432
Sepsis	4.2 %	0.0 %	7.4 %	2.6 %	4.68 †	.096
Otros eventos	41.6 %	36.6 %	40.0 %	46.2 %	1.19 ^{NS}	.551

N.S. = NO significativo al 5% ($p > .10$); † = Casi significativo ($p < .10$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$); en negrita, las categorías donde se aprecia significación (residuo ≥ 2)

1.6. Tiempo de permanencia en el estudio

Se estudió el tiempo que los pacientes permanecieron en el estudio desde su inclusión hasta su salida por cualquiera de estos motivos: inicio de diálisis (21.5%), éxitus (16.8%), trasplante (0.9%) o finalización del estudio (60.7%).

El tiempo en meses hasta la salida del estudio se distribuye en el rango entre 1 y 25, con mediana de 21 meses, indicativo del alto grado de asimetría hacia valores altos: un 75% superaron los 12 meses, y un 25% se concentraron entre 24 y 25 meses que es el tiempo total del estudio. El tiempo medio hasta la salida del estudio fue de 18 meses.

Los pacientes que entraron en diálisis tienen un promedio de tiempo hasta la misma de entre 8 y 10 meses (media 10.4 y mediana 8.0), similar al de los pacientes que fueron éxitos y al de los que se trasplantaron (*Figura 25*), promedios de tiempo muy inferiores al de los pacientes que no salieron prematuramente del estudio y llegaron a la fecha de fin del mismo.

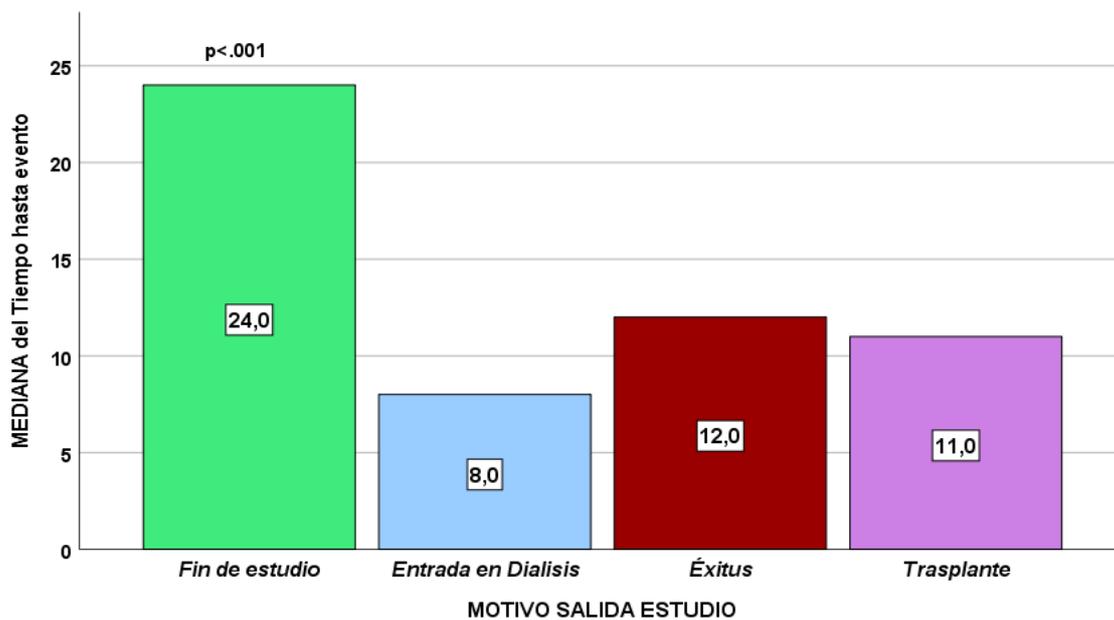


Figura 25. Tiempo hasta la salida del estudio

En el recuadro blanco se muestra el valor de la mediana del número de meses que los pacientes permanecieron en el estudio. $N=214$. ($p < .001$) (*Test de Kruskal-Wallis: valor=113.38, p-valor=.000000; efecto $R^2=55.3\%$*). La mediana de tiempo de permanencia en el estudio de los pacientes que entraron en diálisis (azul), de los que fueron éxitos (rojo) y de los que se trasplantaron (rosa) es muy inferior a la de los que llegaron a fecha de fin del estudio.

2. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES PLASMÁTICOS Y URINARIOS

2.1. Biomarcadores tradicionales

De cada paciente de nuestra muestra se dispone de una primera analítica de sangre y orina (analítica basal) que se realizó para la revisión en la Consulta de ERCA, coincidiendo con el reclutamiento en el estudio (*Tabla 12*).

Tabla 12. Variables de la analítica basal al inicio del estudio

	N	Min./Máx.	Mediana	Media (±D.E.)
FOSFORO (mg/dl)	214	2.3 / 10.2	3.70	3.80 (±0.84)
URATO (mg/dl)	214	1.7 / 11.7	6.55	6.58 (±1.69)
HEMOGLOBINA (g/dl)	213	7.0 / 17.7	14.40	12.47 (±2.02)
HEMOGLOBINA GLICOSILADA(%)	180	3.7 / 10.5	5.85	6.26 (±1.27)
HDL (mg/dl)	191	19.0 / 117.0	50.00	51.70 (±17.97)
TRANSFERRINA (mg/dl)	194	145.0 / 442.0	221.00	227.38 (±47.02)
CREATININA (mg/dl)	214	1.5 / 8.6	2.65	2.85 (±1.02)
FG (ml/min)	214	6.0 / 45.0	20.00	21.22 (±7.41)
PROTEINURIA (g/día)	177	0.0 / 27.0	0.55	1.21 (±2.36)

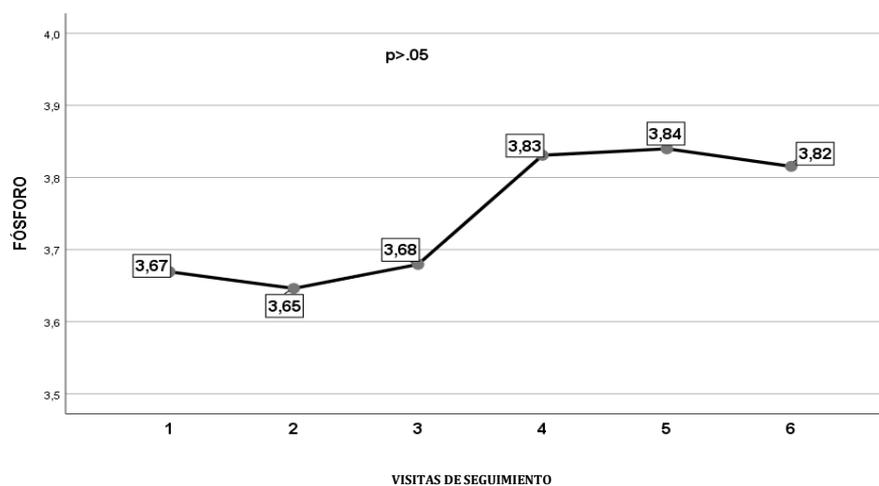
D.E. : desviación estándar

Tras la medición basal, se procedió a realizar un seguimiento de estos parámetros clínicos con el objetivo de comprobar su estabilidad o no a lo largo del tiempo (*Figura 26*). Comenzando por los niveles de fósforo, las variaciones en el tiempo que se observan no llegan a la significación estadística ($p > .05$) (*Anova MR: valor= 1.82; p-valor=.139; R²=.023*) (*Figura 26A*). En cuanto a los niveles de urato, a pesar de los cambios en el tiempo que se objetivan, tampoco existe una variación estadísticamente significativa ($p > .05$) (*Anova MR: valor=0.27; p-valor=.266; R²=.003*) (*Figura 26B*). Continuando con la concentración de hemoglobina, las variaciones en forma de dientes de sierra no alcanzan la significación estadística ($p > .05$) (*Anova MR: valor=0.59; p-valor=.627; R²=.008*) (*Figura 26C*). No hay variaciones significativas de los niveles de hemoglobina durante el estudio, si bien hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes estaban tratados con darbepoetina, lo que puede alterar el análisis de este resultado. En referencia a la hemoglobina glicosilada, a pesar de observarse variaciones en el tiempo, estas diferencias no llegan a la significación estadística ($p > .05$) (*Friedman: valor=5.03; p-valor=.412; R²=.016*) (*Figura 26D*). Por último, aunque se aprecian variaciones en dientes de sierra en los valores de HDL, las diferencias tampoco alcanzan significación estadística ($p > .05$) (*Anova MR: valor=0.33; p-valor=.839; R²=.005*) (*Figura 26E*).

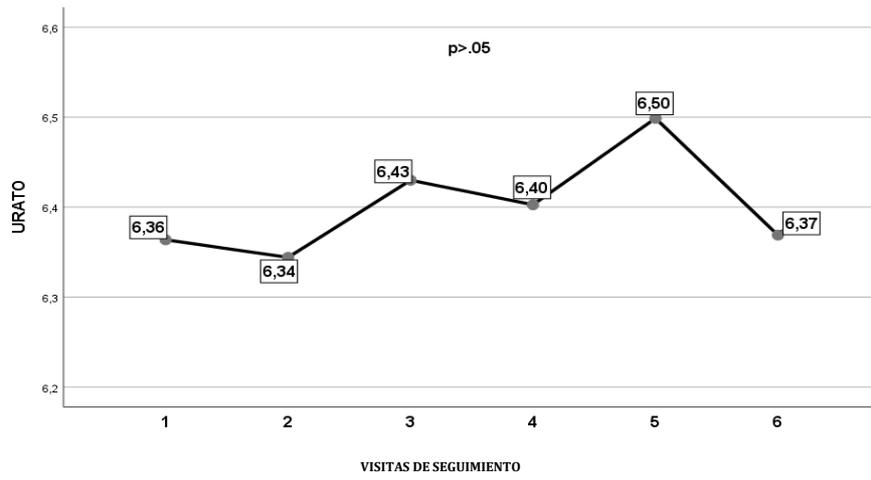
El estudio de los parámetros que se detallan a continuación arrojó resultados más relevantes. En el análisis de la variación en el tiempo de los niveles plasmáticos de la transferrina se observa que, tras unos cambios iniciales en diente de sierra, se inicia un

descenso estadísticamente significativo ($p < .01$) (*Anova MR: valor=4.64; p-valor=.001*) (*tamaño del efecto moderado 6.3%*) (*Figura 26F*). Revisando los datos, se ha podido comprobar que esta significación estadística se debe principalmente a la diferencia entre el valor más alto y el valor más bajo del periodo de seguimiento ($p < .001$) (*Student: valor=4,12; p-valor=.000; efecto del 18.1%*). También se ha contrastado la diferencia significativa entre el valor basal y el final ($p < .05$) (*Student: valor=2.27; p-valor=.026; efecto del 6.4%*). Por tanto, la transferrina varía durante el tiempo de seguimiento de nuestra muestra. En cuanto a la concentración de creatinina sérica (mg/dl), variable principal de este estudio, es una medida indirecta de la función renal; sin embargo, utilizando la misma metodología en cada paciente (control de sí mismo) puede reflejar con el mismo grado de error la mejoría o empeoramiento de la función renal. Se ha encontrado que desde la analítica basal de los pacientes los valores de creatinina van aumentando de forma paulatina, prácticamente lineal, a lo largo del periodo de seguimiento ($p < .001$) (*Anova MR: valor=25.50; p-valor=.000*) (*tamaño del efecto muy notable 24.9%*) (*Figura 26G*). En referencia a la TFG, se observa un descenso paulatino y significativo de sus valores desde la evaluación basal hasta el año de seguimiento ($p < .001$) (*Anova MR: valor=13.52; p=.000*) (*tamaño del efecto grande 14.9%*) (*Figura 26H*).

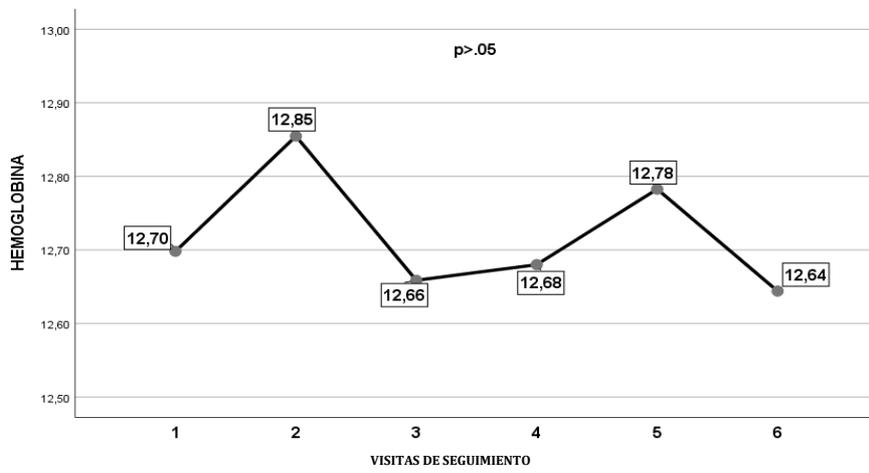
En último lugar hacemos alusión al parámetro urinario clásicamente analizado, la proteinuria. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la concentración de proteínas en orina que hagan sospechar que ésta ha variado durante el tiempo de seguimiento de la serie de pacientes de nuestro estudio ($p > .05$) (*Friedman: valor=3.72; p-valor=.590; R²=.020*) (*Figura 26I*).



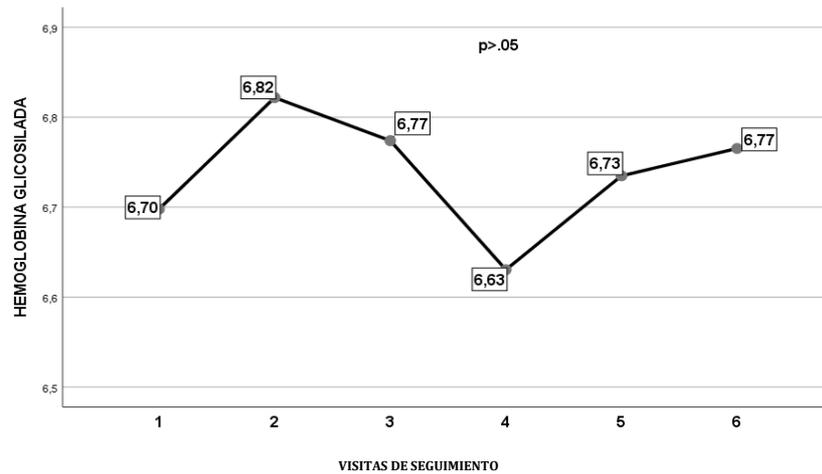
A. Fósforo (mg/dl) n=78. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias



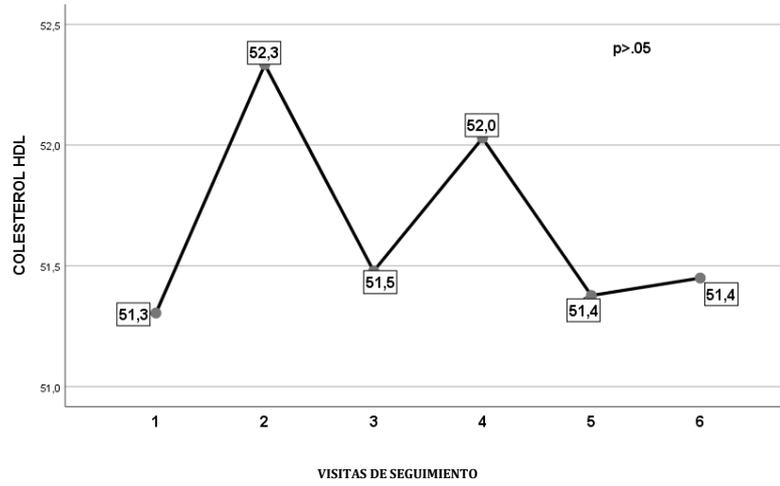
B. Urato (mg/dl) n=77. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias



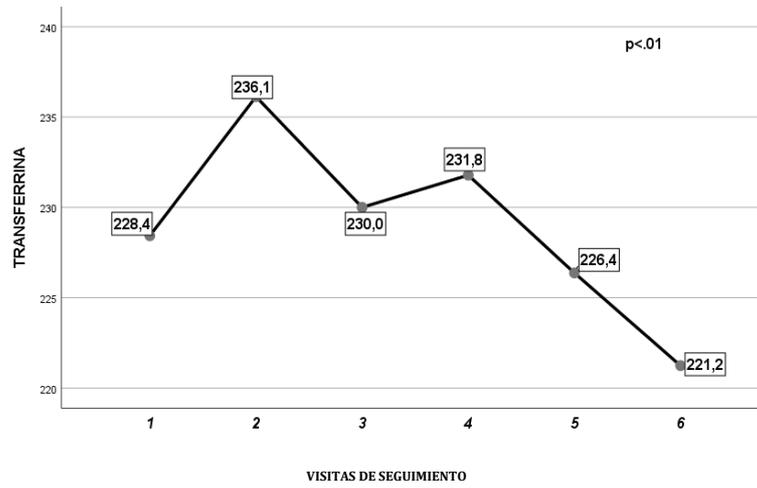
C. Hemoglobina (g/dl) n=75. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias



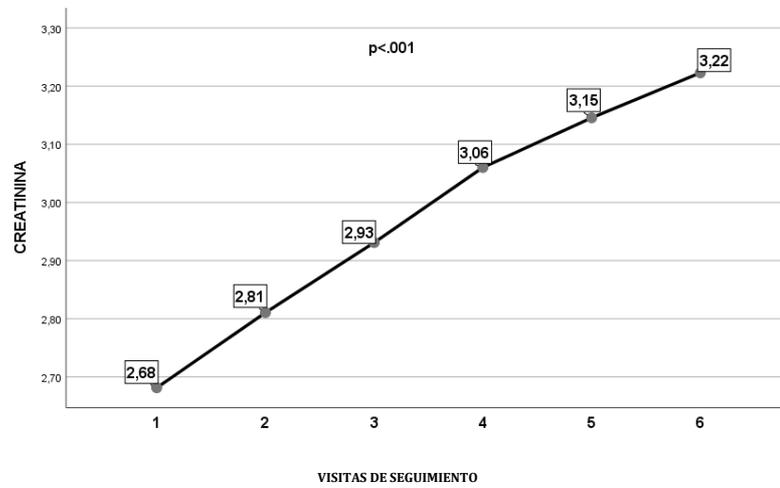
D. Hemoglobina glicosilada (%) n=46. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias



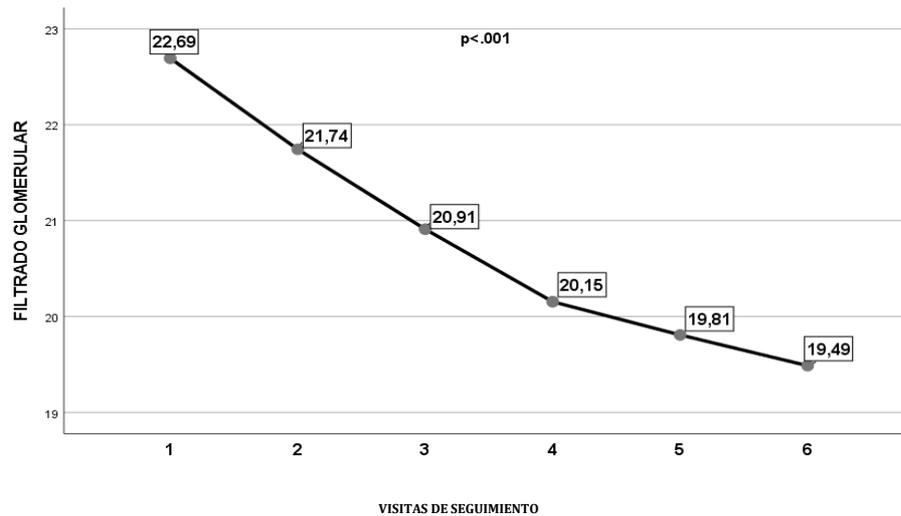
E. Colesterol HDL (mg/dl) n=69. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias



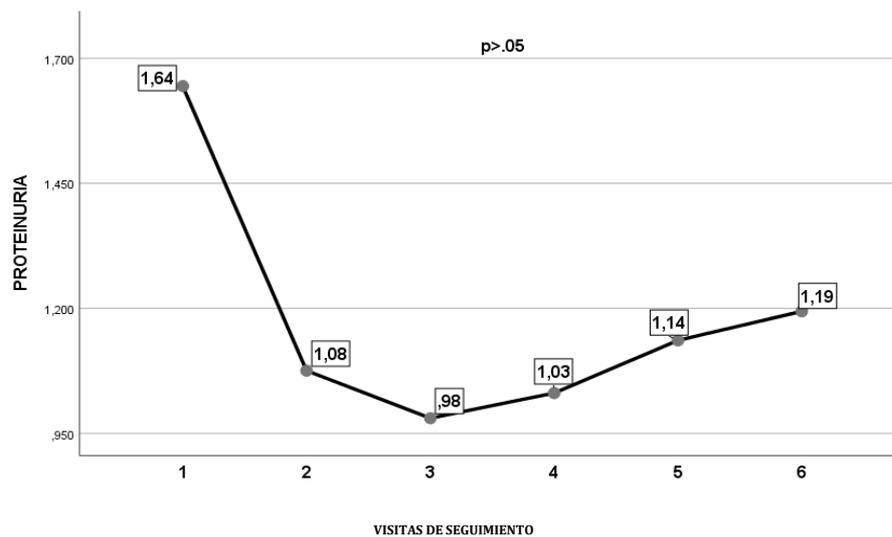
F. Transferrina (mg/dl) n=70. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias.



G. Creatinina (mg/dl) n=78. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias.



H. TFG (ml/min) n=78. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias



I. Variación de PROTEINURIA (g/día) n=46. Tiempo: 1 año. Diagrama de medias

Figura 26. Variación de los parámetros bioquímicos estudiados en el tiempo

2.2. No linealidad de la creatinina sérica

A continuación se aborda una de las principales hipótesis de este trabajo: el análisis de la variabilidad (o no linealidad) de la creatinina sérica (SCNL) como factor de progresión rápida de la ERC.

La variable SCNL presenta valores dentro del rango 0.0166 a 1.6956, con mediana de 0.3136, dentro de una distribución (Figura 27) con una muy marcada asimetría positiva (concentración de valores bajos) que la alejan significativamente de un modelo de campana normal ($p < .001$ en el Test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov: valor=0.15; p -valor exacto=.0002). Esto implica que en nuestra muestra no existen muchos pacientes con una muy elevada variabilidad de valores de creatinina en sus series cronológicas, aunque

algunos de ellos sí que tienen alta variabilidad (ver casos con valores atípicos en *Figura 28*).

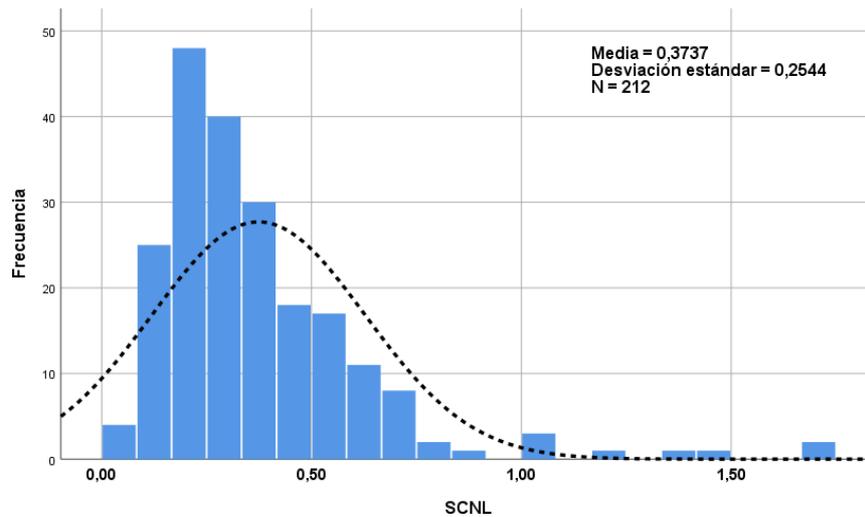


Figura 27. No linealidad de la creatinina sérica (SCNL)

N=212

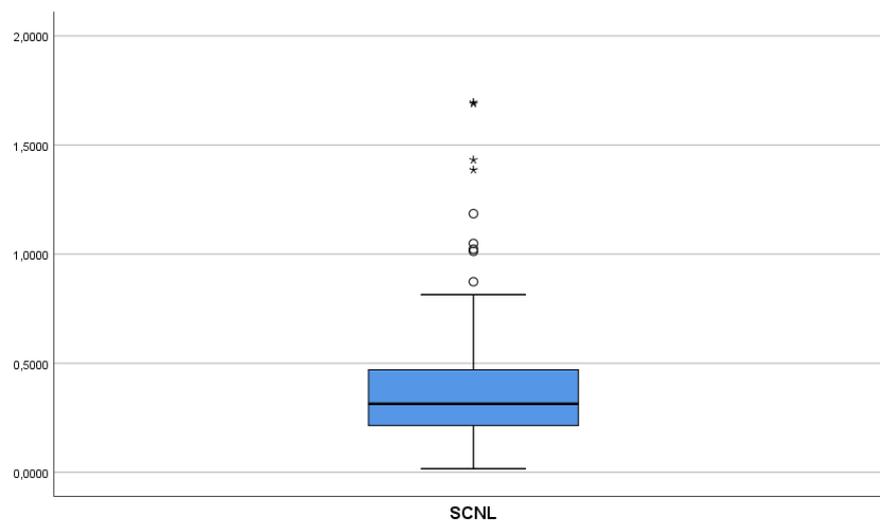


Figura 28. Casos con valores atípicos de no linealidad de la creatinina sérica (SCNL)

N=212

La SCNL se calculó mediante el método de Palant y cols. (103), diseñado para medir la variabilidad de la creatinina sérica de aquellos pacientes que siguen una trayectoria no lineal de su creatinina sérica, la cual dificulta la estadificación de la gravedad de la ERC y complica las decisiones clínicas.

2.3. Nuevos biomarcadores urinarios

En primer lugar se ha realizado la exploración y descripción de los valores de los biomarcadores urinarios analizados (*Tablas 13, 14 y 15*). Durante la exploración se han detectado numerosos casos con valores muy altos y lejanos al resto del grupo y, aunque son valores muy atípicos, se ha optado por dejarlos dentro del estudio al poder tener interés de tipo clínico. Estos valores atípicos se encuentran siempre en la parte superior de las escalas de medida ($p < .01$ en los Test KS de bondad implica diferencias con respecto a la normalidad estadística de una campana de Gauss). Por otra parte, se observan fuertes concentraciones de valores en el extremo inferior de todas las variables (*coeficientes de curtosis/altura elevados o muy elevados*).

Tabla 13. Valores de los nuevos biomarcadores urinarios. Medida basal (T0)

Variable	N válido	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
		Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
biomarcador 1 iso1	78	2.34	5.30	.000**	18.19	11.24	0.00 / 95.97	22.36	14.21
biomarcador 1 iso2	78	2.65	8.03	.000**	21.50	13.15	0.00 / 150.79	28.00	22.13
biomarcador 1	78	1.51	1.66	.000**	39.69	28.10	0.00 / 150.79	33.99	27.05
Biomarcador 2	82	3.14	11.56	.000**	75007	35280	0.00 / 700747	117847	63135
NGAL	105	3.88	16.90	.000**	160498	73040	622 / 1808945	285001	145610
biomarcador 3	42	3.73	18.22	.046*	855.73	560.72	11.76 / 6270.37	1035.01	900.12

Análisis exploratorio y descriptivo (UA: unidades arbitrarias)** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

Tabla 14. Valores de los nuevos biomarcadores urinarios. Medida intermedia (T6)

Variable	N válido	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
		Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
Biomarcador 1 iso1	68	2.53	6.53	.001**	15.63	10.23	0.00 / 89.22	20.00	14.08
Biomarcador 1 iso2	68	1.96	3.77	.003**	21.80	13.63	0.00 / 108.76	24.57	18.00
Biomarcador 1	68	1.45	1.32	.021 *	37.43	24.84	2.57 / 131.66	32.30	36.95
Biomarcador 2	67	1.71	2.10	.001**	71145	29678	1330 / 360856	90952	72198
NGAL	90	3.98	19.64	.000**	194565	74846	1552 / 2317550	337535	201363
Biomarcador 3	39	3.38	13.22	.003**	924.85	564.29	105.33 / 6120.30	1109.41	622.97

Análisis exploratorio y descriptivo (UA: unidades arbitrarias); * = Desvío significativo pero leve ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal; ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

Tabla 15. Valores de los nuevos biomarcadores urinarios. Medida al año (T12)

Variable	N válido	Exploración: Forma			Centralidad		Rango (Mín. / Máx.)	Variabilidad	
		Asimetría	Curtosis	Test KS: p valor	Media	Mediana		Desviación estándar	Rango intercuartil
Biomarcador 1 iso1	78	2.02	3.46	.000**	20.28	12.29	0.00 / 101.22	23.72	12.68
Biomarcador 1 iso2	78	2.32	6.09	.002**	25.04	15.64	0.00 / 147.43	29.31	25.27
Biomarcador 1	78	1.91	3.72	.018 *	45.32	32.69	5.11 / 194.28	38.69	32.29
Biomarcador 2	77	1.72	2.32	.000**	74210	28867	1010 / 391718	92654	89640
NGAL	106	4.80	31.70	.000**	195169	79318	681 / 2691995	329980	239918
Biomarcador 3	40	4.02	20.76	.033 *	896.47	670.06	96.42 / 6127.85	984.57	918.84

Análisis exploratorio y descriptivo (UA: unidades arbitrarias);* = Desvío significativo pero leve ($p < .05$) la variable tiende hacia el modelo normal; ** = Desvío grave significativo ($p < .01$) la variable no se ajusta a la normalidad

Seguidamente se ha procedido a analizar la variación en el tiempo de la excreción de los biomarcadores urinarios analizados (*Test no-paramétrico de Friedman [alternativa del ANOVA MR]*).

A. Biomarcador 1 iso 1, biomarcador 1 iso 2 y biomarcador 1 total

A pesar de que se observa un paulatino incremento de la isoforma 1 del biomarcador 1 desde la evaluación basal hasta el año de seguimiento (*Figura 29*), las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas ($p > .05$) (*valor=0.12; p=.952; efecto $R^2=.015$*).

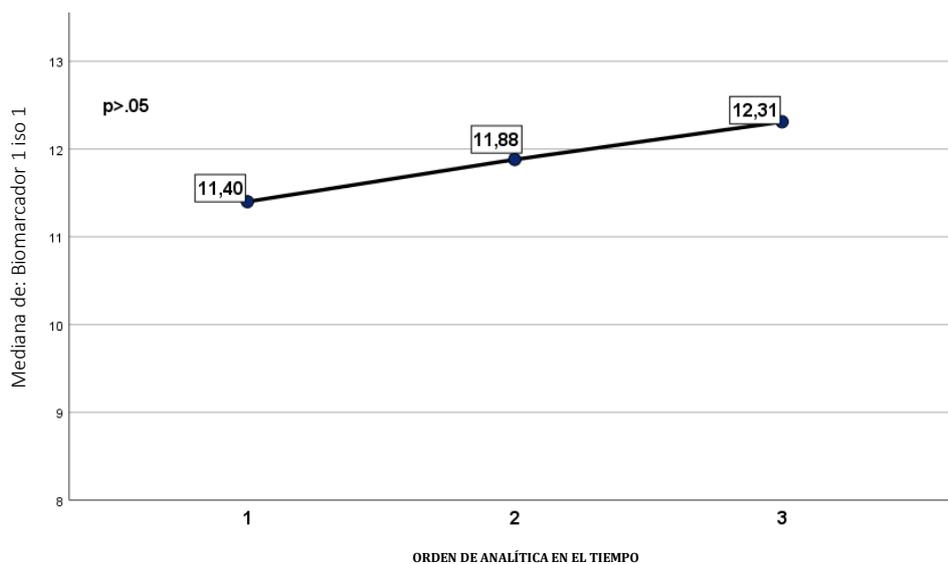


Figura 29. Variación del biomarcador 1 iso 1 (UA)

Diagrama de medianas. Tiempo: 1 año. N=63

En cuanto a la isoforma 2 del biomarcador 1, se observa (*Figura 30*) un cierto incremento en los valores de la medición intermedia para terminar al año en valores similares a los basales, pero estos cambios tampoco son estadísticamente significativos ($p > .05$) (*valor: 1.47*; $p\text{-valor} = .480$; $R^2 = .000$).

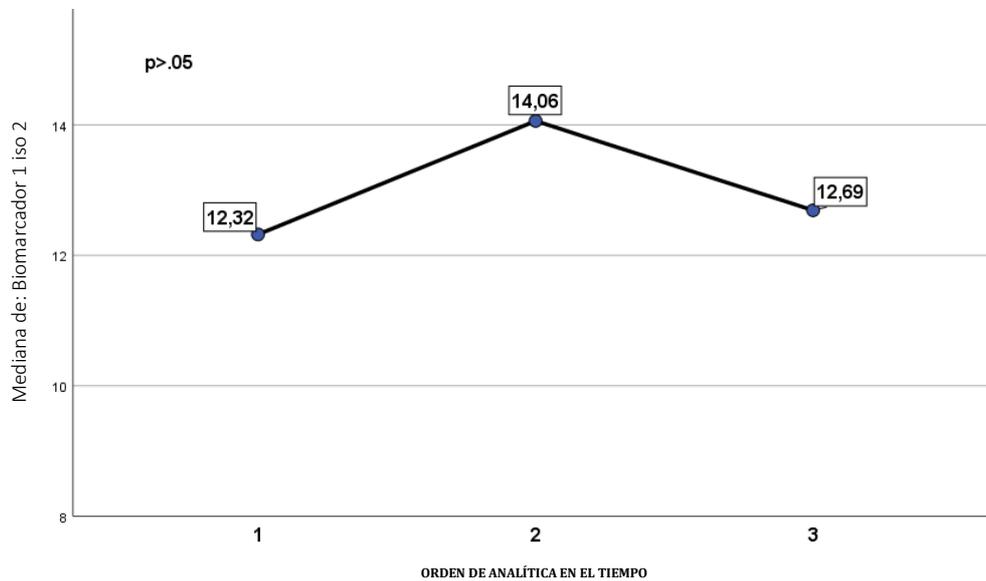


Figura 30. Variación del biomarcador 1 iso 2 (UA)

Diagrama de medianas. Tiempo: 1 año N=66

Finalmente, en cuanto a la excreción total de biomarcador 1, las diferencias que se observan (*Figura 31*) no llegan a la significación estadística ($p > .05$) (*valor=0.94*; $p\text{-valor} = .636$; $R^2 = .008$).

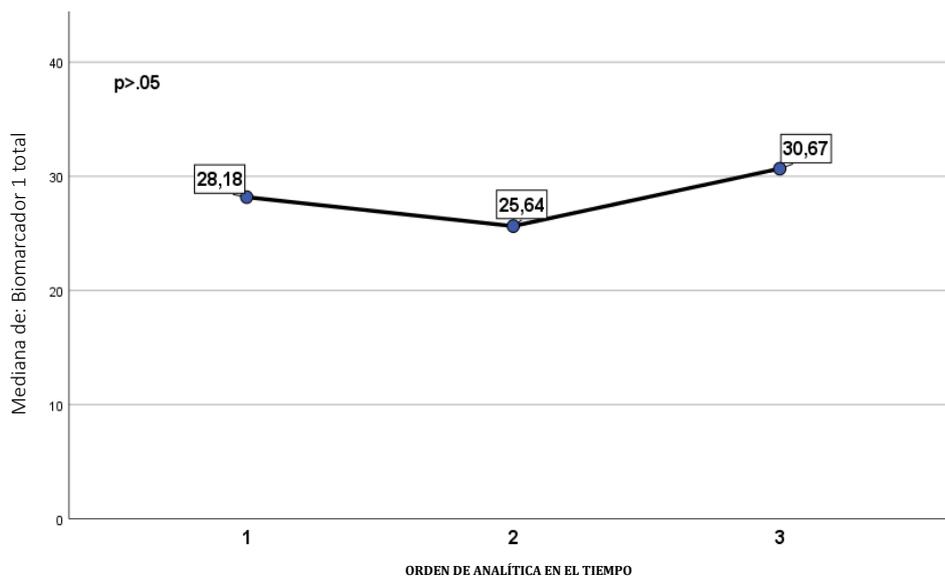


Figura 31. Variación del biomarcador 1 total (UA)

Diagrama de medianas. Tiempo: 1 año. N=66

No existen diferencias estadísticamente significativas de los valores de biomarcador 1 (iso1, iso2 y total) desde la evaluación basal hasta el año de seguimiento.

B. Biomarcador 2

En la línea de los resultados anteriores, las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas aunque se observan algunas variaciones durante el año de evaluación de este parámetro (*Figura 32*) ($p > .05$) ($\text{valor} = 0.49$; $p\text{-valor} = .752$; $R^2 = .013$).

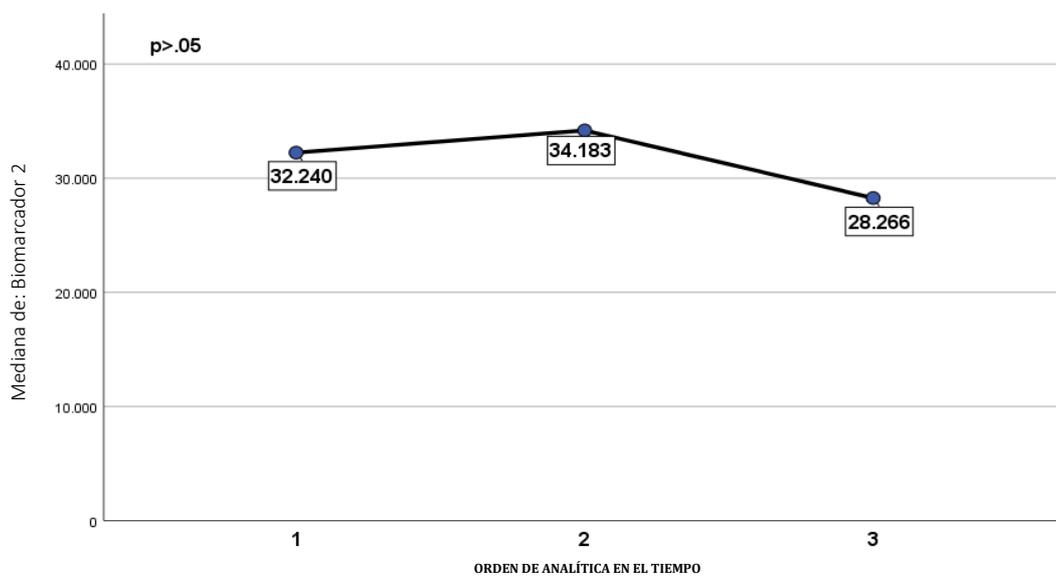


Figura 32. Variación del biomarcador 2 (UA)

Diagrama de medianas. Tiempo: 1 año. N=58

No existen diferencias estadísticamente significativas de los valores de biomarcador 2 desde la evaluación basal hasta el año de seguimiento. Por este motivo tampoco se realiza análisis uni-multivariante de esta variable.

C. NGAL

En este parámetro se observa un aumento significativo con respecto al basal tanto en la medida intermedia como en la final, al año (Figura 33). ($p < .01$) ($\text{valor} = 9.73$; $p\text{-valor} = .008$) (*tamaño del efecto moderado* ($R^2 = 4.4\%$)).

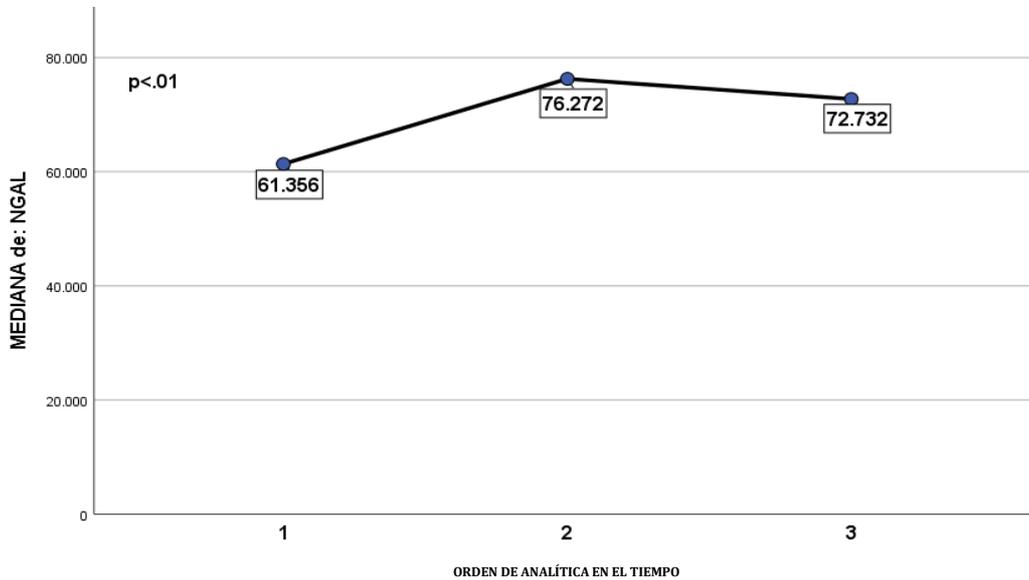


Figura 33. Variación del biomarcador NGAL (UA)

Diagrama de medianas. Tiempo: 1 año. N=89

Existen diferencias estadísticamente significativas de los valores de NGAL desde la evaluación basal hasta el año de seguimiento.

D. Biomarcador 3

En el análisis de la evolución en el tiempo de la excreción del biomarcador 3 se aprecia una cierta tendencia al alza (Figura 34), sin embargo esta diferencia no alcanza significación estadística ($p > .05$) ($\text{valor} = 3.66$; $p\text{-valor} = .158$) (*tamaño del efecto casi nulo* ($R^2 = .009$)).

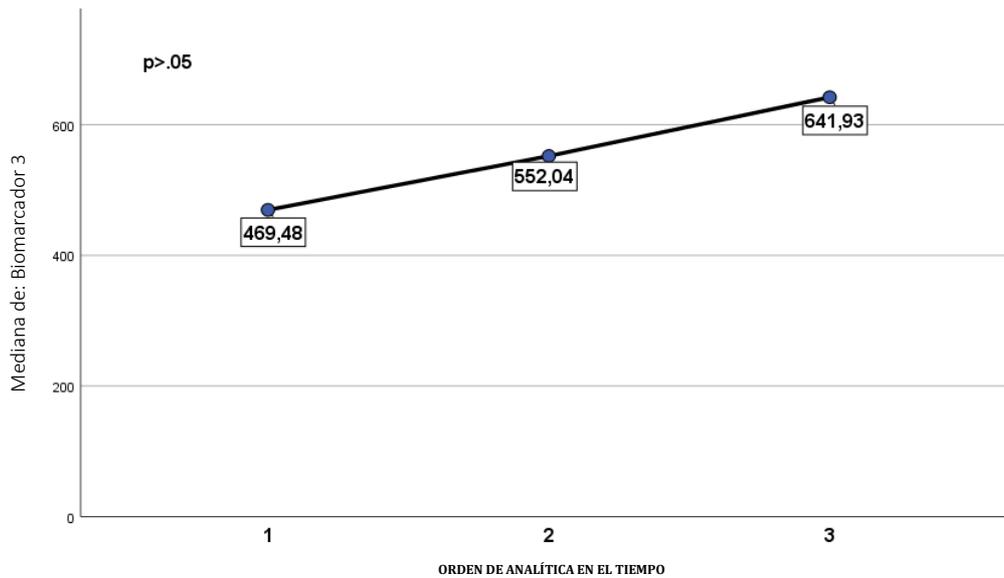


Figura 34. Variación del biomarcador 3 (UA)

Tiempo: 1 año N=35. Diagrama de medianas

No existen diferencias estadísticamente significativas de los valores de biomarcador 3 desde la evaluación basal hasta el año de seguimiento, habiendo únicamente una tendencia al incremento en este periodo.

3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN DE LA ERC G4-G5

La variable fundamental del presente estudio es la velocidad de progresión de la ERC, que puede ser rápida o lenta según el descenso de la TFG en un año. Definiendo «ERC progresiva rápida» como la pérdida de al menos 5ml/min de TFG en un año, casi la mitad de los pacientes de nuestra muestra quedan clasificados como «progresores rápidos» (47.2%) (IC 38.4% - 57.3%) (Figura 35), valor desde el que se estima la prevalencia de la «ERC progresiva rápida» entre 38.442 y 57.348 casos por cada 100 mil pacientes con ERC en estadios G4 y G5 (95% de confianza). Prevalencia del 47.2% de la ERC G4-G5 progresiva rápida dentro de la ERC crónica global (prevalencia 15.1% IC 95%: 14.3-16.0, entre 14.300 y 16.00 casos por cada 100mil habitantes) (5).



Figura 35. Velocidad de progresión de la ERC G4-G5

N=214

3.1. Relación del sexo y de la edad con la progresión rápida de la ERC G4-G5

La velocidad de progresión en hombres y mujeres es muy similar (49.6% vs 43.2%) ($p > .05$) (efecto $< 1\%$), por consiguiente el sexo no es un factor predictor de la misma. En cambio la edad es un factor predictor tanto si se analiza en forma continua ($p < .001$) como si se hace en forma categórica ($p < .01$) (efecto moderado en torno al 7%). Los datos revelan que la ERC G4-G5 progresa más rápido en los pacientes más jóvenes ($OR = 1.04$ por año menos de edad). La progresión es 3.64 veces más probable entre pacientes de ≤ 65 años que entre los que superan los 80 años (65.9% vs 34.6%) ($OR = 3.64$), y también es 3 veces más probable entre los pacientes de hasta 75 años que entre los mayores de 75 (62.1% vs 35.3%) ($OR = 3.01$) (Tabla 16).

Tabla 16. Relación del SEXO y de la EDAD con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (n=101)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
SEXO: Hombre / Mujer	214	49.6% / 43.2%	0.83 ^{NS}	.362	.362	1.30	0.74 / 2.26	.005
EDAD MEDIA	214	71.2(±13.5) 77.3(±11.7)	3.86**	.000	.001	1.04	1.02 / 1.06	.073
Categórica:	214		10.88**	.004	.005	--	--	.067
<=65 / >=81		65.9% / 34.6%			.001	3.64	1.64 / 8.08	--
66-80 / >=81		49.5% / 34.6%			.050	1.85	1.00 / 3.42	--
Categórica:	214		15.24**	.000	.000	3.01	1.72 / 5.26	.093
<=75 / >75		62.1% / 35.3%						

Análisis univariante de la asociación; N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$);** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Como vemos, en cuanto al sexo, únicamente encontramos una tendencia hacia la progresión rápida ligeramente superior en los hombres con respecto a las mujeres (49.6% vs 43.2%). El efecto del sexo en la progresión de la ERC siempre ha sido un tema de debate, donde la mayoría de la evidencia parece apuntar hacia un efecto negativo del género masculino, por tanto, en la línea de nuestros hallazgos. Algunos autores han sugerido que la progresión de la ERC es más lenta en mujeres que en hombres, y que este dimorfismo sexual se debe principalmente a acciones directas de las hormonas sexuales sobre el metabolismo celular (140). Eriksen e Ingebretsen (54) observaron que el sexo femenino se asocia con una disminución más lenta de la TFG y una mejor supervivencia renal y del paciente, y el sexo masculino tiene un efecto negativo en la disminución de la TFG. Los resultados de su estudio indicaron que las medidas preventivas pueden ser especialmente importantes en los hombres, y más aún si su pronóstico adverso es causado por factores de riesgo modificables. Haroun y cols. (141) encontraron un riesgo relativo de necesitar de terapia renal sustitutiva de 1,7 para los hombres con respecto a las mujeres, tras ajustar por las variables de confusión presión arterial, diabetes y tabaquismo.

Por otro lado, en nuestro estudio la menor edad se objetivó como un predictor estadísticamente significativo y con un efecto moderado sobre la progresión rápida, lo que está en consonancia con la literatura científica. En concreto, se encontró la edad menor de 75 años como factor predictor de progresión rápida. En el estudio de Eriksen e Ingebretsen (54) la ERC, ya en el estadio G3, se asocia con una mayor incidencia acumulada de agudizaciones, en particular para los menores de 70 años en comparación con los pacientes de mayor edad. El mayor riesgo de agudizaciones de la ERC a edades menores aumenta el riesgo de progresión rápida con respecto a los pacientes de mayor edad. La alta prevalencia de ERCT en edades avanzadas que se observa en los registros renales se explica por la alta prevalencia de la ERC en estos grupos de edad y no por la progresión rápida de la ERC.

3.2. Relación del estadio G4-G5 con la progresión rápida de la ERC

Se observa claramente más progresión rápida en el estadio G5 que en el G4 (68.9% vs 41.5%) ($p < .001$; efecto del 6.7%) (OR=3.13) (Tabla 17).

Tabla 17. Relación del estadio G4-G5 con la progresión rápida de la ERC

Factor Predictor	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresivo rápido (n=99)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
Estadio G5/ G4	209	68.9% / 41.5%	10.65**	.001	.001	3.13	1.55 / 6.32	.067

Análisis univariante de la asociación; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .05$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

En nuestra muestra de pacientes con ERCA la mayoría están en estadio G4 (78.5%) y el resto en estadio G5 (21.5%), y constatamos un 52.5% de progresores lentos frente a 47.5% de progresores rápidos. Como acabamos de señalar, es más relevante el estadio G5 frente al G4 en cuanto a la progresión rápida. La ERC se ha considerado tradicionalmente como inexorablemente progresiva cuando la TFG cae por debajo de un punto hipotético de no retorno, como describen varios estudios.

El Estudio Afroamericano de Enfermedad Renal e Hipertensión (AASK) de 949 pacientes con ERC G3 seguidos durante 12 años mostró que, aunque el 3,3% de los pacientes presentaron mejoría de la TFG (+1,06 ml/min/año), ésta empeoró en el restante 96.2% (-2,45 ml/min/año) (142) (Figura 36).

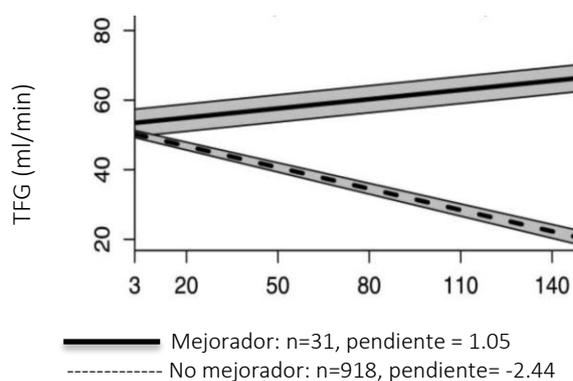


Figura 36. Estudio Afroamericano de Enfermedad Renal e Hipertensión

Evolución de la TFG en el tiempo en pacientes con ERC G3 (142)

En otro estudio de 347 pacientes con ERC G3 seguidos durante 10 años, el 48,1% no progresó, mientras que el 17,3% progresó al estadio G4 y el 34,6% lo hizo al estadio G5 (143). En Francia, de 406 pacientes con diferentes estadios de ERC, 15,3% mejoraron su TFG (+1,88 ml/min/año), sin embargo el resto (84.7%) empeoraron su TFG (-2,23 ml/min/año) (144). Se observaron resultados similares en el estudio *Modification of Diet in*

Renal Disease (MDRD) en 840 pacientes con diversas enfermedades renales seguidos durante 2 años ya que, a pesar de la restricción de proteínas en la dieta y el control estricto de la presión arterial, se observó una TFG estable en el 19%, incluso reversión de la ERC en el 11%, pero progresión en el 70% restante (145). Otro estudio en 1.443 pacientes con ERC en diferentes estadios que analizó si la derivación a consulta de Nefrología podía influir en el curso de la ERC, detectó una mejora significativa de la TFG en el 48,2% de los pacientes con ERC G2, en el 29,3% de los pacientes con ERC G3, y solamente en el 14,7% de los pacientes con ERC G4, poniendo de manifiesto mayor progresión cuanto más avanzado es el estadio de la ERC, aunque puede enlentecerse mediante la intervención precoz del nefrólogo (146). Claramente, la velocidad de la progresión de la ERC está relacionada con el estadio de la misma y con el comienzo de la intervención (93).

A la vista de estos estudios y en consenso con nuestro trabajo, podemos concluir que la progresión de la ERC es la norma sobre todo cuanto más avanzado es el estadio, de ahí la importancia del diagnóstico e intervención precoz en las Consultas de Nefrología.

3.3. Relación de la etiología con la progresión rápida de la ERC G4-G5

En cuanto a las distintas etiologías, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas que puedan justificar una mayor progresión rápida asociada a alguna de ellas ($p > .05$). Solamente se observa una tendencia en pacientes con ERC de causa hematológica (60%) o diabética (59%) (Tabla 18).

Tabla 18. Relación de la etiología con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (n=99)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
ETIOLOGÍA	208		5.82 NS	.560	.569	--	--	.037
Enf. Hematológicas		60.0% / 42.3%			.472	2.04	0.29 / 14.39	.472
Nef. Diabéticas		59.0% / 42.3%			.190	1.96	0.72 / 5.36	.190
Enf. Inmunológicas		58.8% / 42.3%			.292	1.95	0.56 / 6.73	.292
Nef. Tóxicas		54.5% / 42.3%			.496	1.64	0.40 / 6.76	.496
Enf. Congénitas		50.0% / 42.3%			.733	1.36	0.23 / 8.08	.733
Enf. Urológicas		50.0% / 42.3%			.641	1.36	0.37 / 5.03	.641
Nef. Vasculares		40.0% / 42.3%			.833	0.91	0.38 / 2.20	.833
Multifactorial		42.3%			--	1	--	--

Análisis univariante de la asociación; N.S.= NO significativo al 10% ($p > .100$)

Este hallazgo está sustentado por la mayor proteinuria y, por tanto, mayor riesgo de progresión rápida en aquellas patologías como la nefropatía diabética y las gammopatías monoclonales de significado renal, en comparación con la nefroangiosclerosis (83). Por

un lado, la proteinuria glomerular paradigma en la nefropatía diabética. Por otro lado, la nefropatía por cilindros del mieloma, la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina y la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal, son las enfermedades renales más comunes en el mieloma, y ejemplo de daño asociado a proteinuria monoclonal (48).

3.4. Relación del tratamiento farmacológico habitual con la progresión rápida de la ERC G4-G5

En el estudio de la relación entre los tratamientos habituales de los pacientes de nuestra serie con la progresión rápida de la ERC G4-G5 (*Tabla 19*), se ha encontrado que aquellos tratados con:

1. Eritropoyetina: progresan rápido el 60% frente al 37.3% que progresa rápido sin recibirlo ($p<.01$) (*efecto moderado del 6.7%*). Existe un riesgo 2.5 veces mayor de que progresen rápido aquellos que reciben dicho tratamiento ($OR=2.52$).
2. Sintrom (acenocumarol): progresan rápido solamente el 22.9 % frente al 52.3% que lo hace sin tomarlo ($p<.01$) (*efecto moderado del 6.7%*). Esto podría sugerir un efecto protector ($OR=0.27$).
3. Calcioantagonistas: progresan rápido el 53.6% de los que reciben este tratamiento frente al 37.3% de los que no lo reciben ($p<.05$) (*efecto del 3.4%*). Existe un riesgo 1.9 veces mayor de que progresen rápido aquellos que lo reciben ($OR=1.94$).
4. Antiagregantes: progresan rápido el 39.8% de los tratados frente al 54.3% de los que no tienen este tratamiento ($p<.05$) (*efecto del 2.8%*). Esto puede sugerir un efecto protector ($OR=0.56$).
5. Zemplar: progresan rápido solamente el 33.3% frente al 51.2% que progresa rápido sin recibir dicho tratamiento ($p<.05$) (*efecto del 3.1%*). Esto también puede sugerir un efecto protector ($OR=0.48$).

Tras los anteriores, aparecen tres fármacos cuya asociación con la progresión rápida de la ERC es de menor relevancia ($p<.10$) (*tamaños del efecto leves 2%-2.4%*). Éstos son: beta-bloqueantes (38.5% vs 52.3%) ($OR=0.57$), IECA-ARA II (53.9% vs 41.1%) ($OR=1.68$) y, por último, la insulina (57.4 % vs 43.5%) ($OR=1.75$).

Tabla 19. Relación del tratamiento farmacológico habitual con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor: TRATAMIENTO Sí / No	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (n=98)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
Hipolipemiantes	208	48.0% / 44.6%	0.19 ^{NS}	.665	.665	1.15	0.62 / 2.12	.001
Diuréticos	208	45.2% / 51.6%	0.72 ^{NS}	.397	.398	0.77	0.43 / 1.40	.005
Calcioantagonistas	208	53.6% / 37.3%	5.29 *	.021	.022	1.94	1.10 / 3.42	.034
Suplementos Fe	208	49.1% / 44.7%	0.41 ^{NS}	.523	.523	1.20	0.69 / 2.07	.003
Quelantes	208	47.2% / 47.0%	0.00 ^{NS}	.974	.974	1.01	0.58 / 1.74	.000
Antiagregantes	208	39.8% / 54.3 %	4.38 *	.036	.037	0.56	0.32 / 0.97	.028
IECA / ARA II	209	53.9% / 41.1%	3.43 †	.064	.065	1.68	0.97 / 2.90	.022
Hidroferol (calcifediol)	208	52.5% / 42.1%	2.26 ^{NS}	.132	.133	1.52	0.88 / 2.63	.014
Eritropoyetina	208	60.0% / 37.3%	10.57**	.001	.001	2.52	1.44 / 4.43	.067
B-bloqueantes	208	38.5% / 52.3%	3.75 †	.053	.054	0.57	0.32 / 1.01	.024
Insulina	208	57.4% / 43.5%	3.10 †	.078	.080	1.75	0.94 / 3.27	.020
Zemplar (paricalcitol)	208	33.3% / 51.2%	4.76 *	.029	.031	0.48	0.24 / 0.94	.031
Analgésicos	208	35.6% / 50.3%	3.08 †	.079	.082	0.54	0.28 / 1.08	.020
Antidiabéticos	208	46.3% / 47.3%	0.01 ^{NS}	.912	.912	0.96	0.48 / 1.91	.000
Antipsicot.-Antidepre.	208	38.5% / 49.1%	1.44 ^{NS}	.230	.232	0.65	0.32 / 1.32	.009
Sintrom (acenocumarol)	207	22.9% / 52.3%	10.13**	.001	.002	0.27	0.12 / 0.63	.067
A-bloqueantes	208	54.8% / 45.8%	0.87 ^{NS}	.350	.352	1.44	0.67 / 3.10	.006
Hormonal	208	56.7% / 45.5%	1.28 ^{NS}	.257	.260	1.57	0.72 / 3.42	.008
Rocaltrol (calcitriol)	208	50.0% / 46.9%	0.06 ^{NS}	.810	.810	1.13	0.41 / 3.14	.000
Mimpara (cinacalcet)	207	46.2% / 46.9%	0.00 ^{NS}	.958	.958	0.97	0.32 / 2.99	.000

Análisis univariante de la asociación; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .10$); † = Casi significativo ($p < .10$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

En nuestra serie de pacientes el tratamiento con eritropoyetina es un factor de progresión. La anemia de la ERC se debe principalmente a la producción reducida de eritropoyetina por el riñón. Los pacientes con anemia secundaria a ERC son los que presentan un estadio de ERC más avanzado y, por tanto, tienen mayor riesgo de progresión rápida *per se*. Además, estos pacientes presentan anemia más intensa y las dosis de eritropoyetina necesarias para su tratamiento son más altas, siendo susceptibles de fluctuaciones en sus niveles de hemoglobina que favorecen la progresión. Recordemos que la anemia en sí misma es un factor de riesgo para la evolución a ERCT (89) (147). Por otra parte, la relación del tratamiento con eritropoyetina y la progresión rápida de la ERC está apoyada por la evidencia, ya que aunque la administración de eritropoyetina corrige la anemia, han surgido indicios sobre un posible deterioro de la función renal asociado al aumento de la presión arterial. La eritropoyetina parece acentuar la disfunción endotelial subyacente mediante la producción vascular elevada de endotelina, dando lugar a vasoconstricción. Además, la endotelina está implicada en el control del volumen extracelular, y por tanto de la presión arterial, a través de la regulación de la hemodinámica renal y de la TFG al

modular la excreción de sodio y agua. Por tanto, la endotelina juega un papel en la progresión de la ERC al generar aumento de la presión arterial, desarrollo de hipertrofia cardiovascular y aumento del grado de lesión renal (148). Se ha comprobado que las concentraciones plasmáticas de endotelina aumentan notablemente en pacientes con ERC en estadio terminal (149). Estas inquietudes acerca del tratamiento con eritropoyetina disminuyeron posteriormente gracias a la evidencia clínica adicional. Un estudio mostró que la administración temprana de eritropoyetina en pacientes con ERC avanzada retrasó la progresión y el inicio de la diálisis (150). Sin embargo, sigue habiendo dudas al respecto ya que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), estimulado por la eritropoyetina, se ha descrito como un contribuyente importante en la progresión de la ERC. Por este motivo, Saluk y cols. (151) estudiaron los niveles de VEGF y observaron que estaban significativamente elevados en pacientes con ERCT, si bien no encontraron diferencias en los niveles de VEGF entre los pacientes con ERCT tratados y no tratados con eritropoyetina. Por tanto, propusieron nuevos estudios para determinar si el tratamiento con eritropoyetina y los niveles de hemoglobina suponen alguna influencia en los niveles de VEGF y en la progresión de la ERC.

En cuanto al tratamiento con antiagregantes y anticoagulantes (Sintrom), en nuestro trabajo se asocian con progresión lenta de la ERC, es decir, son factores protectores. Con respecto al potencial efecto protector de la terapia anticoagulante/antiagregante en la ERC, existe poca evidencia. Un estudio relativamente reciente en ratas concluyó que la antitrombina III, un potente anticoagulante con propiedades antiinflamatorias, impidió la transición IRA-ERC mediante la inhibición de la inflamación, y presentó a la antitrombina III como potencial estrategia terapéutica para la prevención de la progresión de la ERC después de la IRA (152). Por otro lado, como se explica en nuestro estudio, la ERC aumenta el riesgo cardiovascular y los eventos cardiovasculares favorecen agudizaciones de la insuficiencia renal que incentivan la progresión de la ERC. En este sentido existe evidencia acerca de la prevención cardiovascular en pacientes con ERC. En un metanálisis donde se incluyeron 50 estudios que examinaron los efectos de los agentes antiplaquetarios utilizados para la prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ERC, se detectó una reducción en el riesgo de infarto de miocardio con agentes antiplaquetarios en comparación con placebo; sin embargo, se observó un riesgo de hemorragia mayor. En concreto, el análisis secundario del estudio *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* informó que el uso de aspirina a dosis bajas (75 mg) en pacientes con TFG <45 ml/min se asoció con una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, pero también con un riesgo dos veces mayor de sangrado asociado (153). Las guías de KDIGO 2013 recomiendan el tratamiento con terapia antiplaquetaria para prevención secundaria en pacientes con ERC, a menos que el riesgo de hemorragia

supere el beneficio cardiovascular potencial (154). Destacamos de nuevo la importancia de la individualización en el tratamiento del paciente por parte del nefrólogo.

Con respecto a los antihipertensivos, en nuestro estudio el tratamiento con calcioantagonistas está relacionado de forma estadísticamente significativa con la progresión rápida de la ERC, y encontramos dos tendencias: el tratamiento con IECA-ARA II como factor de progresión rápida, y el tratamiento con betabloqueantes como factor protector.

Posiblemente la relación encontrada con los calcioantagonistas se deba a que los pacientes tratados con este tipo de fármaco, segundo escalón de la terapia antihipertensiva, suelen ser hipertensos más severos que precisan combinación de varios fármacos, presentan peor control de PA y mayor riesgo de progresión de su ERC. Además, como Carlström, Wilcox, y Arendshorst (16) indicaron, los calcioantagonistas en sí mismos son fármacos que afectan a la autorregulación renal al ser bloqueadores de los canales de calcio. La presión hidrostática de los capilares glomerulares y, por lo tanto, la constancia de la TFG, en parte está estrictamente controlada por un sistema de canales de calcio responsables del tono miogénico de las arterias interlobulillares/arqueadas y de la arteriola aferente. La alteración de la hemodinámica renal puede favorecer la hiperfiltración y el daño gomerular en los pacientes tratados con calcioantagonistas.

En nuestro estudio no se ha analizado la estrategia terapéutica (bloqueo simple o doble bloqueo del SRAA) prescrita a cada paciente con IECA/ARAII, primer escalón de la terapia antihipertensiva, pero podemos decir que los IECA-ARA II en tratamiento simple o combinado se presentan como factor de progresión rápida. Este dato viene apoyado por el hecho de que, aunque el empleo de este tipo de fármacos es uno de los paradigmas actuales de nefroprotección por ser antihipertensivos (objetivo de presión arterial PA<130/80), reducir la proteinuria (<300mg/24h) y enlentecer así la progresión de la ERC, su empleo crónico en monoterapia puede empeorar la nefropatía al producir aumento reactivo y persistente de angiotensina y aldosterona por «fenómeno de escape». El aumento crónico de angiotensina II y aldosterona empeora enfermedades como la insuficiencia cardíaca y la nefropatía (155). En un intento de paliar este hecho, en ocasiones se recurre al tratamiento combinado IECA/ARAII con el consiguiente riesgo de eventos sobreañadidos (IRA e hiperpotasemia) como describen los ensayos clínicos *ONTARGET*, *VA-Nephron-D* o *ALTTUD*, y que pueden contribuir a acelerar la progresión de la ERC. Los resultados renales con telmisartán, ramipril o ambos en personas con alto riesgo vascular (ensayo clínico *ONTARGET*), y la inhibición combinada de la angiotensina para el tratamiento de la nefropatía diabética (ensayo clínico *VA-Nephron-D*), mostraron inesperadamente un mayor riesgo de eventos

adversos como IRA, hiperpotasemia y/o necesidad de diálisis (156) (157) (158). La terapia combinada de un inhibidor de la renina (aliskiren) junto con un ARA II o IECA en la diabetes tipo 2 (ensayo clínico ALTITUDE) mostró un aumento similar del riesgo de eventos cardiovasculares. A pesar de este efecto secundario, el bloqueo dual redujo la proteinuria y disminuyó la progresión hacia la ERCT en comparación con la monoterapia (159). Otra consideración es que estos enfoques de terapia dual utilizaron las dosis recomendadas para monoterapia de ambos fármacos. Se ha sugerido una estrategia terapéutica diferente basada en la combinación de dosis inferiores a las recomendadas para monoterapia de un IECA y un ARAII, para bloquear eficazmente el SRAA sin una reducción excesiva de la presión arterial ni otros efectos secundarios. En este sentido, también se podría considerar la terapia dual en pacientes con proteinuria residual a pesar de monoterapia a dosis máxima, realizando un estrecho control de la presión arterial, la función cardíaca y renal (Ensayo clínico VALID) (160). Las guías KDIGO 2013 sugieren que se utilice un ARAII o IECA en diabéticos con ERC y excreción de albúmina en orina de 30 a 300 mg/24 horas, tanto en diabéticos como no diabéticos con ERC y excreción urinaria de albúmina >300 mg/24 horas, pero indican que no hay evidencia suficiente para recomendar su combinación para prevenir la progresión de la ERC. Por tanto, los IECA y ARAII son herramientas terapéuticas muy valiosas pero precisan de seguimiento estrecho puesto que pueden ser un «arma de doble filo» en cuanto a la evolución de la ERC.

Con respecto al tratamiento con betabloqueantes como factor protector, nuestros hallazgos concuerdan con estudios previamente publicados. Es importante reseñar que el sistema nervioso simpático se activa en la ERC actuando como factor clave en la progresión de la disfunción renal, y también puede contribuir al inicio/progresión de la enfermedad cardiovascular (161), de ahí el efecto beneficioso de estos fármacos. Sin embargo, también se cree que la reducción del gasto cardíaco y la consiguiente disminución de la perfusión renal causada por los betabloqueantes es perjudicial en pacientes con ERC (162). Dos estudios multicéntricos informaron de los efectos protectores renales del carvedilol (163), un betabloqueante vasodilatador, pero todavía no se ha concluido si los betabloqueantes (especialmente los betabloqueantes vasodilatadores) representan simplemente la tercera línea de agentes antihipertensivos en pacientes con ERC o son más adecuados para la protección renal. Por otro lado, debido a su efecto antioxidante, los betabloqueantes pueden conseguir importantes beneficios contra el daño renal inducido por hiperglucemia en pacientes diabéticos que presentan un sistema de defensa antioxidante endógeno deprimido. El desarrollo de nefropatía diabética se asocia con un mayor estrés oxidativo, y los betabloqueantes nebivolol y carvedilol poseen importantes propiedades auxiliares además de inhibir los β -

adrenoceptores (164) (165). La guías KDIGO 2013 recomiendan que se utilicen betabloqueantes como agentes antihipertensivos de tercera línea en pacientes con proteinuria.

En nuestro trabajo el tratamiento con insulina presenta una asociación con la progresión rápida de la ERC G4-G5 que tiende a la significación estadística. Este hallazgo deja entrever la progresión rápida de la ERC G4-G5 en aquellos pacientes que precisan tratamiento con insulina, bien por diabetes mellitus de inicio o por la resistencia a la insulina generada por la ERC en sí misma. La resistencia a la insulina se vuelve casi universal en aquellos que alcanzan la etapa terminal de la ERC, debido a inactividad física, inflamación crónica, estrés oxidativo, deficiencia de vitamina D, acidosis metabólica, anemia, alteración de las adipocinas y alteración del microbioma intestinal. La resistencia a la insulina contribuye a la progresión de la ERC al empeorar la hemodinámica renal por varios mecanismos como la activación del sistema nervioso simpático, la retención de sodio y la regulación a la baja del sistema de péptidos natriuréticos (166). Además, recordemos que la proteinuria de tipo glomerular de la diabetes se asocia con riesgo elevado de progresión de la ERC (83), y que el control glucémico retrasa el desarrollo de albuminuria, la progresión a proteinuria manifiesta y la pérdida de TFG en pacientes diabéticos (*The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group 1995*). El hecho de precisar tratamiento con insulina (y no solo antidiabéticos orales) podría estar relacionado con pacientes con una diabetes mellitus más agresiva, peor controlada, y de ahí la asociación insulina y progresión rápida de la ERC. Además de los bloqueadores del SRAA, en los últimos años han surgido los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), como la empagliflozina, indicados en pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular porque se ha visto que disminuyen marcadamente la progresión de la nefropatía diabética (ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME). Estos efectos no se explican directamente por un mejor control de la glucosa, sino que parecen involucrar cambios beneficiosos en la retroalimentación tubuloglomerular, en la hemodinámica intrarrenal, en la carga de trabajo tubular así como en el estrés oxidativo y, por lo tanto, se podría especular que los beneficios puedan ocurrir incluso en pacientes no diabéticos (168) (169). Sería interesante analizar a medio-largo plazo la relación del tratamiento con estos fármacos de reciente implantación con la progresión de la ERC.

Por otro lado, encontramos al paricalcitol (Zemlar) como factor protector. Este hallazgo está en consonancia con la evidencia que propone a este fármaco para controlar el hiperparatiroidismo secundario y el desarrollo de osteodistrofia renal con ERC progresiva secundaria (170). Teng y cols. (171) concluyeron que los pacientes que reciben paricalcitol (análogo de la vitamina D) frente a los que reciben calcitriol (forma estándar de la vitamina D) tienen una ventaja de supervivencia significativa porque disminuye las

elevaciones de los niveles séricos de calcio y fósforo en comparación con el calcitriol, evitando así acelerar la enfermedad vascular y la muerte en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo (171). Además, el estudio VITAL, un ensayo controlado aleatorizado, probó la hipótesis de que el paricalcitol reduce persistentemente la albuminuria en sujetos diabéticos tipo 2 con ERC (TFG \geq o igual a 15ml/min) que ya reciben terapia con IECA y / o ARA II. La adición de 2 μ g/día de paricalcitol a la inhibición del SRAA reduce de forma segura la albuminuria residual en pacientes con nefropatía diabética (172) y, por ende, el riesgo de progresión.

Por último, no hallamos relación estadísticamente significativa entre el tratamiento hipolipemiante y la progresión rápida de la ERC G4-G5; sin embargo, hay bastante evidencia que apoya esta asociación. Aunque en este sentido parte de la evidencia previa es en ERC que precisa terapia renal sustitutiva, es interesante conocerla puesto que podría ser aplicada en etapas más tempranas de la ERC. El riñón es un órgano muy vascularizado y, debido a ello, la vía final común de patologías que repercuten sobre los vasos sanguíneos, como la ateromatosis favorecida por la hiperlipemia y la HTA. La ateromatosis avanzada está implicada en la nefroangioesclerosis, una de las causas más frecuentes de ERC crónica. Al igual que la ateromatosis afecta a los vasos renales, también lo hace a los coronarios. La dislipemia favorece la progresión de la ERC, y más cuando hay implicada patología cardíaca que repercute indirectamente a nivel renal. El ENSAYO CLÍNICO 4S evaluó el efecto del hipolipemiante simvastatina sobre la morbimortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica, y mostró seguridad y mejora de la supervivencia a 4 años de los pacientes que habían sufrido un evento coronario agudo (evidencia A) (Ensayo aleatorizado de reducción del colesterol en 4444 pacientes con enfermedad coronaria: el estudio escandinavo de supervivencia con simvastatina (4S). 1994). Posteriormente se vio que la reducción del colesterol LDL con la terapia basada en estatinas disminuye el riesgo de eventos ateroscleróticos importantes entre los pacientes con ERC. El ENSAYO SHARP (Estudio de Protección Cardíaca y Renal) intentó demostrar, sin éxito posiblemente por el diseño del estudio, que las estatinas (terapia combinada simvastatina/ezetimiba) disminuyen la mortalidad en paciente en hemodiálisis. La recomendación indicada fue continuar con el tratamiento hipolipemiante si el paciente lo venía realizando desde antes de iniciar hemodiálisis, puesto que no se encontró evidencia en cuanto a la disminución de la mortalidad al administrarlo de novo ni tampoco que apoyase su suspensión (174). Por otro lado, en diálisis peritoneal existe mayor riesgo de dislipemia y vasculopatía debido a la carga de glucosa de las bolsas de infusión dialítica, y a una depuración menos eficaz inherente a la técnica. En estos pacientes la prescripción de estatinas está consensuada en las guías de práctica clínica pero no demostrada. Para finalizar, existen varios estudios que mostraron

un aumento en el número de células progenitoras endoteliales circulantes y mejoras en la función de las células madre mesenquimales asociado al tratamiento con estatinas (pravastatina), ambos efectos podrían ser aplicados en la terapia regenerativa futura de la ERC (175) (176).

3.5. Relación de los factores de riesgo y eventos sobreañadidos con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Se ha analizado el efecto de los factores de riesgo y los eventos sufridos por los pacientes de nuestra muestra de estudio sobre la progresión rápida de la ERC G4-G5. Los resultados se resumen en la *Tabla 20*, y de ellos se deduce que el único factor de riesgo que tiene relación con la progresión rápida es la hipertensión, 66.7% de los hipertensos frente al 44.5% de los no hipertensos ($p < .05$) (*efecto del 3.1%*) ($OR=2.49$). Ni la cantidad ni el tipo de evento revelan que exista asociación con la progresión rápida de la ERC G4-G5.

Tabla 20. Relación de los factores de riesgo y eventos sobreañadidos con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (n=99)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
Consumo de tóxicos	207	49.0% / 46.2%	0.13 ^{NS}	.722	.722	1.12	0.60 / 2.11	.001
Obesidad	209	39.0% / 49.4%	1.42 ^{NS}	.233	.235	0.66	0.33 / 1.32	.009
Hipertensión	209	66.7% / 44.5%	4.63 *	.031	.036	2.49	1.06 / 5.85	.030
Diabetes mellitus	209	58.3% / 45.9%	1.31 ^{NS}	.253	.256	1.65	0.70 / 3.90	.008
Dislipemia	209	57.1% / 46.3%	0.90 ^{NS}	.344	.347	1.55	0.62 / 3.85	.006
Monorreno	209	58.3% / 45.8%	1.31 ^{NS}	.253	.256	1.65	0.70 / 3.90	.008
Nº de eventos	214	1.47 (±1.81) 1.56 (±1.86)	0.04 ^{NS}	.968	.713	0.97	0.84 / 1.13	.001
Cirugía	214	50.0% / 46.6%	0.14 ^{NS}	.712	.712	1.14	0.56 / 2.34	.001
IC. refractaria	214	53.1% / 46.2%	0.53 ^{NS}	.466	.467	1.32	0.62 / 2.81	.003
Contraste	214	38.1% / 48.2%	0.77 ^{NS}	.379	.382	0.66	0.26 / 1.67	.005
Eventos mayores	214	50.0% / 47.0%	0.06 ^{NS}	.815	.815	1.13	0.41 / 3.13	.000
Hemorragias	214	64.3% / 46.0%	1.76 ^{NS}	.185	.194	2.11	0.68 / 6.53	.011
Sepsis	214	44.4% / 47.3%	0.03 ^{NS}	.866	.866	0.89	0.23 / 3.41	.000
Otros eventos	214	43.8% / 49.6%	0.70 ^{NS}	.404	.404	0.79	0.46 / 1.37	.004

Análisis univariante de la asociación; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .05$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Este hecho podría deberse a que en nuestra serie de estudio la etiología de ERC más frecuente es la nefropatía vascular por HTA (43.3 %), seguida de lejos por la nefropatía diabética (18.8%). Sin embargo, en general, la nefroangioesclerosis por HTA tiene una

tasa de progresión más lenta que la nefropatía diabética debido a que la proteinuria suele ser inferior (49). Es importante señalar que la HTA contribuye a la progresión más rápida de la nefropatía diabética en un alto porcentaje de pacientes, puesto que HTA y diabetes mellitus son dos factores de riesgo que se asocian con frecuencia. La nefropatía diabética es la principal causa de ERCA en el mundo, pero dos de las características clínicas que predicen una disminución más rápida de la TFG son, además de la mayor proteinuria, la mayor presión arterial (57).

La ausencia de relación estadísticamente significativa entre los eventos y la progresión rápida podría deberse a que un gran número de ellos escapan a nuestro registro. Al abarcar nuestro hospital de referencia un amplio área geográfica, éstos tienen lugar en el domicilio del paciente (que encuentra dificultades para trasladarse) o son atendidos en centros sanitarios periféricos. Se consideró relevante analizar esta relación puesto que los episodios de IRA sobre una función renal basal ya deteriorada (ERC), predisponen a nuevos deterioros agudos de función renal y pueden propiciar la progresión más rápida a ERCT. La gravedad, la duración y la frecuencia de los episodios de IRA se reconocen como determinantes clave que influyen en la progresión de la ERC (19) (65). A su vez, la ERC es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, por lo que es de interés resaltar que la prevalencia de ERC en estadio G3 a G5 es aproximadamente del 30% al 60% en pacientes con insuficiencia cardíaca (14), y que las descompensaciones cardíacas favorecen la progresión de la ERC.

MODELO 1. DE LA *HISTORIA CLÍNICA* PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5

Tras los anteriores estudios se han localizado 7 variables que están relacionadas con la progresión rápida de la ERC G4-G5 (*al menos* $p < .05$):

1. Una edad menor ($p < .001$) ($R^2 = 7.3\%$) ($OR = 1.04$ por año menos).
2. El tratamiento con eritropoyetina ($p < .01$) ($R^2 = 6.7\%$) ($OR = 2.52$).
3. El tratamiento con Sintrom (acenocumarol) como factor protector ($p < .01$) ($R^2 = 6.7\%$) ($OR = 0.27$).
4. El tratamiento antiagregante como factor protector ($p < .05$) ($R^2 = 2.8\%$) ($OR = 0.56$).
5. El estadio G5 ($p < .01$) ($R^2 = 6.7\%$) ($OR = 3.13$).
6. El tratamiento con calcioantagonistas ($p < .05$) ($R^2 = 3.4\%$) ($OR = 1.94$).
7. La HTA ($p < .05$) ($R^2 = 3.1\%$) ($OR = 2.49$).

Con estos 7 factores se ha procedido a construir un primer modelo con variables de la historia clínica para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5 (*Tabla 21*). El procedimiento ha concluido con éxito, siendo un modelo altamente significativo ($p < .001$) (*Test Omnibus: valor=55.30; p-valor<.000001*), y muy eficaz para el pronóstico de la progresión rápida de la ERC G4-G5 con 31.3% de capacidad predictiva (*31.3% de tamaño del efecto*), capaz acertar en el pronóstico del 70.4% de los casos progresores rápidos (sensibilidad) y en el 74.3% de los progresores lentos (especificidad), de manera que no haya diferencias significativas entre el estado real del paciente y el predicho desde el modelo ($p > .05$) (*Test de Hosmer-Lemeshow: Valor=4.93; p-valor=.765*).

Como se puede apreciar en la *Tabla 21*, forman parte de este modelo multivariante 6 de los 7 factores que se intentaron incluir en él. Solamente queda fuera la HTA porque no es capaz de mejorar lo que se predice desde los otros 6. Según se puede ver en la citada *Tabla*, la menor edad y el tratamiento con eritropoyetina son los dos más importantes, explicando un 8.1% y un 8.0% respectivamente. Si a estos dos factores se añade que el paciente no esté tratado con Sintrom (acenocumarol) (4.8% explicado), y que tampoco esté tratado con antiagregantes (3.5% explicado), entre los 4 ya suman una muy alta capacidad predictiva cercana al 25% sobre el 31.3% del total. La diferencia la completa que el paciente presente ERC en estadio G5 (2.8% explicado) y el tratamiento con calcioantagonistas (1.9% explicado).

Tabla 21. Modelo basado en la historia clínica para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factores incluidos en el modelo	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de OR
Menor edad (por cada -1 año)	0.04	30.37**	.000	.081	.081	1.04	1.02 / 1.06
Tratamiento con eritropoyetina	1.20	12.86**	.000	.080	.161	3.31	1.72 / 6.37
No tratamiento con Sintrom (acenocumarol)	1.50	12.31**	.000	.048	.209	4.47	1.94 / 10.33
No tratamiento con antiagregantes	0.75	5.85 *	.016	.035	.244	2.12	1.15 / 3.89
Estadio G5 vs G4	0.96	5.66 *	.017	.028	.272	2.61	1.18 / 5.77
Tratamiento con calcioantagonistas	0.66	3.86 *	.049	.019	.313	1.93	1.00 / 3.72
Factores excluidos	B	Wald	P-sig	--	--	OR	IC 95% de la OR
Hipertensión arterial	0.31	0.58 ^{N.S.}	.534	--	--	1.36	0.52 / 3.57

N=96; Regresión logística multivariante; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .05$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

Tratando de mejorar el modelo se ha localizado un punto de corte óptimo para la edad (*Figura 37*). El valor de mejor resultado son los 75 años. Según esto, el modelo es prácticamente idéntico pero incluyendo como factor predictor de progresión rápida la edad menor a 75 años ($p < .001$) ($OR=2.71$, IC al 95%: 1.39 – 5.27).

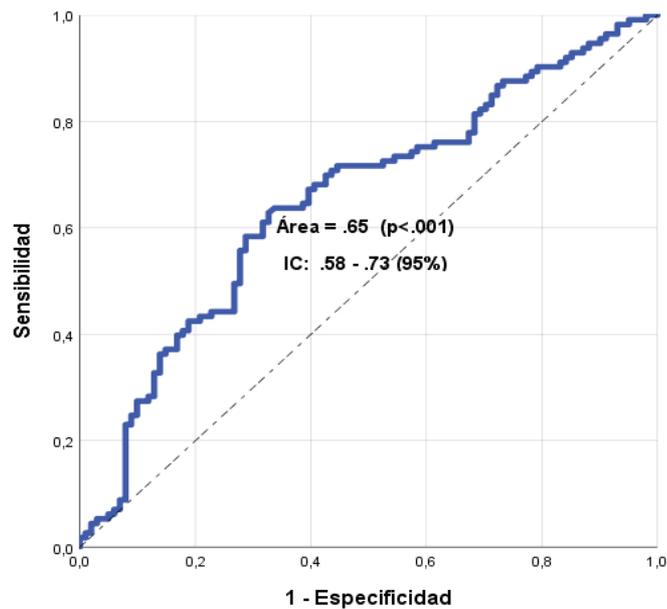


Figura 37. Punto de corte de la edad como factor predictor de progresión rápida

(Curva ROC)

Con respecto a los factores de riesgo, es llamativo que la HTA queda excluida en el *Modelo 1. De la historia clínica (Tabla 21)* porque no es capaz de mejorar lo que se predice desde los otros 6 factores, sin embargo, aunque haya quedado descartada en este modelo multivariante en concreto, es un factor de riesgo clave al analizarlo por sí solo, es decir, de forma univariante como se refleja en la *Tabla 20*, donde es el único factor de riesgo en el que encontramos relación estadísticamente significativa con la progresión rápida, 66.7% de los hipertensos frente al 44.5% de los no hipertensos (OR=2.49).

3.6. Relación de los biomarcadores plasmáticos y urinarios con la progresión rápida de la ERC G4-G5

En primer lugar se han analizado las variables de la analítica basal de forma *cualitativa*, es decir, estudiando si éstas se encontraban en el margen superior o inferior con respecto a un valor relevante clínicamente. Los resultados (*Tabla 22*) nos indican que la ERC G4-G5 progresa rápido en los pacientes con:

- Urato >8mg/dl, 68.4% vs el 42.6% ($p < .01$) (OR=2.92) (*tamaño del efecto moderado 5.2%*).
- Transferrina <160mg/dl, 100% vs el 46.0% ($p < .05$).
- TFG <10ml/min, 100% vs el 46.2% ($p < .05$).

- Tendencia asociada valores de proteinuria >0.1g/día, 47.9% vs el 20.0% ($p<.10$) ($OR=3.68$).

El resto de variables parecen no estar relacionadas con la progresión rápida de la ERC G4-G5 ($p>.10$).

Tabla 22. Relación de la analítica basal (cualitativa) con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor: Analítica basal	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (80<n<101)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
Fósforo >5,5 (mg/dl)	214	75.0% / 46.7%	1.26 ^{NS}	.261	.289	3.43	0.35 / 33.50	.008
Urato >8 (mg/dl)	214	68.4% / 42.6%	8.35**	.004	.005	2.92	1.38 / 6.16	.052
Hemoglobina <11 (g/dl)	213	46.2% / 47.1%	0.01 ^{NS}	.912	.912	0.96	0.48 / 1.93	.000
Hemoglobina glicosilada >8 (%)	180	58.8% / 42.9%	1.57 ^{NS}	.210	.216	1.90	0.69 / 5.23	.012
HDL <35 (mg/dl)	191	45.9% / 48.1%	0.05 ^{NS}	.818	.818	0.92	0.45 / 1.89	.000
Transferrina <160 (mg/dl)	194	100% / 46.0%	5.69 *	.017	--	--	-----	--
Creatinina >1,3mg/dl	214	47.4% / 0.0%	0.89 ^{NS}	.343	--	--	-----	--
TFG <10 ml/min	214	100% / 46.2 %	4.56 *	.033	--	--	-----	--
Proteinuria >0,1 g/día	177	47.9% / 20.0%	2.96 †	.086	.106	3.68	0.76 / 17.84	.024

Análisis univariante de la asociación; N.S. = NO significativo al 5% ($p>.10$); † = Casi significativo ($p<.10$); * = Significativo al 5% ($p<.05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

En segundo lugar se ha repetido el análisis pero considerando a las variables como *cuantitativas*, es decir, teniendo en cuenta todo el rango que pueden alcanzar sus valores. De esta forma se observa que se mantiene la capacidad predictiva de las variables (Tabla 23): urato ($p<.05$), transferrina ($p<.05$) y TFG ($p<.001$), así como la tendencia predictiva de la proteinuria ($p<.10$). Y añade como factores predictores a la creatinina, donde los casos progresores rápidos tienen valores más altos: 3.21 vs 2.52 ($p<.001$; *tamaño del efecto grande del 12.5%*), y al fósforo, donde los pacientes que progresan rápido también presentan valores más elevados: 3.97 vs 3.64 ($p<.01$ y *efecto moderado del 5.8%*).

Tabla 23. Relación de la analítica basal (cuantitativa) con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor: Analítica basal	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (80<n<101)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
Fósforo (mg/dl)	214	3.97 (±0.71) 3.64 (±0.91)	8.95**	.003	.005	1.78	1.20 / 2.66	.058
Urato (mg/dl)	214	6.88 (±1.75) 6.31 (±1.59)	6.17 *	.014	.015	1.23	1.04 / 1.45	.038
Hemoglobina (g/dl)	213	12.34 (±1.64) 12.57 (±2.30)	0.69 ^{NS}	.406	.406	0.94	0.82 / 1.08	.004
Hemoglobina glicosilada(%)	180	6.28 (±1.39) 6.25 (±1.18)	0.03 ^{NS}	.860	.859	1.02	0.81 / 1.29	.000
HDL (mg/dl)	191	52.95 (±19.5) 50.57 (±16.5)	0.83 ^{NS}	.363	.362	1.01	0.98 / 1.02	.006
Transferrina (mg/dl)	194	220.0 (±48.8) 234.0 (±44.5)	4.37 *	.038	.041	0.99	0.98 / 1.00	.030
Creatinina (mg/dl)	214	3.21 (±1.13) 2.52 (±0.80)	26.82**	.000	.000	2.24	1.59 / 3.17	.157
TFG (ml/min)	214	18.84 (±6.33) 23.35 (±7.68)	21.60**	.000	.000	0.91	0.87 / 0.95	.125
Proteinuria (g/día)	177	1.55 (±1.62) 0.91 (±2.82)	3.26 †	.073	.102	1.22	0.96 / 1.54	.031

Análisis univariante de la asociación; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .10$); † = Casi significativo ($p < .10$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

MODELO 2. DE LA ANALÍTICA BASAL PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5

Posteriormente, se ha procedido a construir un modelo multivariante basado en la analítica basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5 (Tabla 24), tomando aquellas variables analíticas que se objetivan como mejores predictores de la progresión rápida, en concreto y por este orden:

1. Valores más elevados en creatinina ($p < .001$) efecto grande ($R^2 = 15.7\%$) (riesgo 2.25 veces mayor por cada unidad de aumento, $OR = 2.24$ por unidad de incremento).
2. Valores menores de TFG ($p < .001$) ($R^2 = 12.5\%$) ($OR = 1.10$ por unidad menos).
3. Valores mayores de fósforo ($p < .001$) ($R^2 = 5.8\%$) ($OR = 1.78$ por unidad de incremento).
4. Urato > 8 mg/dl ($p < .01$) ($R^2 = 5.2\%$) ($OR = 2.92$ por unidad de incremento).
5. Valores menores de transferrina ($p < .05$) ($R^2 = 3.0\%$) ($OR = 1.01$ por unidad menos).
6. Tendencia predictora de la proteinuria ($p < .10$) ($R^2 = 3.1\%$) ($OR = 1.22$ por unidad de incremento).

El resultado del análisis (*Tabla 24*) nos sugiere un modelo multivariante con solo dos factores predictores: la creatinina (mg/dl), que aporta una capacidad predictiva alta del 15.7% ($p < .001$) (*tamaño del efecto alto 15.7%*) ($OR = 2.25$ por unidad de incremento), y el urato > 8 mg/dl, que añade un 4.1% a la capacidad predictiva del modelo ($p < .01$) (*tamaño del efecto 4.1%*) ($OR = 2.94$ por unidad de incremento).

El modelo es altamente significativo ($p < .001$) (*Test Omnibus: valor = 34.38; p-valor < .000001*), con una buena eficacia en el pronóstico cercana al 20% (*tamaño del efecto 19.8%*), y logra acertar en el 58.4% de los pronósticos de los casos progresivos rápidos (sensibilidad) y en el 73.5% de los progresivos lentos (especificidad), sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre el estado real del paciente y el predicho por el modelo ($p > .05$) (*Test de Hosmer-Lemeshow: Valor = 8.94; p-valor = .347*).

Aunque de forma univariante la TFG, fósforo, transferrina y proteinuria tienen relación estadísticamente significativa con la progresión rápida, dentro de este modelo multivariante no mejoran la predicción que ofrecen la creatinina y el urato.

Tabla 24. Modelo de la analítica basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factores incluidos en el modelo	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de OR
Creatinina (mg/dl) (por cada +1 u.m.)	0.81	20.38**	.000	.157	.157	2.25	1.58 / 6.46
Urato > 8	1.08	7.24**	.007	.041	.198	2.94	1.34 / 6.46
Factores excluidos	B	Wald	P-sig	--	--	OR	IC 95% de la OR
Fósforo (mg/dl) (por cada +1 u.m.)	0.10	0.21 ^{N.S.}	.645	--	--	1.10	0.73 / 1.66
Transferrina (mg/dl) (por cada -1 u.m.)	0.00	0.34 ^{N.S.}	.561	--	--	1.00	0.99 / 1.01
TFG (ml/min) (por cada -1 u.m.)	0.01	0.09 ^{N.S.}	.761	--	--	1.01	0.94 / 1.09
Proteinuria (g/día) (por cada +1 u.m.)	0.08	1.16 ^{N.S.}	.281	--	--	1.09	0.93 / 1.27

N=96; Regresión logística multivariante; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

MODELO 3. DE LA HISTORIA CLÍNICA Y DE LA ANALÍTICA BASAL PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5

Tras estos resultados, se ha construido un modelo multivariante conjunto integrando la historia clínica (*Tabla 21*) y la analítica basal (*Tabla 24*) para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5. Esto ha permitido construir un nuevo modelo formado por 5 variables predictoras, las 2 analíticas del anterior más 3 que proceden del modelo previo de la historia clínica (*Tabla 25*).

El modelo es bastante bueno ya que es altamente significativo ($p < .001$) (*Test Omnibus: valor = 58.40; p-valor < .000001*). La capacidad predictiva del modelo es similar a la del primero (de la historia clínica) y, por tanto, elevada (32.8%), a la que se llega desde el aporte principal de la creatinina que ya explica un 16.0%. El resto de variables añaden

entre un 4.4% del tratamiento con eritropoyetina, hasta el 2.2% de la ausencia de tratamiento con Sintrom (acenocumarol). El modelo tiene una capacidad de pronóstico tal que acierta en el 72.4% de los casos progresores rápidos (sensibilidad) y en el 75.2% de los progresores lentos (especificidad). Todo ello sin que existan diferencias significativas entre el estado real del paciente y el predicho desde el modelo ($p > .05$) (*Test de Hosmer-Lemeshow: Valor=5.92; p-valor=.656*).

Tabla 25. Modelo de la historia clínica y de la analítica basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factores incluidos en el modelo	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de OR
Creatinina (por cada +1 u.m.)	0.56	34.79**	.000	.160	.160	1.74	1.27 / 2.39
Tto con eritropoyetina	1.07	11.90**	.001	.044	.204	2.91	1.50 / 5.66
Menor edad (por cada -1 año)	0.43	9.94**	.002	.038	.242	1.04	1.02 / 1.06
Urato >8mg/dl	0.95	4.68 *	.031	.034	.276	2.58	1.09 / 6.11
No tratamiento con Sintrom (acenocumarol)	0.88	4.10 *	.043	.022	.328	2.40	1.03 / 5.59

N=214; 101 progresores rápidos; Regresión logística multivariante; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .05$); * = Significativo al 5% ($p < .05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

La creatinina sérica es un factor de progresión rápida en el «Modelo 2 de la analítica basal» y en el «Modelo 3 de la historia clínica y de la analítica basal». Con respecto a la menor TFG, solamente se encontró relación estadísticamente significativa de forma univariante (sobre todo al analizarla de forma cuantitativa) y, en relación a la proteinuria (albuminuria), únicamente se observó una tendencia hacia la progresión rápida. Los resultados que arroja nuestro estudio se asemejan a los datos ya disponibles en la literatura científica. Como es bien sabido, la creatinina sérica es uno de los marcadores más populares de ERC, en conjunto con la TFG y la proteinuria. A mayor creatinina y proteinuria (menor TFG/mayor estadio), la progresión de ERC es más rápida, como si la ERC hiciera perpetuar un círculo de inflamación-cicatrización-progresión de más intensidad cuanto más avanzado es el estadio. Las proteínas filtradas por el glomérulo se reabsorben activamente por las células del túbulo proximal, y éstas presentan en su superficie receptores específicos para numerosas sustancias vasoactivas y proinflamatorias que el glomérulo deja escapar al perder su capacidad de selección. Se ha comprobado que la reabsorción proteica estimula la expresión de diversos genes proinflamatorios y profibrogénicos (citoquinas y factores de crecimiento). Estos factores vehiculan la infiltración celular del intersticio y, a través de sus propiedades profibrogénicas, la aparición de zonas de fibrosis (177). Recordemos que la velocidad de progresión de la ERC está relacionada con el estadio de la ERC. En la bibliografía

disponible, disminuciones de la TFG menores que la duplicación de la concentración de creatinina sérica se asociaron fuertemente con el riesgo de ERCT y mortalidad, lo que respalda a los decrementos menores de TFG (ej. reducción del 30% en 2 años) como un criterio alternativo de progresión de la ERC (178). Este y otros estudios sugirieron emplear disminuciones de la TFG del 30 y 40% como indicadores alternativos de progresión. Así mismo, la proteinuria es un factor de progresión importante en etapas tempranas de la ERC pero no en estadios avanzados, puesto que a medida que progresa la enfermedad se reduce la TFG y, en consecuencia, la excreción proteica. Este último aspecto puede motivar que no encontremos relación estadísticamente significativa entre la proteinuria y la progresión rápida en nuestra serie de pacientes con ERC G4-G5. De todos modos, como marcador precoz de daño renal la microalbuminuria puede permitir intervenciones más tempranas en la ERC; sin embargo, no está claro si es necesario reducir la microalbuminuria para inhibir la progresión de la ERC y mejorar los resultados clínicos. En los últimos años hay corrientes que dudan de esto último, puesto que el origen de la microalbuminuria puede tener origen tubular y no solo glomerular (179) (180). Por otro lado, en cuanto a los niveles bajos de transferrina sérica en nuestro estudio, solamente se encontró relación con la progresión rápida de forma univariante. Concepto apoyado por algunos autores que indican que en la proteinuria, la filtración del complejo hierro-transferrina y su disociación en la luz tubular, conduce a la liberación de hierro libre que puede promover lesión tubular (181). Además, los niveles bajos de transferrina sérica podrían potenciar la anemia secundaria a ERC, y contribuir a mayor progresión como ya se ha señalado anteriormente.

Por otra parte, la hiperuricemia moderada (urato superior a 8mg/dl) en el contexto de ERCA es un factor significativo de progresión tanto en el análisis univariante como multivariante en nuestro estudio. En concreto, es un factor de progresión rápida en el «Modelo 2 de la analítica basal» y en el «Modelo 3 de la historia clínica y de la analítica basal». Este hallazgo está respaldado por la bibliografía que remarca que el desarrollo de hiperuricemia en la ERC es a su vez un factor de progresión de la misma por hipertrofia de la arteriola aferente y detrimento de la perfusión renal (86), más acentuado aún en diabéticos (87). La hiperuricemia se asocia con hipertensión, inflamación, y progresión de la enfermedad renal y cardiovascular. En cuanto a la hiperuricemia en la insuficiencia cardíaca, un metanálisis de 2019 señaló que la hiperuricemia predice el reingreso o la mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (182). La hiperuricemia en la insuficiencia cardíaca pone de relieve una mayor necesidad de diuréticos por dificultades en el manejo de la volemia. Si el paciente asocia enfermedad renal (concepto de síndrome cardio-renal), ésta contribuye a un peor manejo hídrico y el uso de los diuréticos de asa es frecuente, siendo unos de los efectos secundarios comunes

la hiperuricemia debido a la depleción intravascular generada. Ya sea por su efecto deletéreo a nivel orgánico, o como predictora de eventos cardiológicos de mal pronóstico, la hiperuricemia se establece como factor de progresión rápida de la ERC. En 2010, un ensayo clínico español prospectivo y aleatorizado de 113 pacientes con ERC (TFG <60 ml/min) analizó los eventos renales (definidos como inicio de diálisis y/o duplicación de la creatinina sérica y/o disminución $\geq 50\%$ de la TFG), y concluyó que el tratamiento hipouricemiante con alopurinol disminuye el marcador inflamatorio proteína C reactiva y ralentiza la progresión de la ERC, además de reducir el riesgo cardiovascular y de hospitalización (88). Los ensayos clínicos PEARL y FEATHER están investigando actualmente la utilidad específica de la anti-xantina oxidasa (alopurinol y febuxostat) en la ERC (183) (184).

Algo similar ocurre con la hiperfosforemia, factor de progresión rápida únicamente en el análisis univariante, que está favorecida por TFG <30ml/min e íntimamente relacionada con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario que conlleva a osteodistrofia renal y a mayor progresión de la ERC, en un círculo vicioso (170). Además, la hiperfosforemia tiene un papel clave en la calcificación de los vasos, aumento del riesgo cardiovascular y, por ende, renal (185).

Un aspecto a señalar es que no se ha recogido el bicarbonato sérico basal de los pacientes de nuestra muestra para analizar la relación de la acidosis metabólica con la progresión rápida de la ERC G4-G5; sin embargo, se trata de una variable interesante a incluir en futuros estudios puesto que se ha visto que está implicada en la progresión a ERCT (186).

3.7. Relación de la SCNL con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Según la hipótesis principal de este trabajo, los pacientes cuyos valores de creatinina sérica oscilan en dientes de sierra tienen mayor variabilidad (con puntos que se alejan más de la recta de regresión) y, por tanto, mayor valor de SCNL, la cual se asocia con progresión rápida de la ERC G4-G5. Para comprobar si existe relación entre la mayor variabilidad de la creatinina sérica con la progresión rápida de la ERC G4-G5, se ha procedido a contrastar los valores promedio de la SCNL entre el grupo de progresores rápidos y de progresores lentos de nuestra muestra de estudio (*Test no-paramétrico de Mann-Whitney*).

El grupo de pacientes progresores rápidos presenta valores de SCNL en el rango 0.0329-1.6956, con media de 0.44 (*desviación estándar* ± 0.25), mientras que el grupo de los pacientes progresores lentos tiene valores dentro del rango 0.0166 – 1.6894, con media de 0.31 (*desviación estándar* ± 0.24). Por tanto, la media de la SCNL de los pacientes con progresión rápida de su ERC es mayor. Y aunque en ambos grupos se observan casos con valores muy altos de SCNL (*Figura 38*), también la mediana del grupo de pacientes

progresores rápidos es mayor que la del grupo de progresores lentos (0.37 frente a 0.24) ($p < .001$) (*test MW: valor=5.49; p-valor exacto=.000000*) (*tamaño del efecto moderado 6.4%*).

En conclusión, existen evidencias sólidas para admitir que la SCNL es distinta en los pacientes progresores rápidos, siendo sus valores promedio superiores, lo que indica una mayor variabilidad de la creatinina sérica dentro de la serie cronológica de estos pacientes.

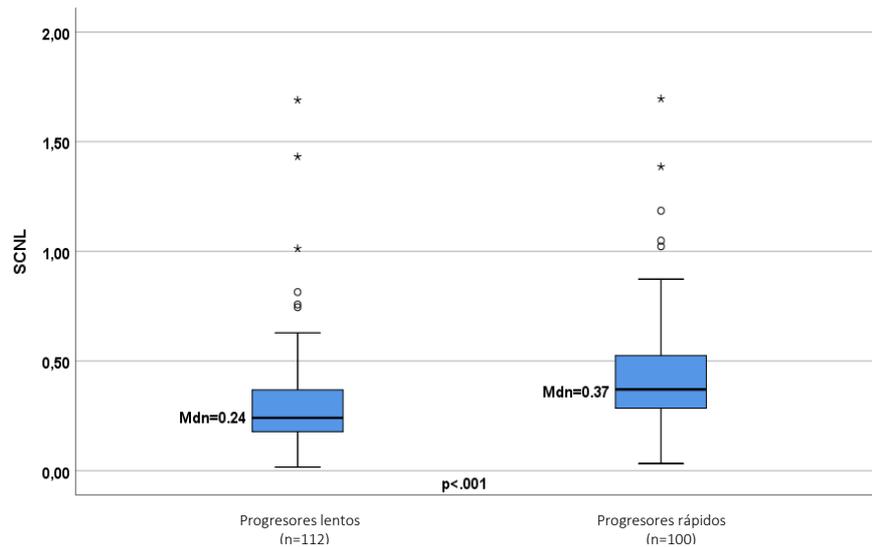


Figura 38. Comparación de la SCNL en función de la progresión de la ERC G4-G5

N=212

A continuación, se ha empleado el procedimiento de la Curva ROC para determinar la validez diagnóstica de la SCNL para predecir la progresión rápida de la ERC G4-G5 y, a la vez, hallar un punto de corte óptimo que maximice la diferencia entre los casos progresores rápidos y progresores lentos. El resultado (*Figura 39*) es una curva cuyo área .719 (IC al 95%: .650 - .787) es altamente significativa y, por tanto, permite validar la capacidad predictiva de la SCNL ($p < .00001$).

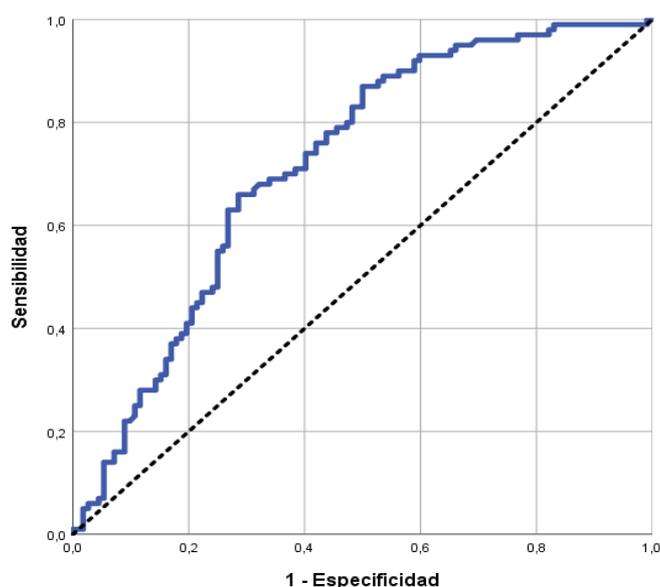


Figura 39. Validez diagnóstica de la SCNL con respecto a la progresión rápida de la ERC G4-G5

Curva ROC. N=212

Se han empleado las coordenadas de la curva para encontrar un punto de corte de SCNL óptimo. Se ha definido como referencia que dicho punto sea capaz de generar una sensibilidad y una especificidad superiores al 70%. Siguiendo este criterio no hay valores de SCNL que superen simultáneamente el 70%. El valor que mejor equilibra sensibilidad y especificidad es SCNL=0.3188, con sensibilidad=68.0% y especificidad=67.9%. Por otra lado, si se da prioridad a una mayor sensibilidad que permita detectar a los casos progresores rápidos (más relevante en la práctica clínica), los valores de SCNL <0.2930 tienen una sensibilidad de al menos el 71% con una especificidad de al menos un 59.8% (Tabla 26).

Tabla 26. Validez predictiva de distintos puntos de corte de la SCNL sobre la progresión rápida de la ERC G4-G5

Valores de puntos de corte de SCNL	Sensibilidad	Valor Predictivo Positivo	Especificidad	Valor Predictivo Negativo	Test Chi-cuadrado		R ²
					Valor	p-valor	
0.2930	71.0 %	61.2 %	59.8 %	69.8 %	20.26**	.000	.095
0.3000	70.0 %	62.5 %	62.5 %	70.0 %	22.39**	.000	.106
0.3137 (mediana)	68.0 %	64.2 %	66.1 %	69.8 %	24.53**	.000	.116
0.3188	68.0 %	65.4 %	67.9 %	70.4 %	27.18**	.000	.128
0.3300	65.0 %	67.0 %	71.4 %	69.6 %	26.13**	.000	.123

Curva ROC. N=212; 100 progresores rápidos ** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

Se ha optado por tomar el valor SCNL=.3188 como punto de corte para los análisis de este trabajo en base a que, siendo el que mejor equilibra los valores de sensibilidad y especificidad (prácticamente iguales al 68%), es el que mejor tamaño del efecto logra (*tamaño del efecto 12.8%*) al relacionarlo con la progresión rápida de la ERC G4-G5.

**MODELO 4. DE LA SCNL PARA LA PREDICCIÓN DE LA DE
PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5**

Posteriormente, se ha procedido a comprobar la capacidad predictiva de la SCNL tanto como variable continua como cortada por el punto elegido. Los resultados (*Tabla 27*) indican que la SCNL en el punto de corte establecido resulta mejor predictor de la progresión rápida de la ERC G4-G5 que en forma continua, puesto que explica mayor porcentaje de variabilidad de la variable dependiente -ERC progresiva rápida- (16.4% frente a 9.1%) y tiene un intervalo de confianza mucho más preciso (2.52/7.99 frente a 2.80/47.93). La conclusión es que los valores de la SCNL cortados por 0.3188 en esta serie, permiten afirmar que los pacientes que superan ese corte tienen 4.49 más probabilidades de progresar rápido que los que no superan ese valor ($p < .001$).

Tabla 27. Modelo de la SCNL para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (n=100)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
SCNL >=0.3188	212	68.0% / 32.1%	27.18**	.000	.000	4.49	2.52 / 7.99	.164
SCNL	212	0.441 (±0.253) 0.313 (±0.241)	5.49**	.000	.001	11.59	2.80 / 47.93	.091

Análisis univariante de la asociación; ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

A. Relación de la SCNL con la progresión rápida de la ERC G4-G5 en los pacientes monorrenos

Dado que el número de pacientes monorrenos en nuestra muestra es muy pequeño ($n=24$), no se pueden realizar análisis estadísticos multivariantes. Sin embargo, se pueden comparar los valores de la SCNL entre monorrenos progresores rápidos ($n=14$) y progresores lentos ($n=10$).

Como se observa en la *Figura 40*, el subgrupo de pacientes monorrenos progresores rápidos presenta valores de SCNL más altos que los progresores lentos. En concreto, los primeros varían en el rango 0.2151 – 0.8731 (mediana: 0.40) con media de 0.46 (d.e. ± 0.19), en tanto que los segundos tienen valores en el rango 0.0420 – 0.3770 (mediana: 0.17) con media de 0.31 (d.e. ± 0.24). Esta diferencia es estadísticamente significativa y se corresponde con un tamaño del efecto muy grande ($p < .001$) (*test MW: valor=3.28; p-valor exacto=.0005*) (*tamaño del efecto =39.2%*).

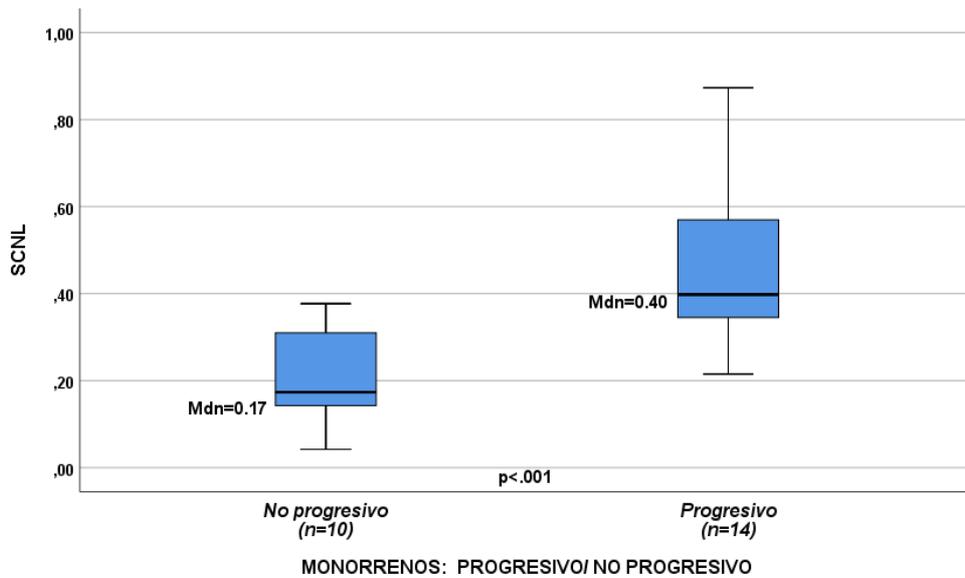


Figura 40. Comparación de la SCNL en función de la velocidad de progresión de la ERC G4-G5 en pacientes monorrenos

Diagrama de Caja. N=24

Mediante la Curva ROC se ha determinado la validez diagnóstica de la SCNL para predecir la progresión rápida de la ERC en monorrenos. El resultado (Figura 41) es una curva con un área de .900 (IC al 95%: .779 - 1) que es altamente significativa y, en consecuencia, valida la capacidad predictiva de la SCNL ($p < .00001$).

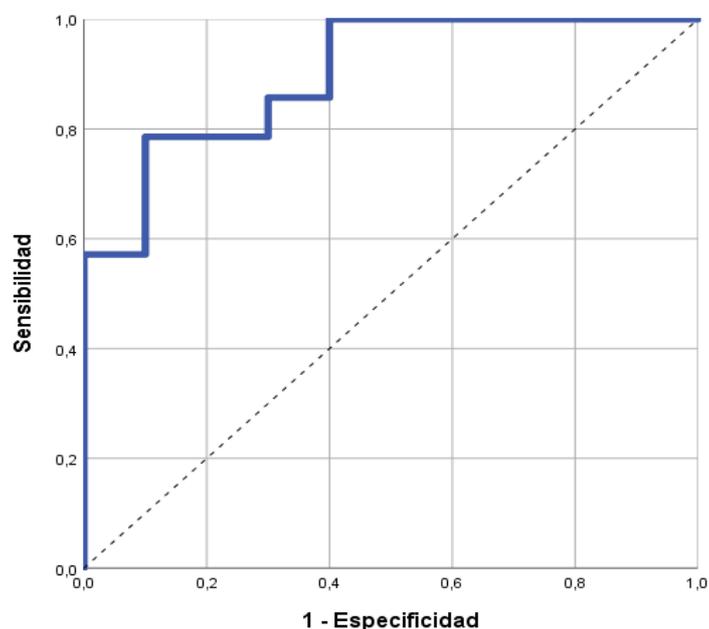


Figura 41. Validez diagnóstica de la SCNL para predecir la progresión rápida de la ERC G4-G5 en pacientes monorrenos

Curva ROC. N=24

Tratando de encontrar un punto de corte de la SCNL óptimo para este diagnóstico en pacientes monorrenos, se ha probado con los mismos valores de corte de la muestra general (*Tabla 26*) obteniendo los resultados que se observan en la *Tabla 28*. Se observa que en este subgrupo de pacientes tanto la sensibilidad como la especificidad, junto a los valores predictivos, son más altos que en la muestra general. En este mismo sentido, los tamaños del efecto de cualquiera de los puntos de corte son muy grandes. Si se da prioridad a una mayor sensibilidad que permita detectar acertadamente a los monorrenos progresores rápidos, el punto de corte .3000 podría ser una buena opción, con una alta sensibilidad (casi el 86%) y la especificidad mínima aceptable (70%). Es cierto que el mayor tamaño del efecto (casi 46%) corresponde al punto de corte .3300 pero éste tiene menos sensibilidad (78.6%) que el elegido antes.

Tabla 28. Validez predictiva de distintos puntos de corte de la SCNL sobre la progresión rápida de la ERC G4-G5 en pacientes monorrenos

Valores de puntos de corte de SCNL	S	VPP	E	VPN	Test Chi-cuadrado		R ²
					Valor	p-valor	
0.2930	85.7 %	80.0 %	70.0 %	77.8 %	7.73**	.005	.321
0.3000	85.7 %	80.0 %	70.0 %	77.8 %	7.73**	.005	.321
0.3137 (mediana)	78.6 %	84.6 %	80.0 %	72.7 %	8.06**	.005	.336
0.3188	78.6 %	84.6 %	80.0 %	72.7 %	8.06**	.005	.336
0.3300	78.6 %	91.7 %	90.0 %	75.0 %	10.97**	.001	.457

Curva ROC. N=24; 14 progresores rápidos; ** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

A continuación, se ha intentado incorporar la SCNL con corte en 0.3188 en los modelos multivariantes predictivos previamente descritos, en concreto, en el «Modelo de la analítica basal» (*Tabla 24*) y en el «Modelo de la historia clínica y de la analítica basal» (*Tabla 25*). La SCNL ha sustituido a los valores de creatinina sérica, y se ha analizado si mejora la capacidad predictiva de los mismos.

**MODELO 5. DE LA ANALÍTICA BASAL (SUSTITUYENDO LA CREATININA POR LA SCNL)
PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5**

En el caso del «Modelo de la analítica basal», la inclusión de la SCNL ≥ 0.3188 (*Tabla 29*) modifica parcialmente la estructura del modelo anterior, ya que sigue teniendo al urato $>8\text{mg/dl}$ y a la creatinina como factores predictores pero añade la TFG. El modelo también es válido ($p < .001$) (*Test Omnibus: valor = 39.53; p-valor < .00000*) y además mejora la capacidad predictiva puesto que ahora explica en total un 22.7%, lo que supone un incremento del 2.9% con respecto al modelo previo (19.8%, *Figura 24*). La SCNL ≥ 0.3188 en este modelo explica un 14.3% mientras que la creatinina en el anterior explicaba un 15.7%, sin embargo, la entrada de la TFG completa la diferencia. Además, logra acertar en el pronóstico en el 68.0% de los casos progresores rápidos (mejor

sensibilidad) y en el 69.6% de los progresores lentos (especificidad). Todo ello sin que existan diferencias significativas entre el estado real del paciente y el predicho por el modelo ($p>.05$) (*Test de Hosmer-Lemeshow: Valor=10.49; p-valor=.232*).

Tabla 29. Modelo de la analítica basal (sustituyendo la creatinina por la SCNL) para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factores incluidos en el modelo	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de OR
SCNL>=0.3188	1.29	24.00**	.000	.143	.143	3.62	2.13 / 6.14
TFG (por cada -1 u.m.)	0.04	22.70**	.000	.061	.204	1.04	1.03 / 1.05
Urato >8mg/dl	0.84	4.19 *	.041	.023	.227	2.30	1.04 / 5.13
Factores excluidos	B	Wald	P-sig	--	--	OR	IC 95% de la OR
Fósforo (por cada +1 u.m.)	0.18	0.78 ^{NS}	.376	--	--	1.20	0.80 / 1.79
Transferrina (por cada -1 u.m.)	0.00	0.09 ^{NS}	.767	--	--	1.00	0.99 / 1.01
Proteinuria (por cada +1 u.m.)	0.11	1.60 ^{NS}	.207	--	--	1.11	0.94 / 1.31

Regresión logística multivariante. N=212; 100 progresores rápidos; N.S. = NO significativo al 5% ($p>.05$); * = Significativo al 5% ($p<.05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

MODELO 6. DE LA HISTORIA CLÍNICA Y DE LA ANALÍTICA BASAL (SUSTITUYENDO LA CREATININA POR LA SCNL) PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5

En el caso del *Modelo de la historia clínica y de la analítica basal*, la inclusión de la SCNL>=0.3188 (*Tabla 30*) da lugar a un nuevo modelo predictivo que también es válido ($p<.001$) (*Test Omnibus: valor= 54.71; p-valor<.00000*). Su capacidad explicativa es del 29.3%, muy buena y bastante similar a la que tenía el modelo anterior que incluía los valores directos de la creatinina basal (32.8%, *Tabla 25*). Comparando, mientras en aquel modelo la creatinina explicaba el 16.0%, en éste la SCNL>=0.31388 explica el 12.7%, lo que supone una pérdida del 3.3%. Sin embargo, este modelo tiene la ventaja de que elimina un predictor (urato>8mg/dl) e incluye la SCNL>=0.3188 en lugar de los valores basales de la creatinina, por lo que se puede decir que a nivel estadístico es más parsimonioso, esto es, ante dos modelos que tienen similares niveles de exactitud el modelo más simple es el ganador. Además, acierta en el 64.9% de los pronósticos de los casos progresores rápidos (sensibilidad) y en el 75.0% de los progresores lentos (especificidad). Todo ello sin que existan diferencias significativas entre el estado real del paciente y el predicho por el modelo ($p>.05$) (*Test de Hosmer-Lemeshow: valor=9.80; p-valor=.312*). Aunque estadísticamente no hay grandes diferencias entre el modelo actual (*Tabla 30*) y el anterior (*Tabla 25*), debe ser desde la práctica clínica que se decida optar por la mayor idoneidad de uno u otro.

Tabla 30. Modelo de la historia clínica y la analítica basal (sustituyendo la creatinina por la SCNL) para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de OR
SCNL \geq 0.3188	1.25	27.38**	.000	.127	.127	3.50	1.88 / 6.53
Menor edad (por cada -1 año)	0.03	15.57**	.000	.067	.194	1.03	1.02 / 1.04
No tto con Sintrom	1.27	9.17**	.002	.057	.251	3.56	1.50 / 8.43
Tto con Eritropoyetina	1.03	8.64**	.004	.042	.293	2.80	1.44 / 5.46
Factores excluidos	B	Wald	P-sig	--	--	OR	IC 95% de la OR
Urato >8	0.72	2.50 ^{NS}	.114	--	--	2.05	0.84 / 4.99

Regresión logística multivariante; N=212; 100 progresores rápidos; N.S. = NO significativo al 5% ($p>.05$); * = Significativo al 5% ($p<.05$); ** = Altamente significativo al 1% ($p<.01$)

B. Relación de la SCNL con el tiempo hasta el inicio de diálisis

En este apartado se ha estudiado la relación de los valores de la SCNL con el tiempo hasta el inicio de diálisis, indicador de la velocidad de progresión de la ERC G4-G5. Se ha intentado verificar si el tiempo hasta el inicio de diálisis difiere en función de los valores de la SCNL cortada por el punto 0.3188. El resultado es que existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el inicio de diálisis entre los pacientes con valores mayores o menores con respecto al corte realizado en la SCNL ($p<.001$) (*K-M: valor=24.44; p-valor=.00000*). El tiempo hasta el inicio de diálisis es notablemente menor en los casos con valores de SCNL \geq 0.3188, es decir, en los casos con progresión rápida de su ERC G4-G5 (*Figura 42*).

La velocidad de la progresión de la ERC G4-G5 hasta el inicio de diálisis es 5.18 mayor (*IC 95%: 2.49 – 10.75; p<.001*) en los pacientes con valores de SCNL superiores al corte (progresores rápidos), comparados con los pacientes con valores de SCNL inferiores al mismo (*Regresión de Cox, según la hazard-ratio*). En conclusión, estos datos sugieren que los pacientes con mayor variabilidad de la creatinina sérica sufren una progresión más rápida de su ERC G4-G5 y precisan diálisis de forma más precoz.

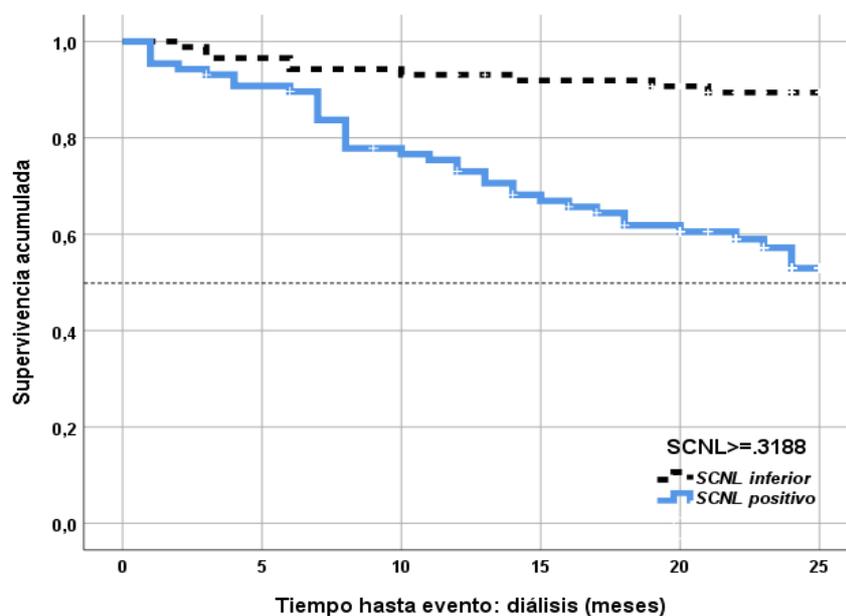


Figura 42. Tiempo hasta el inicio de diálisis según la SCNL

Análisis de supervivencia: Kaplan-Meier. N=212

Nuestros hallazgos han venido a ratificar la propuesta de Palant y cols. (103). Los pacientes con ERC pueden presentar un curso estable durante años o seguir una disminución lineal, a veces pronunciada, hacia la ERC en estadios finales y la diálisis o el trasplante. Un subconjunto de pacientes sigue una trayectoria no lineal de su creatinina sérica, similar a «dientes de sierra», lo que dificulta la estadificación de la gravedad de la ERC y complica las pautas de actuación. Palant y cols. (103) diseñaron un método más preciso para medir la variabilidad de la creatinina sérica. Previamente, otros autores habían estudiado la variabilidad de la creatinina sérica utilizando diversas metodologías menos fiables. Walser (187) llamó la atención sobre «una no linealidad significativa en una fracción apreciable de pacientes», especialmente a medida que se aceleraba la ERC. O'Hare y cols. (188) encontraron que los pacientes con ERC en etapa tardía exhibían una alta variabilidad de su creatinina sérica y un aumento de los episodios de IRA. Li y cols. (189) (190) describieron la no linealidad en >40% de los pacientes con ERC inscritos en el estudio AASK. La no linealidad también se describió en una parte significativa de los pacientes seguidos en el estudio MDRD (145). Tseng y cols. (191) encontraron una correlación entre la pendiente y la desviación estándar de la creatinina sérica en veteranos estadounidenses con ERC y diabetes mellitus. La no linealidad de la función renal también se asoció con la muerte (192).

Palant y cols. (103) intentaron ampliar el enfoque sobre el tema de la variabilidad de la creatinina sérica en comparación con trabajos anteriores, al incluir pacientes con TFG normal, con o sin DM, para probar la posibilidad de que la alta SCNL pudiera ser una

signo de ERC, similar a la microalbuminuria, y lograra presagiar malos resultados renales. Además, propusieron un método mejorado para definir y calcular la pendiente y la varianza de la creatinina sérica para que fueran matemáticamente distintos, puesto que las medidas de variabilidad de la creatinina sérica comúnmente utilizadas, como la desviación estándar o el coeficiente de variación, tenían el problema de mezclar información sobre ambas. Como se observa en la *Figura 43*, el coeficiente de variación y la desviación estándar no identifican correctamente la línea con mayor variabilidad (línea D), siendo inútiles para estudiar la SCNL en el tiempo.

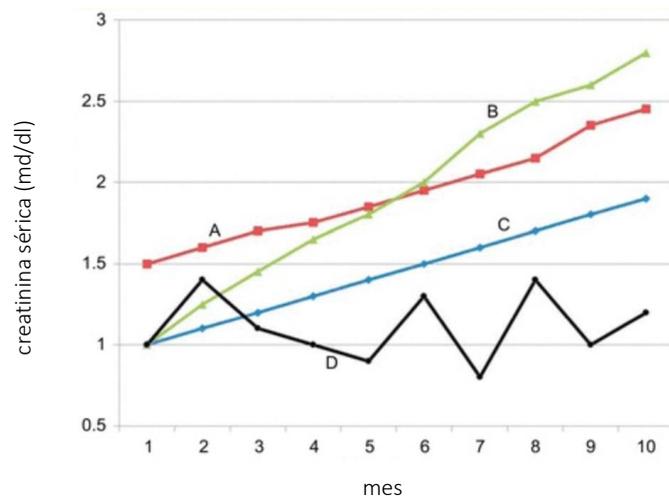


Figura 43. Las medidas de variabilidad de la creatinina sérica habituales (desviación estándar y coeficiente de variación) mezclan información sobre la pendiente y la varianza

Cuatro patrones hipotéticos de creatinina sérica medidos mensualmente durante 10 meses. Los patrones A y B son casi lineales con la misma media de creatinina sérica (1,94), pero la desviación estándar de B (0,61) es casi el doble que la de A (0,32) porque B tiene una pendiente mayor. La desviación estándar de A (0,32) y C (0,30) son similares, pero sus coeficientes de variación son diferentes (0,16 para A, 0,21 para C) porque sus medias son diferentes. El patrón D tiene la desviación estándar más baja (0,21) y su coeficiente de variación (0,19) es menor que el de los patrones B y C, aunque obviamente es el menos lineal.

Palant y cols. (103) aplicaron su nuevo método para calcular la SCNL en una muestra grande (242.590) de veteranos de guerra de EE. UU que habían ingresado por cualquier motivo entre octubre de 1999 y diciembre de 2005. El 45.5% de la muestra presentaban una TFG inicial > 75 ml/min y el resto inferior, solo el 2,8% de estos eran mujeres y el resto hombres. Los pacientes con una TFG inicial >75ml/min eran más jóvenes y tenían menos probabilidades de tener ingresos hospitalarios, la pendiente de la creatinina sérica era menos pronunciada y la SCNL fue menor, lo que indicaba una progresión más lenta de la ERC. Por el contrario, los pacientes con una TFG inicial <75 ml/min eran más

mayores y tenían más probabilidades de tener ingresos hospitalarios, la pendiente de la creatinina sérica era más pronunciada y la SCNL fue mayor, lo que indicaba una progresión más rápida de la ERC (Tabla 31).

Tabla 31. Distribución de la creatinina sérica basal y de otras variables dentro de cada cuartil de SCNL

	Cuartil SCNL				
	1	2	3	4	
Línea de base SC	0.99 ± 0.21	1.11 ± 0.28	1.27 ± 0.42	1.47 ± 0.69	<.0001
Años	63.6 ± 12.1	66.6 ± 11.7	68.1 ± 11.3	66.1 ± 11.9	<.0001
Hembra	2395 (4.0%)	1461 (2.4%)	1224 (2.0%)	1070 (1.8%)	<.0001
Medias SCNL ± SD	0.08 ± 0.02	0.15 ± 0.03	0.30 ± 0.07	0.99 ± 0.78	<.0001
Cormobilidades					
PNE	9309 (15.4%)	12 479 (20.6%)	12 036 (19.9%)	8817 (14.5%)	<.0001
EPOC	3954 (6.5%)	5770 (9.5%)	5775 (9.5%)	4130 (6.8%)	<.0001
MI	7909 (13.0%)	8723 (14.4%)	8315 (13.7%)	6574 (10.8%)	<.0001
DM	893 (1.5%)	2620 (4.3%)	5278 (8.7%)	7184 (11.9%)	<.0001
AKI	565 (0.9%)	1172 (1.9%)	4069 (6.7%)	13 680 (22.6%)	<.0001
CHF	2481 (4.1%)	6701 (11.1%)	12 785 (21.1%)	12 978 (21.4%)	<.0001

AKI: lesión renal aguda. CHF: insuficiencia cardíaca crónica. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. MI: infarto de miocardio. PNE: neumonía.

Entre los 100 497 pacientes con pendiente positiva que eran elegibles para el análisis de supervivencia, un 16.1% alcanzaron el estadio G4 de ERC. Los pacientes en los dos cuartiles más altos de SCNL tuvieron un tiempo más corto desde el ingreso hasta la ERC G4, en comparación con aquellos en los dos cuartiles más bajos (Figura 44).

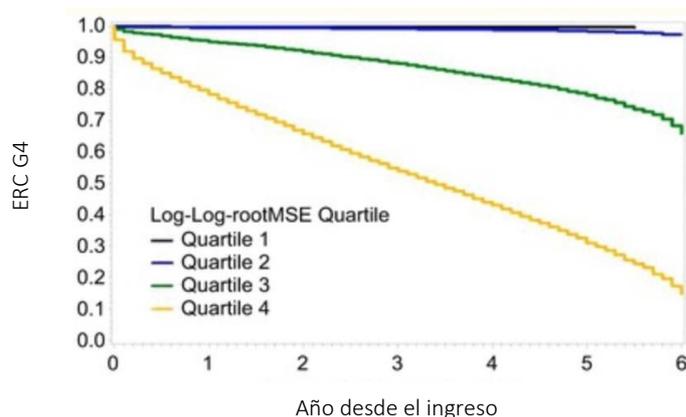


Figura 44. Tiempo desde el ingreso hasta la ERC G4 según el cuartil de SCNL

La SCNL también se asoció fuertemente con la probabilidad de muerte y el tiempo hasta ella.

En resumen, Palant y cols. (103) encontraron una fuerte correlación entre la SCNL y la tasa de progresión de la ERC, el tiempo hasta la ERC estadio G4 y hasta la muerte, incluso en pacientes con función renal previa normal. También observaron que la SCNL elevada se asocia significativamente con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus e IRA, condiciones probablemente relacionadas con una disminución de la eficacia autorreguladora renal. Así mismo, hacían alusión a que la población de veteranos de mayor edad (con más patologías) recibía tratamiento activo para la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la EPOC y otras enfermedades cardiopulmonares, con fármacos que potencialmente también afectan la autorregulación renal (bloqueadores de canales de calcio, diuréticos del asa, IECA o AINE) y que, al tener la reserva renal disminuida, cuando experimentaban cambios en la hidratación, infecciones sistémicas o una disminución de la reserva miocárdica, podían sufrir episodios de IRA.

Si comparamos los resultados de Palant y cols. (103) con los de nuestro estudio, la conclusión final es la misma: la SCNL se asocia con progresión rápida de la ERC. Sin embargo, Palant y cols. (103) seleccionaron una muestra de población que presentaba desde función renal normal hasta ERC en todos los estadios, mientras que en nuestro estudio nos hemos centrado en ERC en estadios G4 y G5. La mayoría eran hombres y de edad media menor (en torno a 65 años), por el contrario en nuestro trabajo ambos sexos se aproximan al 50% y la edad media es significativamente mayor (75 años). Además, cuanto más edad mayor número de eventos sufrían, lo que se asocia con mayor SCNL y progresión de la ERC, aspecto también analizado en nuestro trabajo sin encontrarse relación estadísticamente significativa, probablemente debido a pérdida de parte de la información por la atención al paciente, en ocasiones, en centros periféricos.

Aunque la muestra de población estudiada por Palant y cols. (103) es mucho mayor, nuestra muestra es más homogénea en cuanto a distribución de sexo y se focaliza en los estadios G4-G5 de ERC, lo que implica un subgrupo muy específico. Uno de los aspectos más originales y novedosos de nuestro estudio es que, con el manejo de un parámetro analítico común como la creatinina sérica, se pueden establecer conclusiones fiables en cuanto a la evolución y pronóstico, esto es, valorando la SCNL mediante la metodología de Palant y cols. (103), no diseñada específicamente para determinar la rapidez de progresión de la ERC instaurada. Este aspecto es de enorme importancia clínico-epidemiológico, pues puede permitir hacer extrapolaciones sobre la estimación del tiempo de entrada en diálisis, que permitan a los clínicos y gestores planificar recursos asistenciales tan costosos como el tratamiento renal sustitutivo. Así, en un paciente prototipo con ERCA (TFG de 18 ml/min), si a lo largo de 1 año tiene una evolución no lineal de la creatinina sérica podemos informarle sobre las alternativas dialíticas y/o el

trasplante de vivo, incluso ir estudiando a posibles donantes, mientras que si la evolución es lineal se podría esperar y no realizar estudios adicionales.

Además, el hecho de que nuestra muestra poblacional tenga una media de edad de 75 años es una expresión de la Nefrología de occidente. Esta avanzada edad en otros países (Estados Unidos, Holanda...) es un criterio para tomar decisiones relevantes, como exclusión de la lista de espera para trasplante renal o planteamiento de alternativas de tratamiento conservador frente a dialítico. En los países de nuestro entorno la edad no es un criterio en sí mismo, no obstante, cualquier herramienta para definir el ritmo de progresión y facilitar las decisiones sobre el futuro son claves. Nuestro trabajo pone el foco en este aspecto, y ayuda a clarificar y consensuar las opciones con el paciente.

El porcentaje de monorrenos en nuestro estudio es del 11% ($n=24$), dentro una muestra de pacientes con ERC G4-G5. Aunque la «n» es pequeña para realizar análisis multivariantes, realmente se trata de una prevalencia mucho más elevada que en la población general (1.5%) (193). La condición de monorreno es un factor de progresión de ERC no modificable y, como se ha visto, está relacionada con mayor SCNL y con progresión rápida de la ERC G4-G5. Debemos realizar un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes puesto que la disminución de la reserva funcional hace que el riesgo de progresión rápida se incremente (62). Recordemos que los trasplantados y sus donantes de vivo son un tipo especial de monorrenos.

3.8. Relación de los nuevos biomarcadores urinarios con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Finalmente se ha realizado el estudio de la relación de los nuevos biomarcadores urinarios con la progresión rápida de la ERC G4-G5, incluyendo aquellos de los que se disponía una «n» relevante. En aquellos biomarcadores en los que se había observado estabilidad temporal de su excreción urinaria se tomó el valor basal, mientras que en aquellos donde se había encontrado un cambio significativo en el tiempo (NGAL) se tomaron dos valores, el basal y al año.

Los resultados se exponen en la *Tabla 32*. Solamente se ha demostrado efecto significativo del biomarcador NGAL sobre la progresión rápida de la ERC, tanto en su medida basal ($p<.05$) como en la del año ($p<.01$), de hecho, el tamaño del efecto es bastante superior en NGAL a 1 año y es, por tanto, mejor predictor que NGAL basal (*tamaño del efecto del 11.5% frente a 6.8%*). Los datos permiten concluir que es 2.58 veces más probable para NGAL basal y 3.55 veces para NGAL a 1 año, que progresen rápido los pacientes con valores altos (superiores a la mediana) con respecto a los pacientes con

valores bajos. En el resto de nuevos biomarcadores urinarios no se ha encontrado significación estadística ($p > .05$), y ni siquiera se acercan a ella ($p > .10$).

Tabla 32. Relación de los nuevos biomarcadores urinarios con la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factor Predictor: Biomarcador >Mediana / <=Mediana	Descriptivos		Test de contraste		P valor de Wald	Regresión logística univariante		
	N válido	Progresor rápido (12<n<29)	Valor	P valor		OR	IC 95% para la OR	R ²
biomarcador 1 iso1 basal	78	41.0% / 33.3%	0.49 ^{NS}	.482	.493	1.39	0.55 / 3.50	.009
biomarcador 1 iso 2 basal	80	30.0% / 42.5%	1.35 ^{NS}	.245	.247	0.58	0.23 / 1.46	.023
biomarcador 1 basal	80	32.5% / 40.0%	0.49 ^{NS}	.485	.485	0.72	0.29 / 1.80	.008
NGAL basal	105	48.1% / 26.4%	5.28 *	.022	.023	2.58	1.14 / 5.84	.068
NGAL 1 año	106	50.9% / 22.6%	9.13**	.003	.003	3.55	1.53 / 8.21	.115
Biomarcador 3 basal	42	23.8% / 33.3%	0.47 ^{NS}	.495	.496	0.62	0.16 / 2.42	.016

Análisis univariante de la asociación; N.S. = NO significativo al 5% ($p > .10$); ** = Altamente significativo al 1% ($p < .01$)

No es posible construir un modelo multivariante con las variables anteriores puesto que solamente una está relacionada con la velocidad de progresión, pero se puede tratar de integrar este nuevo factor predictor en los modelos multivariantes previos (Tabla 29 y Tabla 30). Esto se ha hecho con la variable NGAL basal que, aunque tenga menos efecto que a 1 año, está en mayor concordancia teórica con el resto de variables de estos modelos y clínicamente tendrá más interés.

MODELO 7. DE LA ANALÍTICA BASAL (SUSTITUYENDO LA CREATININA POR LA SCNL) Y AÑADIENDO NGAL BASAL PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN RÁPIDA DE LA ERC G4-G5

En el Modelo 5. del la analítica basal (sustituyendo la creatinina sérica por la SCNL) (Tabla 29), la entrada de NGAL basal expulsa al urato >8mg/dl y a la TFG para crear un nuevo modelo solamente con este biomarcador y con la SCNL (Tabla 33), que es estadísticamente significativo ($p < .001$) (Test Omnibus: valor= 14.80; p -valor<.0006). Explica un 17.8% de los progresores rápidos, un 4.9% menos, por lo que es algo peor que el modelo anterior (22.7%), y aunque solo acierta en el 48.7% de los pronósticos de los casos progresores rápidos (sensibilidad), sí lo hace en el 79.1% de los progresores lentos (especificidad), es decir, es un modelo más específico para descartar a los progresores rápidos que el Modelo 5. Todo ello sin que existan diferencias significativas entre el estado real del paciente y el predicho desde el modelo ($p > .05$) (Test de Hosmer-Lemeshow: valor=0.71; p -valor=.700).

Tabla 33. Modelo de la analítica basal (sustituyendo la creatinina sérica por la SCNL) y añadiendo NGAL basal para la predicción de la progresión rápida de la ERC G4-G5

Factores incluidos en el modelo	B	Wald	P-sig	R ² parcial	R ² acumulado	OR	IC 95% de OR
SCNL>=0.3188	1.03	5.38 *	.020	.118	.118	2.80	1.17 / 6.68
NGAL basal >=Mdn	1.02	5.14 *	.023	.060	.178	2.76	1.15 / 6.64
Factores excluidos	B	Wald	P-sig	--	--	OR	IC 95% de la OR
Urato >8	1.15	3.11 ^{NS}	.078	--	--	3.15	0.88 / 11.26
TFG (por cada -1 u.m.)	0.04	1.10 ^{NS}	.294	--	--	1.04	0.97 / 1.12

N=94; 26 progresores rápidos. Regresión logística multivariante N.S. = NO significativo al 5% (p>.05); * = Significativo al 5% (p<.05); ** = Altamente significativo al 1% (p<.01)

En cambio, en el intento de inclusión de NGAL basal en el Modelo 6. De la historia clínica y la analítica basal (sustituyendo la creatinina sérica por la SCNL) (Tabla 30) no se ha logrado el objetivo. Este biomarcador no es capaz de incorporarse al mismo ya que no lo mejora de forma significativa ($p>.05$) (Wald=1.27; p -valor=.260; OR=1.78; IC: 0.65 / 4.84).

A. Relación de los nuevos biomarcadores urinarios (NGAL) con el tiempo hasta el inicio de diálisis

Para terminar, se ha analizado si el tiempo hasta la entrada en diálisis depende de los valores de este biomarcador, y se ha encontrado que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p<.05$) (K-M: valor=4.97; p -valor=.026). Se puede concluir que la entrada en diálisis se produce antes en los casos con valores de NGAL basal superiores a su mediana (progresores rápidos), y que la velocidad de progresión de la ERC G4-G5 hasta fases finales que precisan diálisis es 2.43 mayor en ellos (IC 95%: 1.08 – 5.46.75) ($p<.05$) (Regresión de Cox, hazard-ratio) (Figura 45).

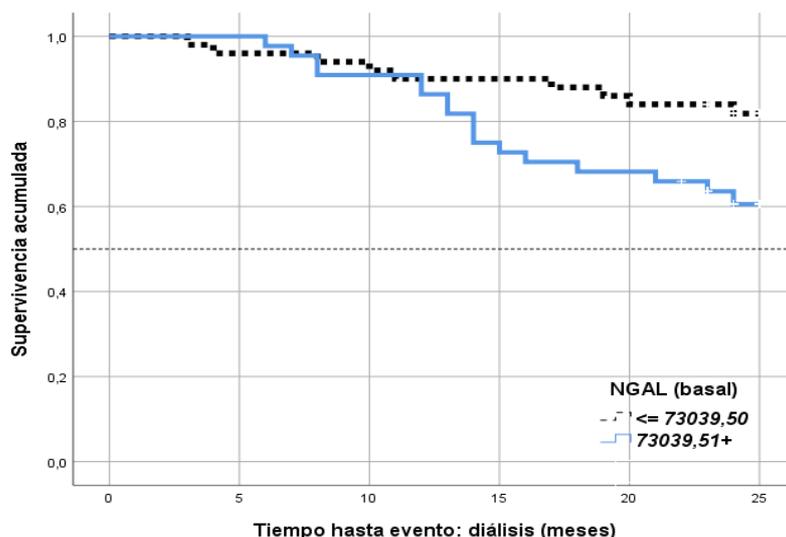


Figura 45. Tiempo hasta el inicio de diálisis según NGAL basal

Análisis de supervivencia: Kaplan-Meier. N=94

En estudios previos ya se describen resultados semejantes donde NGAL urinario se asocia con progresión rápida de la ERC. En una cohorte de 158 pacientes ancianos caucásicos con ERC avanzada con proteinuria de bajo grado, el cociente urinario NGAL/creatinina se asoció con mayor mortalidad e inicio de diálisis, independientemente de los factores de riesgo renal y cardiovascular (194). Se encontraron conclusiones similares en una cohorte de 96 pacientes con ERC seguidos durante 18,5 meses, donde NGAL urinario predijo la progresión de la ERC independientemente de otros posibles factores de confusión, como la TFG y la edad (195).

Con respecto a otro de los biomarcadores urinarios en boga, biomarcador 3, en nuestro estudio (n=42) no se encontró relación estadísticamente significativa con la progresión rápida de la ERC G4-G5. Se debería ampliar el tamaño muestral para posiblemente constatar la correlación que ya ha quedado patente en algunos trabajos relativamente recientes. Como ya se ha indicado, el daño tubulointersticial juega un papel importante en la ERC con proteinuria. Biomarcador 3 urinario se considera un biomarcador sensible de daño tubular temprano ya que se sobreexpresa en estas situaciones para promover la recuperación renal. En un ensayo controlado aleatorizado se observó que el nivel urinario de biomarcador 3 aumentó en pacientes con ERC no diabética proteinúrica (proteinuria de 2 a 10g/24h, y función renal estable con TFG>30ml/min), y disminuyó en paralelo a la proteinuria mediante el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y restricción de sodio en la dieta. Estos resultados son consistentes con la mejora del daño tubular inducido por la proteinuria, y justifican estudios a largo plazo para evaluar si el tratamiento dirigido a biomarcador 3 puede mejorar los resultados en pacientes con ERC con proteinuria (196). Se debe hacer hincapié en que la proteinuria como factor de progresión de la ERC pierde relevancia conforme avanza el estadio, puesto que al disminuir la TFG, disminuye también la proteinuria. Como vemos, no hay estudios del biomarcador urinario biomarcador 3 en pacientes con ERC G4 y G5.

Por tanto, es necesario profundizar en el estudio de estos nuevos biomarcadores urinarios, de los que ya hay evidencias de su utilidad tanto en la monitorización de la IRA ante un evento (ej. una cirugía), como en el desarrollo de ERC secundaria. En el estudio TRIBE-AKI en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron IRA, se monitorizaron los cambios de concentración en el tiempo de los biomarcadores urinarios NGAL y biomarcador 3, entre otros, y se diseñó un modelo de biomarcadores de IRA y de progresión hacia la ERC (197) (198) (*Figura 46*).

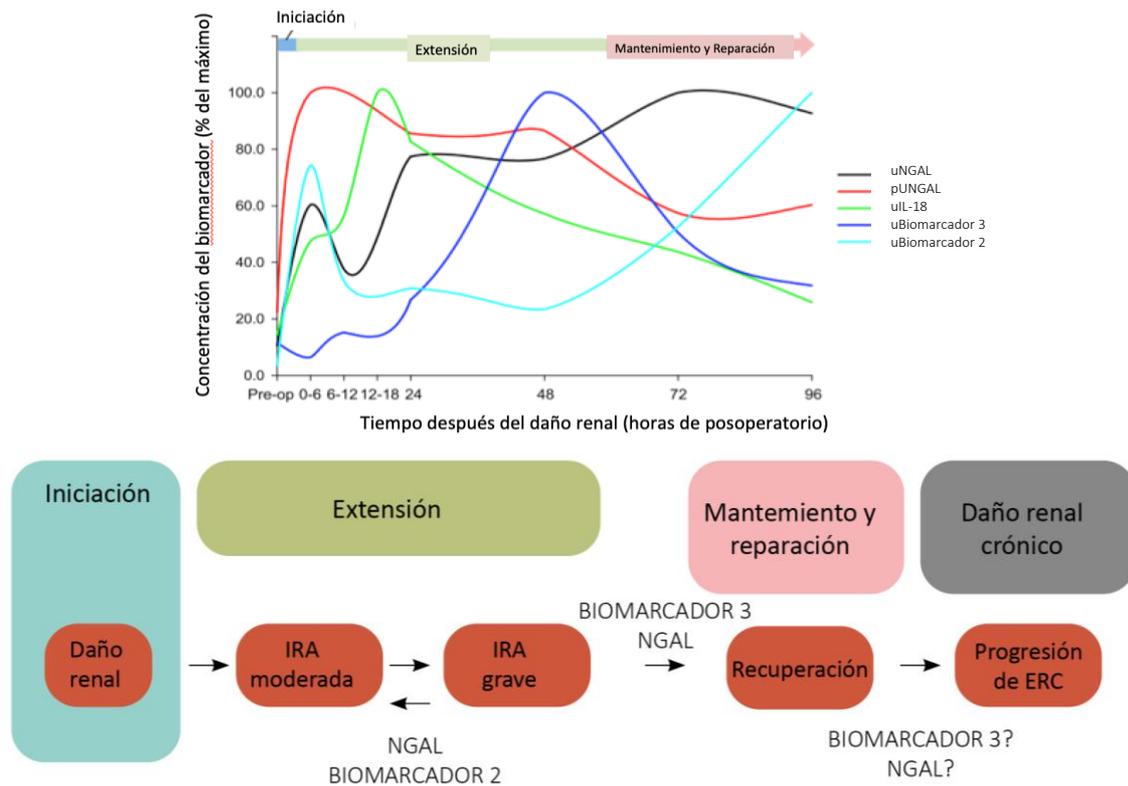


Figura 46. Modelo de biomarcadores de IRA y de progresión hacia la ERC en pacientes sometidos a cirugía cardiaca

Estudio TRIBÉ-AKI (197) (198). uNGAL (NGAL urinario), pNGAL (NGAL plasmático), uL-18 (IL-18 urinario), uBiomarcador 3 (biomarcador 3 urinario), uBiomarcador 2 (biomarcador 2 urinario)

La evidencia disponible acerca de los nuevos biomarcadores urinarios que hemos estudiado es limitada y preliminar. Deben validarse mediante estudios prospectivos multicéntricos que identifiquen umbrales y puntos de corte para la predicción de la progresión rápida de la ERC. También se requieren estudios adicionales para determinar si los biomarcadores continúan prediciendo la progresión rápida de la ERC longitudinalmente, además de simplemente asociarse con los niveles de referencia de la TFG que se correlacionan con la progresión. Es probable que un panel de biomarcadores de ERC proporcione más información que cualquiera de forma aislada. Los proyectos de investigación en curso que utilizan técnicas como la proteómica, peptidómica, transcriptómica urinaria y análisis de micro-ARN siguen revelando nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas (Tabla 34). El Consorcio de Biomarcadores de ERC tiene 15 estudios en curso con el objetivo de desarrollar y validar nuevos biomarcadores de ERC (199).

Tabla 34. Biomarcadores de progresión de la ERC

	Marcador	Etapas de la ERC	Ventaja	Desventaja
Marcadores estándar	Albuminuria	1-3	Sensible	No correlacionado con la progresión de la ERC
	Duplicación de la creatinina sérica	2-4	Correlación con la progresión de la ERC	Insensible
	50% de reducción de la TFG	2-4	Correlación con la progresión de la ERC	Insensible
Nuevos biomarcadores	Biomarcador 3	1-3	Sensible, correlacionado con la disminución de eGFR	Necesidad de validar el umbral
	NGAL	1-3	Sensible, correlacionado con la disminución de eGFR	Necesidad de validar el umbral

Albuminuria (179) (180), duplicación de la creatinina sérica/50% de reducción de la TFG (178), biomarcador 3 (200), NGAL (195) (194).

3.9. Comparativa de la eficacia predictiva de los modelos multivariantes y discusión final

La eficacia en la predicción de la ERC progresiva rápida (tamaño del efecto acumulado = R^2 acumulado) de cada modelo multivariante se resume a continuación:

Modelo 1 (*Tabla 21*) – De la historia clínica ($R^2=.313$)

Modelo 2 (*Tabla 24*) – De la analítica basal ($R^2=.198$)

Modelo 3 (*Tabla 25*) – De la historia clínica y de la analítica basal ($R^2=.328$)

Modelo 4 (*Tabla 27*) – De la SCNL $\geq .3188$ ($R^2=.164$)

Modelo 5 (*Tabla 29*) – De la analítica basal (SCNL) ($R^2=.227$)

Modelo 6 (*Tabla 30*) – De la historia clínica y de la analítica basal (SCNL) ($R^2=.293$)

Modelo 7 (*Tabla 33*) – De la analítica basal (SCNL) y NGAL urinario basal ($R^2=.178$)

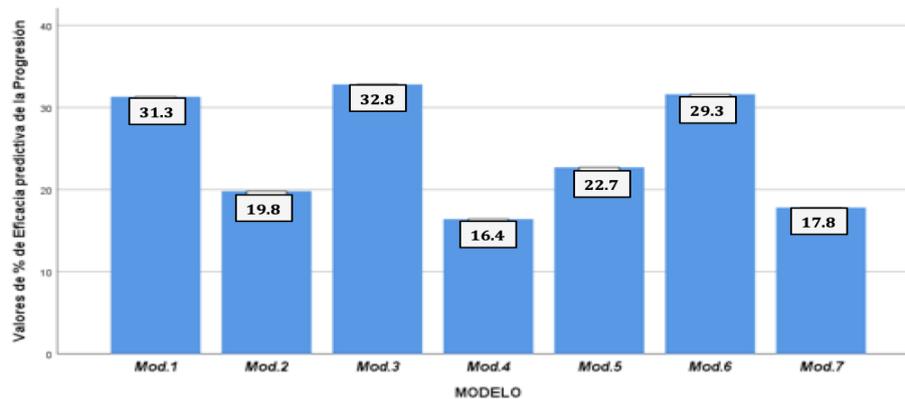


Figura 47. Comparativa de la eficacia predictiva (R2 acumulado) de los modelos multivariantes

Comparando los modelos multivariantes (*Figura 47*), los tres que mayor eficacia predictiva logran en cuanto a la progresión rápida de la ERC son, por orden, el «Modelo 3. De la historia clínica y de la analítica basal» (32.8%), el «Modelo 1. De la historia clínica» (31.3%) y el «Modelo 6. de la historia clínica y de la analítica basal (sustituyendo la creatinina por SCNL)» (29.3%).

Este resultado permite vislumbrar la importancia de estudiar de forma pormenorizada los antecedentes médicos del paciente, el tratamiento habitual y el estadiaje de su ERC, para predecir con más garantías el riesgo de progresión rápida, siendo el mejor método la combinación de los datos de la historia clínica y los parámetros analíticos que la complementan, descubriéndose la SCNL como un nuevo biomarcador fiable. Se debe perseverar en el estudio de los nuevos biomarcadores en orina que se presentan como potenciales predictores de ERC G4-G5 progresiva rápida, como el NGAL. A la vista de los resultados, consideramos que los modelos prioritarios a utilizar en las consultas de ERCA son el «Modelo 3. De la historia clínica y de la analítica basal» y el «Modelo 6. De la historia clínica y de la analítica basal (sustituyendo la creatinina por SCNL)», el primero por ser muy completo y el de mayor eficacia predictiva, y el segundo por incluir la SNCL que potencia la utilidad de la creatinina sérica clásica al tener en cuenta la evolución de la misma; sin embargo, dada la variabilidad de las circunstancias clínicas el «Modelo 1. De la historia clínica» es una opción válida en el caso de no tener acceso al registro informático datos analíticos, valiéndonos únicamente de la anamnesis.

Es importante reflexionar acerca del hecho de que algunas de las variables constituyen factores predictores de progresión rápida en varios de los modelos multivariantes, lo que pone de manifiesto la relevancia de las mismas (*Tabla 28*).

Tabla 35. Variables que constituyen factores predictores de ERC G4-G5 progresiva rápida en varios de los modelos multivariantes

	MODELO 1	MODELO 2	MODELO 3	MODELO 4	MODELO 5	MODELO 6	MODELO 7
Edad <75 años	X		X			X	
Creatinina sérica elevada		X	X				
SCNL				X	X	X	X
Hiperuricemia (urato>8mg/dl)		X	X		X		
Tratamiento con eritropoyetina	X		X			X	
Ausencia tratamiento con anticoagulantes (Sintrom)	X		X			X	

Modelo 1. De la historia clínica; Modelo 2. De la analítica basal; Modelo 3. De la historia clínica y de la analítica basal; Modelo 4. De la scnl; Modelo 5. De la analítica basal (sustituyendo la creatinina por la SCNL); Modelo 6. De la historia clínica y de la analítica basal (sustituyendo la creatinina por SCNL); Modelo 7. De la analítica basal (sustituyendo la creatinina por la SCNL) y NGAL urinario basal.

La ERC es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, con una prevalencia relevante (9.1%) que ha aumentado de forma notable en los últimos 30 años, dando lugar a un aumento de la incidencia de diálisis y de mortalidad. Solo en España el coste de la diálisis entraña hasta el 2,5% del gasto total gasto sanitario (11) (201). La mortalidad por ERC, sumada a las muertes por enfermedades cardiovasculares relacionadas, representa el 4,6% de la mortalidad global (2). La importancia de este estudio radica en la identificación de biomarcadores que ayuden a reconocer de forma precoz a los pacientes con ERC G4-G5 progresiva rápida, y así poder implementar medidas que permitan frenar esta enfermedad y la gran repercusión que conlleva a todos los niveles. Sería de gran interés ampliar el estudio de los biomarcadores SCNL y NGAL urinario para, en combinación con biomarcadores clásicos, potenciar la eficacia de los modelos predictivos creados, y así mejorar la toma de decisiones clínicas con el objetivo de minimizar costes humanos y sanitarios.

En cuanto a las fortalezas y debilidades de nuestro estudio, es importante hacer hincapié en el aspecto que se detalla a continuación. El análisis estadístico univariante implica la relación de un factor explicativo o predictor con la variable dependiente que estamos analizando, en este trabajo, la progresión rápida de la ERC G4-G5. «Univariante» significa que se analiza la variable sola, sin la influencia de ninguna más, es decir, como si no existieran el resto de variables. Sin embargo, la realidad no es univariante y, por ello, los estudios multivariantes son modelos más completos. Es probable que una variable que sea estadísticamente significativa de forma univariante, en presencia de otras variables que tienen más poder (dentro del modelo multivariante) pierda esa significación. Dentro

de los modelos multivariantes quedan solo aquellas variables que tienen un peso muy elevado, y que conjuntamente son capaces de predecir o de explicar a la variable dependiente, la progresión rápida de la ERC G4-G5. En nuestro estudio, el hecho de que haya factores que han quedado fuera de algunos modelos múltiples no implica que no sean predictores, sino que no mejoran la capacidad predictiva que se ha logrado con el modelo en concreto. De ahí que los factores predictores de progresión rápida de ERC G4-G5 que hemos detectado, ya sea de forma «uni o multivariante», pueden tener relevancia dependiendo del contexto clínico del paciente.

Por último, si con un tamaño de muestra poblacional no muy grande ($n= 214$) hemos encontrado altas significaciones estadísticas y, además, acompañadas de tamaños del efecto predictivo moderados y grandes (R^2), podemos decir que se trata de un resultado estadísticamente muy sólido, muy fiable. Es decir, en aquellas variables en las que no se ha encontrado relación estadísticamente significativa con la progresión rápida de la ERC G4-G5, pero sí un tamaño del efecto importante (es decir, existe relación), bastaría aumentar el tamaño de la muestra (n) para alcanzar la significación estadística. Este aspecto deja patente la relevancia de los hallazgos de este estudio y la necesidad de profundizar en ellos.

CONCLUSIONES

1. La *no linealidad de la creatinina sérica (SCNL)* y el *aumento de NGAL urinario* son factores predictores de progresión rápida de la ERC G4-G5, el primero puede aportar un valor añadido a la evaluación de la creatinina sérica tradicional, y el segundo se proyecta como nuevo biomarcador urinario a incluir en la determinación analítica rutinaria para el seguimiento en las consultas de ERCA.
2. El *Modelo 3. De la historia clínica y la analítica basal* es el de mayor eficacia predictiva de la progresión rápida de la ERC G4-G5, lo que remarca la importancia de detectar y manejar factores de riesgo clásicos como la hiperuricemia o la anemia, incluso implementar tratamientos que constituyan factores protectores como la antiagregación a anticoagulación, en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapter 1: Definition and Classification of Ckd. *Kidney International Supplements*. 1 de enero de 2013;3(1):19-62.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 29 de febrero de 2020;395(10225):709-33.
3. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 29 de febrero de 2020;395(10225):662-4.
4. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, Kainz A, Nitsch D, Ärnlöv J, et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant*. agosto de 2015;30 Suppl 4:iv6-16.
5. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrologia (Engl Ed)*. diciembre de 2018;38(6):606-15.
6. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
7. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 7 de noviembre de 2007;298(17):2038-47.
8. Ricardo AC, Flessner MF, Eckfeldt JH, Eggers PW, Franceschini N, Go AS, et al. Prevalence and Correlates of CKD in Hispanics/Latinos in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de octubre de 2015;10(10):1757-66.
9. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. julio de 2016;27(7):2135-47.
10. INFORME_REER_SEN_2020_WEB_SEN.pdf [Internet]. [citado 16 de junio de 2021]. Disponible en:
https://senefro.org/contents/webstructure/INFORME_REER_SEN_2020_WEB_SEN.pdf
11. Arrieta J. EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO RENAL (HEMODIÁLISIS, DIÁLISIS PERITONEAL Y TRASPLANTE) EN ESPAÑA. *Nefrología*. 1 de marzo de 2010;1(1):37-47.

12. de Arriba G, Gutiérrez Avila G, Torres Guinea M, Moreno Alía I, Herruzo JA, Rincón Ruiz B, et al. Mortality of hemodialysis patients is associated with their clinical situation at the start of treatment. *Nefrologia (Engl Ed)*. 1 de marzo de 2021;
13. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Expósito B, García-González Z, Barroso-Montesinos M. Cost analysis and sociocultural profile of kidney patients. Impact of the treatment method. *Nefrologia*. 2014;34(4):458-68.
14. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 15 de junio de 2010;121(23):2592-600.
15. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 24 de septiembre de 2009;361(13):1279-90.
16. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*. abril de 2015;95(2):405-511.
17. Jönsson S, Agic MB, Narfström F, Melville JM, Hultström M. Renal neurohormonal regulation in heart failure decompensation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1 de septiembre de 2014;307(5):R493-497.
18. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. enero de 2013;22(1):1-9.
19. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*. agosto de 2015;26(8):1765-76.
20. Hsu C, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol*. marzo de 2016;27(3):914-23.
21. Basile DP, Leonard EC, Beal AG, Schleuter D, Friedrich J. Persistent oxidative stress following renal ischemia-reperfusion injury increases ANG II hemodynamic and fibrotic activity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de junio de 2012;302(11):F1494-1502.
22. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther*. noviembre de 2016;167:132-45.

23. Lemley KV. Glomerular pathology and the progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de junio de 2016;310(11):F1385-1388.
24. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Internet]. [citado 12 de junio de 2021]. Disponible en:
https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
25. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Motterlini N, Cannata A, Carrara F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. octubre de 2012;35(10):2061-8.
26. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med*. julio de 2017;34(7):887-901.
27. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc*. febrero de 2015;114(2):102-11.
28. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de marzo de 2017;12(3):502-17.
29. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. diciembre de 2006;17(12):3458-71.
30. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de julio de 2017;12(7):1162-72.
31. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, Praga M. Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. *Nephron*. 2020;144(6):272-80.
32. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 20 de junio de 2013;368(25):2402-14.
33. Magistroni R, Furci L, Leonelli M, Masellis M, Ligabue G, Lucchi L, et al. A validated model of disease progression in IgA nephropathy. *J Nephrol*. febrero de 2006;19(1):32-40.
34. Kimmel M. [Infections-associated Glomerulonephritis]. *Dtsch Med Wochenschr*. febrero de 2020;145(4):240-7.

35. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 de septiembre de 2017;12(9):1529-33.
36. Fabrizi F, Cerutti R, Donato FM, Messa P. HBV infection is a risk factor for chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Rev Clin Esp.* 6 de febrero de 2020;
37. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* marzo de 2003;63(3):1164-77.
38. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8 de mayo de 2017;12(5):825-35.
39. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum.* junio de 2011;63(6):1681-8.
40. López-Gómez JM, Rivera F. Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología en 2019: pasado, presente y nuevos retos. *Nefrología.* 1 de julio de 2020;40(4):371-83.
41. Langford CA. Vasculitis in the geriatric population. *Rheum Dis Clin North Am.* febrero de 2007;33(1):177-95.
42. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2 de marzo de 2019;393(10174):919-35.
43. Meola M, Samoni S, Petrucci I. Clinical Scenarios in Chronic Kidney Disease: Chronic Tubulointerstitial Diseases. *Contrib Nephrol.* 2016;188:108-19.
44. Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (Part 1: connective tissue diseases). *J Nephrol.* 11 de junio de 2020;
45. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis.* noviembre de 2006;48(5):856-70.
46. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* enero de 2019;15(1):45-59.

47. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen S-C, Foley RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010. *J Am Soc Nephrol.* mayo de 2016;27(5):1487-94.
48. Leung N, Nasr SH. Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* enero de 2014;21(1):36-47.
49. Meyrier A. Nephrosclerosis: update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant.* noviembre de 2015;30(11):1833-41.
50. Fay KS, Cohen DL. Resistant Hypertension in People With CKD: A Review. *Am J Kidney Dis.* enero de 2021;77(1):110-21.
51. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med.* mayo de 2000;39(5):355-61.
52. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol.* diciembre de 2012;23(12):1917-28.
53. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 1 de marzo de 2005;142(5):342-51.
54. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* enero de 2006;69(2):375-82.
55. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* agosto de 2006;17(8):2275-84.
56. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* febrero de 2003;41(2):319-27.
57. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology.* julio de 2003;14(4):479-87.
58. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* julio de 2005;16(7):2134-40.

59. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* septiembre de 2002;13(9):2384-98.
60. Wing MR, Devaney JM, Joffe MM, Xie D, Feldman HI, Dominic EA, et al. DNA methylation profile associated with rapid decline in kidney function: findings from the CRIC study. *Nephrol Dial Transplant.* abril de 2014;29(4):864-72.
61. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol.* junio de 2010;21(6):898-910.
62. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):94-100.
63. Sichez PC, Baboudjian M, Depalorte V, Karsenty G, Lechevallier É, Boissier R. [Long term renal function outcomes and predictive factors of chronic renal failure after living kidney donation]. *Prog Urol.* septiembre de 2019;29(10):496-503.
64. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
65. Noble RA, Lucas BJ, Selby NM. Long-Term Outcomes in Patients with Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 de marzo de 2020;15(3):423-9.
66. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol.* julio de 2017;28(7):2167-79.
67. Suwanwongse K, Shabarek N. Does Atrial Fibrillation Increase the Risk of Developing End-stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease? *Cureus.* 7 de febrero de 2020;12(2):e6908.
68. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, et al. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis.* diciembre de 2018;72(6):873-84.
69. Silver SA, Nash DM, Wald R. Association of NSAID Use and Renal Complications. *JAMA Intern Med.* 1 de abril de 2019;179(4):586.
70. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol.* febrero de 2018;31(1):15-25.
71. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract.* diciembre de 2014;27(6):573-7.

72. Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol.* 3 de noviembre de 2018;19(1):305.
73. Faucon A-L, Bobrie G, Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol.* julio de 2019;116:231-41.
74. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 7 de enero de 2010;362(1):56-65.
75. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 23 de junio de 2003;163(12):1417-29.
76. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med.* 15 de junio de 2017;376(24):2349-57.
77. Schnaper HW. The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* marzo de 2017;24(2):107-16.
78. Meyer TW. Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int.* febrero de 2003;63(2):774-87.
79. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of renal injury toward interstitial inflammation and glomerular sclerosis is dependent on abnormal protein filtration. *Nephrol Dial Transplant.* mayo de 2015;30(5):706-12.
80. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuán J, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, et al. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2011;31(3):331-45.
81. Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M, Lepenies J, Bates RL, Savage CO, et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int.* abril de 2006;69(7):1189-97.
82. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol.* mayo de 2006;17(5):1444-52.

83. Liu D, Lv L-L. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:487-500.
84. Chue CD, Edwards NC, Davis LJ, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* agosto de 2011;26(8):2576-82.
85. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, Santoro D, Aucella F, Garofano L, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol.* diciembre de 2019;32(6):989-1001.
86. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* octubre de 2004;44(4):642-50.
87. Chang Y-H, Lei C-C, Lin K-C, Chang D-M, Hsieh C-H, Lee Y-J. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus-a 4.6-year cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* septiembre de 2016;32(6):557-64.
88. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* agosto de 2010;5(8):1388-93.
89. Chang J-M, Chen S-C, Huang J-C, Su H-M, Chen H-C. Anemia and left ventricular hypertrophy with renal function decline and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* marzo de 2014;347(3):183-9.
90. Gryp T, Vanholder R, Vanechoutte M, Glorieux G. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel).* 29 de enero de 2017;9(2):E52.
91. Hsu C, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 20 de julio de 2004;141(2):95-101.
92. S.A FMCE. Nephrocare - Pacientes - El Riñón e Insuficiencia Renal [Internet]. [citado 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nephrocare.es/pacientes/el-rinon-e-insuficiencia-renal.html>
93. Zhong J, Yang H-C, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 de marzo de 2017;312(3):F375-84.

94. Abeyssekera RA, Healy HG, Wang Z, Cameron AL, Hoy WE. Heterogeneity in patterns of progression of chronic kidney disease. *Intern Med J*. febrero de 2021;51(2):220-8.
95. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. *Primer on Kidney Diseases*. 1 de enero de 2005;444-54.
96. Schmidt RJ. Advance Care Planning for Patients Approaching End-Stage Kidney Disease. *Semin Nephrol*. marzo de 2017;37(2):173-80.
97. Ho Y-F, Lin C-C. [Applying Shared Decision Making With End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Renal Replacement Therapy to Reduce Decision Making Conflicts]. *Hu Li Za Zhi*. agosto de 2019;66(4):95-102.
98. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med*. febrero de 2020;72:9-14.
99. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2006;354(23):2473-83.
100. Vidal-Petiot E, Flamant M. [Measurement and estimation of glomerular filtration rate]. *Nephrol Ther*. diciembre de 2017;13(7):560-8.
101. Jalalonmuhali M, Lim SK, Md Shah MN, Ng KP. MDRD vs. CKD-EPI in comparison to 51Chromium EDTA: a cross sectional study of Malaysian CKD cohort. *BMC Nephrol*. 13 de diciembre de 2017;18(1):363.
102. Ognibene A, Grandi G, Lorubbio M, Rapi S, Salvadori B, Terreni A, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline CKD classification rules out creatinine clearance 24 hour urine collection? *Clin Biochem*. enero de 2016;49(1-2):85-9.
103. Palant CE, Chawla LS, Faselis C, Li P, Pallone TL, Kimmel PL, et al. High serum creatinine nonlinearity: a renal vital sign? *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de agosto de 2016;311(2):F305-309.
104. Final Programme - ERA-EDTA 2018 [Internet]. pingpdf.com. [citado 26 de junio de 2021]. Disponible en: <https://pingpdf.com/queue/pdf-final-programme-era-edta-2018.html>
105. Wang H, Ran J, Jiang T. Urea. *Subcell Biochem*. 2014;73:7-29.

106. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med.* diciembre de 1966;65(6):1287-99.
107. Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis.* junio de 2008;51(6):1052-67.
108. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 4 de enero de 2011;154(1):12-21.
109. Liman MNP, Jialal I. Physiology, Glycosuria. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 12 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557441/>
110. Lima C, Macedo E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers.* 2018;2018:4907024.
111. Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C, et al. Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? *Int J Mol Sci.* 5 de mayo de 2019;20(9):E2205.
112. Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med.* 12 de marzo de 2015;372(11):1048-54.
113. Caleffi A, Lippi G. Cylindruria. *Clin Chem Lab Med.* noviembre de 2015;53 Suppl 2:s1471-1477.
114. Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. *Development.* febrero de 2008;135(4):609-20.
115. Gentile G, Remuzzi G. Novel Biomarkers for Renal Diseases? None for the Moment (but One). *J Biomol Screen.* agosto de 2016;21(7):655-70.
116. Good DM, Zürbig P, Argilés A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics.* noviembre de 2010;9(11):2424-37.
117. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 4 de agosto de 2017;18(8).

118. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 1 de enero de 2015;438:350-7.
119. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. julio de 2008;15(3):222-34.
120. Schuette CG, Pierstorff B, Huettler S, Sandhoff K. Sphingolipid activator proteins: proteins with complex functions in lipid degradation and skin biogenesis. *Glycobiology*. junio de 2001;11(6):81R-90R.
121. Quiros Y, Ferreira L, Sancho-Martínez SM, González-Buitrago JM, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Sub-nephrotoxic doses of gentamicin predispose animals to developing acute kidney injury and to excrete ganglioside M2 activator protein. *Kidney Int*. noviembre de 2010;78(10):1006-15.
122. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. junio de 2008;7(6):489-503.
123. Noiri E, Doi K, Negishi K, Tanaka T, Hamasaki Y, Fujita T, et al. Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. abril de 2009;296(4):F669-679.
124. Kamijo-Ikemori A, Ichikawa D, Matsui K, Yokoyama T, Sugaya T, Kimura K. [Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan]. *Rinsho Byori*. julio de 2013;61(7):635-40.
125. Abe M, Maruyama N, Oikawa O, Maruyama T, Okada K, Soma M. Urinary ACE2 is associated with urinary L-FABP and albuminuria in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest*. septiembre de 2015;75(5):421-7.
126. Herget-Rosenthal S. One step forward in the early detection of acute renal failure. *Lancet*. 2 de abril de 2005;365(9466):1205-6.
127. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest*. noviembre de 2010;120(11):4065-76.
128. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta*. 18 de octubre de 2000;1482(1-2):272-83.

129. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* diciembre de 2010;5(12):2154-65.
130. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet.* 25 de agosto de 2012;380(9843):756-66.
131. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* febrero de 2006;290(2):F517-529.
- 132.
133. Zhao X, Zhang Y, Li L, Mann D, Imig JD, Emmett N, et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy. *Am J Nephrol.* 2011;34(3):268-80.
134. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm? *Nefrologia.* agosto de 2016;36(4):339-46.
135. Perretta-Tejedor N, Muñoz-Félix JM, Düwel A, Quiros-Luis Y, Fernández-Martín JL, Morales AI, et al. Cardiotrophin-1 opposes renal fibrosis in mice: Potential prevention of chronic kidney disease. *Acta Physiol (Oxf).* junio de 2019;226(2):e13247.
136. Wall A, Lee GH, Maldonado J, Magnus D. Medical Contraindications to Transplant Listing in the USA: A Survey of Adult and Pediatric Heart, Kidney, Liver, and Lung Programs. *World J Surg.* septiembre de 2019;43(9):2300-8.
137. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* diciembre de 2014;51(6):905-15.
138. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* octubre de 2020;76(4):546-57.
139. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* abril de 2018;30(2):241-6.
140. Neugarten J, Golestaneh L. Influence of Sex on the Progression of Chronic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc.* julio de 2019;94(7):1339-56.

141. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* noviembre de 2003;14(11):2934-41.
142. Hu B, Gadegbeku C, Lipkowitz MS, Rostand S, Lewis J, Wright JT, et al. Kidney function can improve in patients with hypertensive CKD. *J Am Soc Nephrol.* abril de 2012;23(4):706-13.
143. Baek SD, Baek CH, Kim JS, Kim SM, Kim JH, Kim SB. Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol.* junio de 2012;46(3):232-8.
144. Weis L, Metzger M, Haymann J-P, Thervet E, Flamant M, Vrtovsnik F, et al. Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(12):e81835.
145. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* junio de 1997;51(6):1908-19.
146. Taskapan H, Tam P, Au V, Chow S, Fung J, Nagai G, et al. Improvement in eGFR in patients with chronic kidney disease attending a nephrology clinic. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):841-8.
147. F. Caravaca JFE. Progresión de la insuficiencia renal en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología.* 1 de diciembre de 2003;23(6):510-9.
148. Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, Nair N, Shah H, Krishnappa V, et al. The Role of Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel).* enero de 2020;6(1):22-34.
149. Larivière R, Lebel M. Endothelin-1 in chronic renal failure and hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* junio de 2003;81(6):607-21.
150. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* agosto de 2004;66(2):753-60.
151. Saluk JL, Bansal VK, Hoppensteadt DA, Syed DA, Abro S, Fareed J. Effect of erythropoietin stimulating agents on vascular endothelial growth factor levels in patients with end stage renal disease. *Int Angiol.* abril de 2017;36(2):197-201.

152. Yin J, Wang F, Kong Y, Wu R, Zhang G, Wang N, et al. Antithrombin III prevents progression of chronic kidney disease following experimental ischaemic-reperfusion injury. *J Cell Mol Med.* diciembre de 2017;21(12):3506-14.
153. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 14 de septiembre de 2010;56(12):956-65.
154. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 de febrero de 2013;(2):CD008834.
155. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(6):541-50.
156. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 16 de agosto de 2008;372(9638):547-53.
157. Heerspink HJL, Gao P, de Zeeuw D, Clase C, Dagenais GR, Sleight P, et al. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: results from the ONTARGET trial. *Eur J Prev Cardiol.* marzo de 2014;21(3):299-309.
158. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 14 de noviembre de 2013;369(20):1892-903.
159. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 6 de diciembre de 2012;367(23):2204-13.
160. Ruggenti P, Trillini M, P Barlovic D, Cortinovia M, Pisani A, Parvanova A, et al. Effects of valsartan, benazepril and their combination in overt nephropathy of type 2 diabetes: A prospective, randomized, controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2019;21(5):1177-90.
161. Petras D, Koutrotsos K, Kordalis A, Tsioufis C, Stefanadis C. The role of sympathetic nervous system in the progression of chronic kidney disease in the era

- of catheter based sympathetic renal denervation. *Curr Clin Pharmacol*. agosto de 2013;8(3):197-205.
162. Ptinopoulou AG, Pikilidou MI, Lasaridis AN. The effect of antihypertensive drugs on chronic kidney disease: a comprehensive review. *Hypertens Res*. febrero de 2013;36(2):91-101.
163. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract*. noviembre de 1999;53(7):519-22.
164. Habibi J, Hayden MR, Sowers JR, Pulakat L, Tilmon RD, Manrique C, et al. Nebivolol attenuates redox-sensitive glomerular and tubular mediated proteinuria in obese rats. *Endocrinology*. febrero de 2011;152(2):659-68.
165. Yasuda G, Yatsu K, Yamamoto Y, Hirawa N. Effects of carvedilol as third-line add-on therapy on blood pressure and glucose metabolism in type 2 diabetic patients with chronic renal disease stage 3 and above. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):131-8.
166. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 de diciembre de 2016;311(6):F1087-108.
167. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. junio de 1995;47(6):1703-20.
168. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de julio de 2016;375(4):323-34.
169. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 5 de enero de 2019;393(10166):31-9.
170. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 5

- de julio de 2021]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975/>
171. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 31 de julio de 2003;349(5):446-56.
 172. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 6 de noviembre de 2010;376(9752):1543-51.
 173. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 19 de noviembre de 1994;344(8934):1383-9.
 174. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol*. 1 de mayo de 2017;18(1):147.
 175. Hibbert B, Simard T, Ramirez FD, Pourdjabbar A, Raizman JE, Maze R, et al. The effect of statins on circulating endothelial progenitor cells in humans: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol*. noviembre de 2013;62(5):491-6.
 176. van Koppen A, Papazova DA, Oosterhuis NR, Gremmels H, Giles RH, Fledderus JO, et al. Ex vivo exposure of bone marrow from chronic kidney disease donor rats to pravastatin limits renal damage in recipient rats with chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther*. 15 de abril de 2015;6:63.
 177. M. PRAGA. Fisiopatología del daño renal asociado a proteinuria. Estrategias terapéuticas. *Nefrología*. 1 de abril de 2002;22:40.
 178. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 25 de junio de 2014;311(24):2518-31.
 179. Glassock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol*. 2010;31(5):462-5; discussion 466-467.

180. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol.* 2010;31(5):458-61; discussion 468.
181. Alfrey AC, Froment DH, Hammond WS. Role of iron in the tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int.* noviembre de 1989;36(5):753-9.
182. Huang G, Qin J, Deng X, Luo G, Yu D, Zhang M, et al. Prognostic value of serum uric acid in patients with acute heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2019;98(8):e14525.
183. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y, et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials.* 16 de enero de 2014;15:26.
184. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZI, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep.* agosto de 2013;13(4):550-9.
185. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, et al. The Key Role of Phosphate on Vascular Calcification. *Toxins (Basel).* 9 de abril de 2019;11(4):E213.
186. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant.* agosto de 2012;27(8):3056-62.
187. Walser M. Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int.* mayo de 1990;37(5):1195-210.
188. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *Am J Kidney Dis.* abril de 2012;59(4):513-22.
189. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* abril de 2012;59(4):504-12.

190. Li L, Chang A, Rostand SG, Hebert L, Appel LJ, Astor BC, et al. A within-patient analysis for time-varying risk factors of CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* marzo de 2014;25(3):606-13.
191. Tseng C-L, Lafrance J-P, Lu S-E, Soroka O, Miller DR, Maney M, et al. Variability in estimated glomerular filtration rate values is a risk factor in chronic kidney disease progression among patients with diabetes. *BMC Nephrol.* 25 de marzo de 2015;16:34.
192. Al-Aly Z, Balasubramanian S, McDonald JR, Scherrer JF, O'Hare AM. Greater variability in kidney function is associated with an increased risk of death. *Kidney Int.* diciembre de 2012;82(11):1208-14.
193. Marinovich S, Marinovich J, Benítez ML, Baldomá S, Dohle E, Basso LD, et al. Enfermedad renal crónica en la población general. Importancia de la tasa de filtrado glomerular estimada absoluta. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante.* 2013;33(1):4-15.
194. Smith ER, Lee D, Cai MM, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric Stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant.* junio de 2013;28(6):1569-79.
195. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* febrero de 2009;4(2):337-44.
196. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* enero de 2009;53(1):16-25.
197. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* noviembre de 2002;62(5):1539-49.
198. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 de enero de 2015;10(1):147-55.

199. Hsu C-Y, Ballard S, Batlle D, Bonventre JV, Böttlinger EP, Feldman HI, et al. Cross-Disciplinary Biomarkers Research: Lessons Learned by the CKD Biomarkers Consortium. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 de mayo de 2015;10(5):894-902.
200. Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.* octubre de 2014;25(10):2177-86.
201. Villa G, Rodríguez-Carmona A, Fernández-Ortiz L, Cuervo J, Rebollo P, Otero A, et al. Cost analysis of the Spanish renal replacement therapy programme. *Nephrol Dial Transplant.* noviembre de 2011;26(11):3709-14.

ANEXOS

Anexo 1. Abreviaturas utilizadas en el texto

AASK	Estudio Afroamericano de Enfermedad Renal e Hipertensión
ANCA	anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos
Ac antiMBG	anticuerpos anti membrana basal glomerular
ADN	ácido desoxirribonucleico
AINE	antiinflamatorios no esteroideos
ANA	anticuerpos antinucleares
ARAI	antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARN	ácido ribonucleico.
AVAD	años de vida ajustados por discapacidad
CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CHF	insuficiencia cardíaca crónica
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
CRIC	estudio Cohorte de Insuficiencia Renal Crónica
DM	diabetes mellitus
DTPA ^{99Tm}	ácido dietilentriamina-pentaacético marcado con ⁹⁹ tecneio metaestable
EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico
EDTA ^{51Cr}	ácido etilendiaminotetracético marcado con ⁵¹ crómo
EPIRCE	Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia renal en España
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	enfermedad renal crónica
ERCT	enfermedad renal crónica terminal
ERCA	enfermedad renal crónica avanzada
FeNa	excreción fraccional de sodio
biomarcador 1	proteína activadora del gangliósido M2
HDL	lipoproteína de alta densidad
HTA	hipertensión arterial
HOT	Hypertension Optimal Treatment
ICC	insuficiencia cardíaca crónica
IBSAL	Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca
IgA	inmunoglobulina A
IECA	inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina-aldosterona
IRA	insuficiencia renal aguda
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Enfermedad renal: mejora de los resultados globales)
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Iniciativa para la calidad de los resultados de la enfermedad renal)
biomarcador 3	molécula de lesión renal-1
LES	lupus eritematoso sistémico
biomarcador 2	proteína de unión a ácidos grasos del hígado 1

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	infarto de miocardio
NGAL	lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
n	tamaño de la muestra
PNE	neumonía
PTFE	politetrafluoroetileno
PQRAD	poliquistosis renal autosómica dominante
PTH	hormona paratiroidea
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SGLT-2	cotransportador de sodio-glucosa 2
TFG	tasa de filtración glomerular
TGF- β 1	factor de crecimiento transformante beta 1
TRIBE-AKI	Investigación Traslacional de Criterios de Valoración de Biomarcadores; Insuficiencia Renal aguda
TRS	terapia renal sustitutiva
UA	unidades arbitrarias
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Anexo 2. Consentimiento informado del estudio



Hospital Virgen de la Vega
Paseo de San Vicente 58-182 semisótano
37007-Salamanca, SPAIN
TF/Fax: +34 923 270 594



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apellidos _____ NHC _____
Nombre _____ Fecha _____

Finalidad

Le rogamos que lea este consentimiento informado entendiendo su contenido y el objeto del mismo y que haga todas las preguntas que estime oportunas.

Este documento tiene como objeto solicitar su autorización escrita para la donación de parte de la muestra sobrante de tejido o de líquido durante su proceso diagnóstico, operatorio o postoperatorio para poderlos utilizar en proyectos de investigación relacionados directa o indirectamente con su enfermedad.

La donación de muestras al Biobanco del Hospital Universitario de Salamanca, en adelante Biobanco-HUSA, no supone para usted ningún riesgo o molestia adicional ya que las muestras proceden de las que forzosamente se le tienen que tomar a lo largo de su proceso diagnóstico.

El Biobanco es un centro de conservación de muestras que pueden ser tejidos, fluidos biológicos, ADN, ARN, células, etc. con un gran valor en la investigación de enfermedades.

El almacenamiento de las muestras en el Biobanco-HUSA permite a los científicos disponer de muestras para investigar:

- Qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas.
- Obtención de conocimientos que permitan el desarrollo de nueva estrategias, métodos diagnósticos y terapias aplicables a pacientes.
- Marcadores biológicos que permitan el diagnóstico de algunas enfermedades con mayor rapidez y con menos molestias para el paciente.

Carácter de la donación y derechos

Las donaciones, por disposición legal, son altruistas por lo que usted no obtendrá ningún beneficio económico por las mismas.

Podrá conocer para qué proyectos de investigación han sido utilizadas sus muestras y datos personales. Si usted lo solicita de manera expresa, tendrá a su disposición la información relativa a la utilización de su muestra en los proyectos de investigación a los que se haya cedido pero **no** se le comunicará, en general, ningún resultado personal obtenido del estudio de las mismas, dado que la manera en la que se emplearan sus datos, muestras así como el diseño de los proyectos de investigación en los que puedan ser empleados, no permiten la obtención de datos individualizados. No obstante, si en algún proyecto en el que se fueran a emplear sus muestras se obtuviera alguna información, derivada de los análisis genéticos, relativa a su salud o a la de su familia, tiene el derecho a ser informado sobre la misma si usted lo solicita expresamente. Le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo a sus familiares.

Usted puede decidir libremente sobre su muestra y solicitar, sin especificar el motivo, la eliminación de todas las muestras donadas al Biobanco-HUSA y sus datos asociados (**Revocación del Consentimiento**). Esto **no supone ningún cambio en la relación con su médico ni perjuicio alguno en su diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento**. No se podrá extender su decisión a ningún dato resultante de las investigaciones que se hayan llevado a cabo hasta ese momento.



Hospital Virgen de la Vega
Paseo de San Vicente 58-182 semisótano
37007-Salamanca. SPAIN
TF/Fax: +34 923 270 594



Descripción del proceso

Será necesario recoger datos de su historia clínica y es posible que se le solicite rellenar un cuestionario de salud en el que se pedirán datos personales relacionados con hábitos de vida, historia médica, ambiente donde vive y trabaja, entre otros. Estos datos se emplearán en los proyectos de investigación junto con sus muestras. Es posible que sea necesario en el futuro contactar con usted para obtener datos adicionales y para ello se le solicita su autorización expresa.

Sus muestras serán almacenadas en el Biobanco-HUSA. Este Biobanco está integrado en una red Biobancos hospitalarios coordinada por el Instituto de Salud Carlos III y que tiene como objetivo almacenar muestras de pacientes que puedan ser empleadas en proyectos de investigaciones nacionales e internacionales.

Dado que sus muestras se cederán a diversos proyectos de investigación, es posible que alguno de ellos emplee animales de laboratorio. Estos son necesarios para proteger la salud humana. Con los conocimientos científicos que tenemos ahora, no es posible su sustitución por otros sistemas de experimentación. Será tarea de los comités y autoridades correspondientes, vigilar que esos proyectos de investigación cumplan las leyes y eviten el posible sufrimiento de los animales pero usted puede negarse a ceder sus muestras a esos proyectos, tal y como le solicitamos en este consentimiento.

De acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, los datos clínicos y las muestras almacenadas en el Biobanco-HUSA podrán ser empleadas en estudios de investigación biomédica realizados por este u otros centros, nacionales y extranjeros siempre que los comités de Ética y Científico del Biobanco lo aprueben. Por esta misma ley y dado que el Biobanco-HUSA está integrado en una red nacional de Biobancos que podría colaborar con redes internacionales de Biobancos, se le solicitará expresamente que de su autorización para que sus muestras y datos asociados sean compartidos con Biobancos distintos al Biobanco-HUSA garantizando la confidencialidad de sus datos.

Protección de datos y confidencialidad

Sus datos personales serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación vigente relativa a investigación biomédica. Sus muestras y sus datos personales serán sometidas a un proceso de codificación y se harán anónimas para los investigadores, de tal forma que nunca puedan conocer su identidad. Sus datos personales serán incorporados a una base de datos de carácter confidencial inscrita en la Agencia Española de Protección de Datos, conforme a la ley 15/1999, cuyo titular es el Hospital Universitario de Salamanca.

Como donante, usted tiene el derecho a realizar cualquier modificación o eliminación de sus datos poniéndose en contacto con el Director del Biobanco-HUSA, Pso/ San Vicente 58-182, 37007-Salamanca.

Declaración del donante

He sido informado por el personal clínico/investigador abajo mencionado y he comprendido:

1. La finalidad de la conservación, el lugar de conservación y la garantía del cumplimiento de la legalidad vigente.
2. La posibilidad de ceder a terceros las muestras para futuros proyectos de investigación que cumplan con las exigencias éticas y científicas exigidas por los comités correspondientes así como cualquier exigencia legal que sea aplicable.
3. La posibilidad de ceder muestras y datos clínicos a otros Biobancos nacionales y extranjeros para ser empleadas en proyectos de investigación biomédica, salvaguardando mi confidencialidad.
4. Que las muestras y datos personales serán proporcionados a los investigadores de tal manera que resulte imposible mi identificación.



Hospital Virgen de la Vega
Paseo de San Vicente 58-182 semisótano
37007-Salamanca. SPAIN
TF/Fax: +34 923 270 594



5. Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y exigir eliminar las muestras y mis datos personales almacenados en el Biobanco-HUSA.

6. Que no tendré acceso a los resultados específicos de los estudios realizados con las muestras pero que podre solicitar información genérica sobre los proyectos en los que se han empleado las muestras y los datos asociados. En el caso de que se obtuviera alguna información relativa a mi salud o la de mi familia puedo solicitar que se me proporcione.

En pleno uso de mis facultades accedo a:

Que las muestras y mis datos personales asociados puedan ser empleados con fines de investigación y almacenados en el Biobanco-HUSA de acuerdo con las condiciones expuestas _____

SI NO

Que si fuera necesario, se contacte conmigo para obtener datos adicionales _____

SI NO

Que mis muestras puedan cederse a proyectos de investigación en los que se empleen animales de laboratorio _____

SI NO

Solicito:

Recibir información relativa a mi salud o la de mis familiares en el caso de que se obtenga algun resultado genético que pueda afectar a las mismas _____

SI NO

Firma _____

Declaración del personal clínico/investigador de que ha informado debidamente al donante

Nombre _____ Fecha _____

Firma _____

Revocación del consentimiento

Yo _____ revoco el consentimiento para el almacenamiento y utilización de las muestras y datos asociados donados por mi voluntariamente y arriba firmado en el Biobanco-HUSA.

Fecha _____ Firma _____