



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“PROTEINURIA \geq 10 G/DÍA COMO FACTOR
PRONÓSTICO PARA SOBREVIDA GENERAL Y
RENAL EN PACIENTES CON SÍNDROME
NEFRÓTICO EN EL HOSPITAL CAYETANO
HEREDIA EN EL PERIODO 2013 – 2019”**

**“Proteinuria \geq 10g/day as a prognostic factor for general
and renal survival in patients with nephrotic syndrome at
Hospital Cayetano Heredia in the period 2013 – 2019”**

ALUMNOS:

Wandy Stefani Loza Figueroa

Yahaira Tatiana Carpio Colmenares

Alvaro Jesús Huayaney Rojas

ASESOR:

Dr. Cesar Antonio Loza Munarriz

LIMA - PERÚ

2020

JURADOS

Coordinador: Dr. Cristian Paul León Rabanal

Profesor Calificador: Dr. Carlos Raúl Valenzuela Córdova

Profesor Calificador: Dr. Domingo Genghis Chang Dávila

ASESOR PARA EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Cesar Antonio Loza Munarriz

Profesor principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

Médico Nefrólogo del Hospital Cayetano Heredia

DEDICATORIA

Este proyecto está dedicado a nuestras familias por su amor y motivación, su incondicional esfuerzo nos ha permitido alcanzar nuestras metas.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecemos a Dios por darnos salud y sabiduría a lo largo de nuestra carrera de estudio. A nuestras familias por habernos apoyado durante todo este proceso, sus consejos y sus palabras de aliento nos ayudó a culminar este proyecto. A nuestro maestro, el Dr. Cesar Loza, por transmitirnos sus conocimientos, sus consejos y su tiempo. A nuestro amigo Carlitos quien nos brindó su ayuda en todo momento.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este proyecto fue autofinanciado por los investigadores.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	4
Resultados.....	7
Discusión.....	10
Conclusiones.....	15
Referencias bibliográficas.....	16

RESUMEN

Introducción: La proteinuria es un marcador de progresión a enfermedad renal crónica terminal. No se ha reportado si la proteinuria ≥ 10 g/día tiene diferente pronóstico en comparación a la proteinuria entre ≥ 3.5 g/día y < 10 g/día.

Objetivo: Comparar la sobrevida renal y mortalidad de los pacientes con proteinuria ≥ 10 g/día y ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día.

Material y métodos: Se realizó un estudio de serie de casos retrospectivo. La población expuesta y no expuesta constituyó pacientes con proteinuria ≥ 10 g/día y ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día, respectivamente. Se realizó un análisis de sobrevida con Regresión de Cox para evaluar si la proteinuria ≥ 10 g/día es un factor pronóstico independiente de sobrevida renal y mortalidad.

Resultados: Se seleccionaron 201 pacientes, 94 pacientes del grupo expuesto y 107 pacientes del grupo no expuesto. La etiología de la proteinuria en rango nefrótico de ambos grupos fue similar. Ambos grupos no fueron comparables respecto a algunas características clínicas, demográficas y tipo de tratamiento. La tasa de mortalidad global fue de 0.005% y se reportó 01 paciente fallecido. Los resultados no mostraron diferencias en la sobrevida renal en ambos grupos, después de excluir los efectos de las variables confusoras con la Regresión de Cox [HR: 1.54 (0.73 – 3.25); p: 0.252].

Conclusiones: Los niveles de proteinuria ≥ 3.5 a < 10 g/día y ≥ 10 g/día no se relacionaron en forma independiente con la sobrevida renal ni con la mortalidad.

Palabras claves: Proteinuria, mortalidad, sobrevida renal

SUMMARY

Background: Proteinuria is known as a marker of progression to end-stage renal disease (ESRD). It has not been described if proteinuria ≥ 10 g/day has a different prognosis compared to proteinuria between ≥ 3.5 g/day and < 10 g/day.

Objectives: The objective was to compare the renal survival and the mortality among patients with proteinuria ≥ 10 g/day and patients with proteinuria between ≥ 3.5 g/day and < 10 g/day.

Materials and methods: A retrospective case series was accomplished. The exposed population was constituted by patients with proteinuria ≥ 10 g/day and the unexposed population by patients with proteinuria between ≥ 3.5 g/day and < 10 g/day. A survival analysis with Cox Regression was performed to assess if proteinuria is an independent predictor of renal survival and mortality.

Results: 200 patients were selected, 94 were assigned to the exposed population and 107 to the unexposed one. Nephrotic syndrome etiology from both cohorts were equivalent; but some clinic, demographic and treatment characteristics were not. The mortality rate was 0.005% and only 01 disease was reported. Results did not show renal survival difference between both groups, even though confounding variables were excluded using Cox Regression [HR:1.54 (0.73 – 3.25) p: 0.252].

Conclusions: Proteinuria values between ≥ 3.5 to <10 g/day and ≥ 10 g/day were not independently related to renal survival nor mortality.

Key words: Proteinuria, mortality, renal survival

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial debido al incremento de la prevalencia, sus elevados costos y su rol como factor de riesgo para la mortalidad en la población general por enfermedad cardiovascular. Asimismo, se sabe que una vez instaurado el daño estructural del glomérulo a menudo progresa hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El número de pacientes con ERCT que requieren diálisis crónica está en aumento. Solo en Latinoamérica, entre los años 1992-2002, se ha evidenciado un incremento lineal de la demanda de servicios de diálisis para estos pacientes (1).

Dentro de las causas de mortalidad en el Perú en el año 2012, la insuficiencia renal constituyó una de las primeras 10 causas de muerte en nuestro medio, representando el 3,3% de las defunciones a nivel nacional (2, 3). En el último reporte de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú elaborado por el MINSA, la tasa de prevalencia de pacientes en terapia de reemplazo renal fue de 415 pmp, tasa aún subestimada pues difiere de las altas tasa de países más desarrollados como Estados Unidos, Taiwán y Japón, cuyas tasas superan más de 1000 pmp en terapia de reemplazo renal (1).

En los individuos sanos, las proteínas de bajo peso molecular y pequeñas cantidades de albúmina son filtradas por el glomérulo, para luego esta ser recuperada y reabsorbida en un 99% en el túbulo contorneado proximal para su retorno a la circulación sistémica. Esto da como resultado neto una excreción diaria normal de proteínas de un valor inferior de 150 mg (4). Aproximadamente, 20% de estas

proteínas es albúmina, siendo el resto las proteínas de Tamm-Horsfall, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas de bajo peso molecular. La proteinuria es la presencia de proteínas en la orina, se considera como fisiológica cuando la concentración de proteínas en orina de 24 horas es inferior a 150 mg/día, con un promedio de 80 mg/día. Se describe como una condición patológica cuando la excreción es mayor de 150 mg de proteína en 24 horas (5).

El término proteinuria en rango nefrótico se define como una proteinuria mayor de 3.5 g en 24 horas. Este valor denota una enfermedad glomerular significativa, por lo que su detección implica un signo temprano de enfermedad renal o sistémica significativa. Asimismo, se sabe que niveles más altos de proteinuria se asocian a mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica y disminución de la función renal a largo plazo (6).

No está claramente descrito una denominación específica para una proteinuria mayor de 10 g en 24 horas. Se menciona el término de proteinuria masiva a un valor mayor de 10 g en 24 horas (7), otro estudio designa el término proteinuria masiva a valores mayores de 14 g en 24 horas (8). M.M. Avram propone el término *proteinuria maligna* a valores de proteinuria de más de 25 g en 24 horas (9). Además, *Avendaño L.H.*, en su texto sobre Nefrología Clínica, también menciona el término de proteinuria masiva y refiere que la incidencia de ERC en pacientes adultos que presentan dicha condición es de 77% (10).

La observación del mal pronóstico de la *proteinuria maligna* ha sido reportada en un estudio de pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) con

proteinuria mayor de 10 g en 24 horas; quienes tuvieron un curso acelerado de insuficiencia renal en comparación con otros pacientes que tenían un menor grado de proteinuria, aunque no se reportó diferencias en la sobrevida (11).

Observaciones preliminares de pacientes individuales en la consulta externa del Hospital Cayetano Heredia (HCH) han mostrado la existencia de un grupo importante de pacientes con valores de proteinuria mayor de 10 g en 24 horas que presentaban una progresión más acelerada a ERCT y un peor pronóstico con relación a la mortalidad. Por ende, el término proteinuria “masiva o maligna” con niveles mayores de 10 g en 24 horas cobra importancia en el pronóstico de un paciente con una enfermedad renal ya que estos pacientes presentarían un pronóstico desfavorable comparado con los pacientes con proteinuria en rango nefrótico.

Por lo tanto, se puede inferir que existe una relación importante entre la presencia y magnitud de la proteinuria como un factor pronóstico para la progresión de los pacientes a ERCT y una mayor mortalidad. Por estas razones el objetivo del presente estudio fue comparar la sobrevida renal y mortalidad de pacientes con proteinuria ≥ 10 g/día con y pacientes con proteinuria ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día. Adicionalmente se evaluará si la proteinuria en rango maligna es un factor independiente de mal pronóstico para sobrevida renal.

Para fines del presente estudio, se va a catalogar como *proteinuria maligna* a proteinurias mayores de 10 g/día.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional tipo serie de casos de 2 grupos paralelos retrospectivo. La población seleccionada para el estudio fueron todos los pacientes con proteinuria en rango nefrótico que acudieron al HCH durante el periodo del 2013 al 2019. El grupo expuesto fue constituido por pacientes con una proteinuria ≥ 10 g/día (*proteinuria maligna*) y el grupo no expuesto, por pacientes con proteinuria ≥ 3.5 g/día y < 10 g/día. En el estudio se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años que presentaron proteinuria en rango nefrótico con al menos un resultado de proteinuria de 24 horas de ≥ 3.5 g/día. El tiempo de inicio del seguimiento en la población no expuesta constituyó la fecha donde se registró en la historia clínica (HCL) el primer valor de proteinuria ≥ 3.5 g/día y < 10 g/día, mientras que para la población expuesta constituyó la fecha de registro en la HCL del primer valor de la proteinuria ≥ 10 g/día.

Los datos de los valores de la creatinina sérica, depuración de creatinina, proteínas totales, albúmina, HDL, LDL, colesterol total, triglicéridos y datos de la tira reactiva en orina fueron obtenidos de la primera y de la última consulta médica registrado en la HCL hasta el 29 de febrero del 2020, fecha de cierre del estudio. Para evaluar la función renal, la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) se estimó con las ecuaciones del MDRD y del CKD-EPI (12). También se registraron los datos de la edad, sexo, etiología del; la proteinuria en rango nefrótico, comorbilidades, resultados de la biopsia renal, tratamiento recibido durante el periodo de estudio, complicaciones relacionadas a la proteinuria en rango nefrótico, fecha de inicio de diálisis o fecha del valor registrado de la TFG ≤ 15 ml/min. Los datos del estado

vital fueron obtenidos de la RENIEC. Para el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) se consideró al menos un valor de la TFG ≤ 15 ml/min/1.73 m²sc y/o el ingreso a un programa de diálisis crónica.

A través del programa EPIDAT se calculó el tamaño de la muestra, considerando un nivel de significancia estadística (nivel α) de 0.05 (5%); un error β de 0.20 (20%) y una potencia del estudio de 0.80 (80%). Se consideró que la proporción de pacientes que llegaron a ERCT en el grupo de no expuestos fue de 10% y en el grupo de expuestos de 25% y se estimó una relación de 01 expuesto/ 01 no expuesto. El número de sujetos total calculados para el estudio fue de 200 con un número de sujetos expuestos y no expuestos de 100.

Para la recolección de la información se utilizó la ficha de recolección de datos donde se registró los datos demográficos, clínicos y la condición final de los sujetos. Con dicha información, se contruyó la base de datos en una hoja de cálculo del programa “ Microsoft Excel 2018”. Posteriormente, los datos fueron analizados en el software Stata versión 2015.

En primer lugar, se describió las características clínicas y demográficas de la población general de estudio. Para evaluar si los grupos expuestos y no expuestos fueron similares se presentaron las características demográficas, clínicas y del tratamiento recibidos por ambos grupos. Posteriormente, se describieron las variaciones de la creatinina, TFG, perfil lipídico, albúmina y proteínas totales a través del delta de los valores iniciales y finales de estas variables como posible efecto del tratamiento recibido.

Para el análisis de sobrevida se consideró como variable evento el tener al menos un valor de la TFG ≤ 15 ml/min/1.73 m²sc y/o ingreso a un programa de diálisis crónica durante en el seguimiento de ambos grupos. Se construyó la curva y la tabla de Kaplan-Meier para comparar la sobrevida renal de la población expuesta y no expuesta. Las curvas fueron comparadas con el Log-Rank test. Finalmente, para valorar si la *proteinuria maligna* es un factor independiente de mal pronóstico se realizó un análisis multivariado con Regresión de Cox, con la finalidad de eliminar los efectos de las variables confusoras. Para evaluar el supuesto de proporcionalidad del modelo se efectuó un análisis de residuos con los Métodos de Schoenfeld y Residuos escalados de Schoenfeld, y para valorar si el modelo se ajusta adecuadamente a los datos se usaron los residuos de Cox-Snell y residuos Martingale.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y por el Comité de Ética Institucional del Hospital Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Se seleccionaron en el estudio 201 pacientes, 94 pacientes tuvieron proteinuria ≥ 10 g/día (grupo expuesto) y 107 pacientes tuvieron proteinuria ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día (grupo no expuestos). La edad media fue de 50.99 ± 16.06 (18 - 88) años; con relación al sexo, 93 (46.27%) pacientes fueron mujeres y 108 (53.73%) varones y con relación a la etiología principal, 94 (46.77%) pacientes fueron diabéticos y 107 (53.23%) no diabéticos. En el seguimiento solo se documentó 01 paciente fallecido, con una tasa de mortalidad global de 0.005%.

La etiología de la proteinuria en rango nefrótico de los pacientes con *proteinuria maligna* fue en general: Nefropatía Diabética (ND), Glomerulonefritis Membranosa (GNM), Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS) y el Síndrome Nefrótico de Etiología no Filiada, el cual representan al 78% de las causas. En forma similar, la etiología de los pacientes con proteinuria en rango nefrótico (≥ 3.5 g/día a < 10 g/día) en un 88% correspondieron a la ND, GNM, GEFS y la etiología no filiada (Tabla 1).

En la tabla 2 y 3, se compararon las características clínicas, demográficas, tipo de tratamiento y condición final de los grupos de pacientes expuestos y no expuestos, se evidenció que hubo diferencias estadísticamente significativas entre la población expuesta y no expuesta en relación a las siguientes covariables: sexo, hubo mayor proporción de varones que mujeres en el grupo de expuestos [54.63% vs. 37.63%; (p: 0.016)]; edad al inicio del estudio, los pacientes del grupo expuesto fueron más jóvenes [46.87 ± 16.63 vs. 54.64 ± 14.67 años; (p: 0.0011)]; igualmente el grupo

expuesto tuvo: mayores valores de la TFG (medido con la ecuación CKD-EPI) [61.25 ± 37.97 vs. 53.06 ± 45.38 ml/min/1.73 m²sc; (p: 0.0393)], menor valor de albúmina inicial [2.52 ± 0.81 vs. 2.86 ± 0.85 g/dl; (p: 0.0233)], menor valor de proteína total inicial [5.15 ± 1.25 vs. 5.73 ± 1.21 g/dl; (p: 0.0198)], mayor valor de colesterol inicial [270.02 ± 121.34 vs. 235.30 ± 129.49 mg/dl; (p: 0.0390)] y mayor valor de triglicéridos inicial [274.03 ± 177.61 vs. 221.61 ± 217.36 mg/dl; (p: 0.0338)]. Como se puede apreciar, el grupo expuesto y no expuesto no son poblaciones comparables.

En la tabla 4, se mostraron las variaciones (deltas) de la función renal, perfil lipídico y de la albúmina como efecto del tratamiento instaurado en ambos grupos desde el ingreso de los pacientes al estudio hasta la fecha de finalización del mismo. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos expuestos y no expuestos.

En la figura 1, se ilustró la sobrevida renal de los pacientes con proteinuria ≥ 10 g/día vs. ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día, donde no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos [p: 0.74 (log-rank test)].

En la tabla 5, se halló la probabilidad de sobrevida de los pacientes con proteinuria ≥ 10 g/día vs. ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día hasta 5to año de estudio.

En la tabla 6 y 7, se presenta las características clínicas, demográficas y de tipo de tratamiento de los grupos relacionados con la sobrevida renal. En el análisis bivariado se puede apreciar que los valores de la proteinuria tanto en rango maligno y nefrótico no están relacionados con la sobrevida renal y solo las siguientes

variables estuvieron relacionadas con la sobrevida renal: mayor número de comorbilidades [HR 15.15 (2.07 – 110.70); (p: 0.00)], etiología diabética [4.70 (2.34 – 9.43); (p: 0.00)], etiología primaria [HR 0.15 (0.03 – 0.65); (p: 0.01)], no recibir tratamiento con IECAs [HR 2.51 (1.18 – 5.30); (p: 0.01)], no recibir tratamiento con calcio antagonistas [HR 0.20 (0.009 – 0.42); (p: 0.00)], no recibir tratamiento antilipídico [HR 3.91 (1.94 – 7.87); (p: 0.00)], edad avanzada [HR 1.04 (1.02 – 1.06); (p: 0.000)], valores elevados de creatinina inicial [HR 1.28 (1.17 – 1.39); (p: 0.000)], valores bajos de la TFG (medido con la ecuación MDRD) [HR 2.55 (2.53 – 2.61); (p: 0.000)], valores bajos de la TFG (medido con la ecuación de CKD-EPI) [HR 2.59 (2.54 – 2.63); (p: 0.000)], mayor valor de albúmina inicial en los expuestos [HR 2.17 (1.28 – 3.68); (p: 0.004)], mayor valor inicial de proteínas totales en los expuestos [HR 2.17 (1.46 – 3.22); (p: 0.000)]; y, finalmente, un menor valor de colesterol inicial en el grupo expuesto [HR 0.99 (0.99 – 0.99); (p: 0.039)].

En la tabla 8, se muestran los resultados del análisis multivariado de Regresión de Cox y se aprecia que la *proteinuria maligna* no es un factor de riesgo independiente para progresión a ERCT, después de haber excluido el efecto de una serie de variables confusoras. Además, se puede inferir de la tabla que los factores pronósticos relacionados a la sobrevida renal fueron otras variables: los valores elevados de la TFG en la primera consulta médica [HR: 0.94 (0.92 – 0.97) p: 0.000] que resulta ser un factor protector; la etiología diabética [HR: 2.82 (1.10 – 7.20) p: 0.03], el uso de calcio antagonistas [HR: 1.37 (1.15 – 2.07) p: 0.007], el uso de diuréticos [HR: 1.39 (1.15 – 2.18) p: 0.011] y el no uso de ARAII [HR: 2.69 (1.23 – 5.86) p: 0.012] resultaron factores de mal pronóstico.

DISCUSIÓN

El presente estudio describe una serie de casos de 2 grupos paralelos retrospectivo, compuesto por una población expuesta (proteinuria ≥ 10 g/día) y no expuesta (proteinuria ≥ 3.5 g/día y < 10 g/día) cuyo objetivo principal fue evaluar si la *proteinuria maligna* constituye un factor de mal pronóstico para la sobrevida renal y general.

Como se evidencia en la tabla 2, las poblaciones expuestas y no expuestas han sido similares en muchas variables, a excepción de las siguientes: sexo, edad, TFG, valor de albúmina, proteínas totales, colesterol total y triglicéridos. Así, dichas poblaciones no son comparables; por tal razón en el análisis se procedió a homogeneizar las dos poblaciones a través de la Regresión de Cox.

En el análisis bivariado, la *proteinuria maligna* no está asociada a la sobrevida renal [HR: 0.90; (0.47 – 1.70)]; dicho resultado se confirmó con la curva de Kaplan – Meier que se ilustra en la figura 1. Por tal motivo, se procedió a ajustar el modelo para valorar el efecto independiente de la *proteinuria maligna*. En el análisis multivariado con regresión de Cox, la *proteinuria maligna* tampoco se asoció en forma independiente a la sobrevida renal [HR: 1.54; (0.73 – 3.25)] después de excluir el efecto de algunas variables confusoras mostradas en la tabla 7.

Las variables asociadas a la sobrevida renal como factores protectores solo constituyeron los valores elevados de TFG en la primera consulta hospitalaria [HR: 0.94; (0.92 – 0.97)], mientras que los factores de mal pronóstico fueron (A) etiología diabética [HR: 2.82; (1.10 – 7.20)], (B) el uso de calcio antagonista [HR:

1.37; (1.15 – 2.07)], (C) el uso de diuréticos [HR: 1.39; (1.15- 2.18)] y (D) el no haber recibido ARAS [HR: 1.54; (0.73 – 3.25)].

En un estudio realizado por Velosa JA. se describió la relación entre el grado de proteinuria y la sobrevida renal en pacientes con GEFS. Se consideraron 3 cohortes según los valores de proteinuria: asintomático (< 3.5 g/día), rango nefrótico (≥ 3.5 g/día a < 14 g/día) y proteinuria masiva (> 14 g/día); se obtuvo una sobrevida renal de 11, 7 y 3 años, respectivamente. Los resultados mostraron que los pacientes con proteinuria masiva progresaron de manera más acelerada a ERCT (8). Por otro lado, M.M. Avram acuñó el término *proteinuria maligna* a valores mayores de 25 g/día; aseverando que dicha pérdida masiva de proteínas conduce a una progresión más avanzada de ERCT (9), por lo que dicho valor puede estar relacionado a un mal pronóstico de la sobrevida renal. En nuestro estudio se empleó un punto de corte inferior para la agrupación de los grupos expuestos (*proteinuria maligna* ≥ 10 g/día), lo cual podría explicar las discrepancias con los resultados descritos anteriormente.

Brown CB. evidenció que en pacientes con GEFS con valores de proteinuria en rango nefrótico, 50% progresó a ERCT en aproximadamente 6 a 8 años; mientras que en pacientes con *proteinuria maligna* (≥ 10 g/día), la progresión fue de 3 a 6 años (11). Si bien el seguimiento de esta cohorte, a diferencia de nuestro estudio, tuvo mayor tiempo de observación permitiendo la obtención de más desenlaces, nuestros grupos de pacientes no sería comparables por la diversidad de etiologías y menores tiempo de observación.

Los pacientes con proteinuria en rango nefrótico cursan con una evolución variable hacia la ERC dependiendo de su etiología. En adultos, la principal causa de la proteinuria en rango nefrótico es la GNM, seguido por enfermedad por cambios mínimos (ECM) y GEFS. En nuestro estudio, las principales etiologías de la proteinuria en rango nefrótico fueron ND (42.79%), GNM (17.41%) y GEFS (11.44%). En la mayoría de los pacientes, el curso de la enfermedad es benigno; sin embargo, 30 a 40% de los pacientes progresan hacia ERCT en los siguientes 5 a 15 años, dependiendo de su etiología. (13). En contraste, nuestro estudio muestra que 24.66% de pacientes con *proteinuria maligna* progresan a ERCT en un periodo de 5 años, este valor muestra una progresión más rápida a ERCT en un periodo más corto.

Dentro de las etiologías de la proteinuria en rango nefrótico, se reporta que la ND abarca el 5.8% del total de casos (14); en contraste con nuestro estudio, en el cual una proporción importante son de etiología diabética en un 42.79%. Dicho resultado es divergente a lo reportado como consecuencia de un sesgo de selección, ya que habitualmente los pacientes diabéticos son referidos a los centros especializados cuando cursan con daño renal más severo y cuando ya requieren terapia dialítica (15, 16), como es el caso de nuestro grupo de estudio. La nefropatía diabética, en estadios iniciales, se caracteriza por la elevación de excreción urinaria de albúmina, pudiendo progresar con los años a proteinuria, e incluso llegar a valores de rango nefrótico y deterioro de la función renal. Del 25 al 30% de los pacientes diabéticos desarrollan algún grado de nefropatía durante el curso de la

enfermedad. El tiempo medio desde el inicio de la proteinuria hasta el desarrollo de ERCT o inicio de diálisis suele ser de 7 años (17). Si bien, otros estudios refieren que la nefropatía diabética puede desarrollar proteinuria y subsecuente disminución de la TFG en un periodo aproximado de 10 a 20 años (18), en el presente estudio se evidencia que el 37.5% de pacientes con proteinuria en rango nefrótico de etiología diabética progresan a ERCT en un periodo de 7 años. Igualmente, la etiología diabética constituye un factor importante de mal pronóstico en la sobrevida renal (HR: 2.82). Estos resultados son compatibles con una serie de reportes donde se describe el alto riesgo de progresión de la población con nefropatía diabética severa a ERCT (16).

Se ha descrito el efecto antiproteinúrico y renoprotector de los IECAs, el cual se ha establecido como tratamiento de primera línea según las guías clínicas en todas las situaciones donde exista riesgo renal o patología renal establecida. Un reciente metaanálisis ha valorado un efecto antiproteinúrico de los ARAII, comparándose con los IECAs y antagonistas de calcio. Como resultado se obtuvo que el efecto antiproteinúrico de los ARAII es similar al de los IECAs y superior al efecto de los antagonistas de calcio (19).

En el periodo de seguimiento de nuestro grupo de estudio solo se documentó la presencia de un fallecido, resultado que no permite inferir los efectos de las exposiciones en nuestro grupo de estudio. Es probable que el periodo de seguimiento de nuestros pacientes es insuficiente para valorar la mortalidad.

Existen varias debilidades del estudio, uno de los más importantes constituye el tamaño de muestra insuficiente para el grupo expuesto, que pudo haber disminuido la potencia del estudio para lograr las diferencias en los desenlaces más importantes. De igual manera, puede existir el riesgo de mala clasificación de los diagnósticos con relación a la etiología, ya que en muchos pacientes solo se tuvo el diagnóstico clínico, más no el diagnóstico histopatológico por biopsias en los pacientes con proteinuria. Del mismo modo, el periodo de seguimiento planificado al inicio del estudio no ha sido suficiente para lograr los desenlaces más importantes en el periodo de estudio, sobre todo en los datos de la mortalidad.

Como el presente estudio fue una serie de casos retrospectiva, los datos obtenidos de las historias clínicas, los diagnósticos planteados en la consulta médica, los resultados de laboratorio y el tratamiento instaurado pudieron ser inexactos e imprecisos.

CONCLUSIONES

Los niveles de proteinuria ≥ 3.5 g/día a <10 g/día y ≥ 10 g/día no se relacionaron en forma independiente con la sobrevida renal ni con la mortalidad en el periodo de estudio.

Son otras variables que se relacionaron con la sobrevida renal, como la etiología diabética, no prescribir ARAII, el uso de diuréticos y calcio antagonistas que resultaron factores de mal pronóstico.

Solo valores elevados de la TFG medida al ingreso al hospital constituyó un factor protector para la sobrevida renal.

RECOMENDACIONES.

Ejecutar estudios de cohortes prospectivos de mayor tiempo de seguimiento para valorar los efectos de la *proteinuria maligna*.

Incorporar el concepto de *proteinuria maligna* en la investigación nefrológica para incentivar estudios que esclarezcan los efectos de esta patología en todas las glomerulopatías primarias o secundarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015-MINSA. Año 2016.
2. Sistema de Hechos Vitales, Certificado de defunción. Oficina general de estadística informática-MINSA. Año 2012
3. Herrera-Añazco P, et al. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. *Acta Med Peru.* 2016;33(2):130-7
4. Toblli J, et al. Understanding the Mechanisms of Proteinuria: Therapeutic Implications. *International Journal of Nephrology.* 2012
5. Joly D, et al. Proteinuria. *EMC - Tratado de Medicina.* 2003;7(2):1-3
6. Vigil A, et al. Predictors of a rapid decline of renal function in patients with Chronic Kidney Disease Referred to a Nephrology Outpatient Clinic: A Longitudinal Study. *Advances in Nephrology.* 2015
7. Rydel J, et al. Focal Segmental Glomerular Sclerosis in Adults: Presentation, Course, and Response to Treatment. *American Journal of Kidney Disease.* 1995; 25:534-542
8. Velosa JA, et al. Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1983, 58(9): 568-77
9. M. M. Avram. Proteinuria. New York, USA. Plenum Medical Book Company. 1985

10. Avendaño L.H. Nefrología Clínica. 3ra Ed. Madrid, España. Editorial Medica Panamericana. 2009
11. Brown CB, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS"). *Clinical Nephrology*. 1978;10(2):51-61
12. Levey AS, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
13. Turolo. S, et al. Fatty Acids in Nephrotic Syndrome and Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2017. 1-11
14. Ng JK, et al. Causes of nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria are different in adult Chinese patients: A single centre study over 33 years. *Nephrology (Carlton)* 2017; 23: 565–72
15. Maynard C, et al. The late referral of diabetic patients with kidney insufficiency to nephrologists has a high human and financial cost: interdisciplinary communication is urgently needed. *Diabetes Metab*. 2001. 27(4):517-21.
16. Loza C, et al. ¿Llegan oportunamente los pacientes con nefropatía diabética al servicio de Nefrología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo enero 2011- enero 2012? *Acta médica peruana*. 2013. Vol.30, n.2; 57-62.
17. Serrano-Soto, et al. Síndrome nefrótico en una paciente diabética. *Nefroplus* 2015; 7(1);67-71.
18. Gonzalez M, et al. Diabetic Nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J. Diabetes*. 2013 Dec 15; 4(6): 245-255

19. Cañada L, et al. Hipertensión y proteinuria. Estrategias actuales de tratamiento. *Nefrología Sup Ext.* 2011; 2(5): 57-66

ANEXO: TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1: Etiología de las proteinurias en rango nefrótico y la proteinuria maligna

Proteinuria ≥ 3.5 a < 10 g/día			Proteinuria ≥ 10 g/día		
Etiología	n	%	Etiología	n	%
Nefropatía Diabética	48	44.9	Nefropatía Diabética	38	40.4
Glomerulonefritis Membranosa	15	14.0	Glomerulonefritis Membranosa	20	21.3
Síndrome Nefrótico de etiología no filiada	15	14.0	Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria	13	13.8
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria	10	9.3	Síndrome Nefrótico de etiología no filiada	7	7.4
Nefroangioesclerosis	5	4.7	Nefritis Lúpica	5	5.3
Amiloidosis	4	3.7	Amiloidosis	2	2.1
Nefritis Lúpica	4	3.7	Glomerulonefritis Membranoproliferativa	2	2.1
Uso de AINEs	1	0.9	Nefroangioesclerosis	2	2.1
Enfermedad por Cambios Mínimos	1	0.9	Nefropatía por Citomegalovirus	1	1.1
Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria y LES	1	0.9	Enfermedad por Cambios Mínimos	1	1.1
Nefropatía Post-Trasplante	1	0.9	Monorreno con Proteinuria	1	1.1
Tumor de Ovario	1	0.9	Nefropatía por VIH	1	1.1
Nefropatía Obstructiva	1	0.9	Nefropatía Obstructiva	1	1.1
Total	107		Total	94	

TABLA 2: Características clínicas, demográficas, tratamiento y desenlace de los grupos de estudio*

Variables Independientes	Proteinuria $\geq 3.5\text{g/día}$ a $< 10\text{g/día}$		Proteinuria $\geq 10\text{g/día}$		p	
	n	%	n	%		
Sexo	Masculino	49	45.37	59	54.63	0.016
	Femenino	58	62.37	35	37.63	
Comorbilidades	Sí	89	56.69	68	43.31	0.064
	No	18	40.91	26	59.09	
Etiología diabética	Sí	48	55.81	38	44.19	0.526
	No	59	51.3	56	48.7	
Glucosuria inicial	Sí	19	51.35	18	48.65	0.897
	No	30	50	30	50	
Tipo de Glomerulopatía	Primaria	27	42.86	36	57.14	0.079
	Secundaria	65	56.03	51	43.97	
	No Filiado	15	68.18	7	31.82	
Tratamiento IECAs	Sí	45	48.39	48	51.61	0.215
	No	54	57.45	40	42.55	
Tratamiento ARAII	Sí	52	54.17	44	45.83	0.73
	No	47	51.65	44	48.35	
Tratamiento con Calcio Antagonista	Sí	36	59.02	25	40.98	0.247
	No	63	50	63	50	
Tratamiento Antilipídicos	Sí	65	48.51	69	51.49	0.053
	No	34	64.15	19	35.85	
Tratamiento Diuréticos	Sí	65	50.39	64	49.61	0.297
	No	34	58.62	24	41.38	
Infecciones	Sí	35	62.5	21	37.5	0.102
	No	72	49.66	73	50.34	
Complicaciones	Sí	44	61.11	28	38.89	0.094
	No	63	48.84	66	51.16	
ERCT	Sí	21	23.33	18	24.66	0.844
	No	69	76.67	55	75.34	

*Variables categóricas

TABLA 3: Características clínicas, demográficas, tratamiento y desenlace de los grupos de estudio*

Variables Independientes	Proteinuria ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día	Proteinuria ≥ 10 g/día	P
Edad proteinuria	54.64 \pm 14.67	46.87 \pm 16.63	0.0011
Creatinina inicial	2.08 \pm 1.87	1.9063 \pm 2.146	0.1474
MDRD inicial	49.75 \pm 40.75	56.67 \pm 37.46	0.0653
CKD-EPI inicial	53.06 \pm 45.38	61.25 \pm 37.97	0.0393
Albúmina inicial	2.86 \pm 0.85	2.52 \pm 0.81	0.0233
Proteínas Totales inicial	5.73 \pm 1.21	5.15 \pm 1.25	0.0198
HDL inicial	48.15 \pm 15.38	44.91 \pm 15.06	0.1985
LDL inicial	125.44 \pm 70.70	154.72 \pm 100.12	0.1828
Colesterol inicial	235.30 \pm 129.49	270.02 \pm 121.34	0.0390
Triglicéridos inicial	221.61 \pm 217.36	274.03 \pm 177.61	0.0338

*Variables continuas

TABLA 4: Variación de la función renal, perfil lipídico y medición de albúmina de los grupos de estudio en el seguimiento

	Proteinuria ≥ 3.5 g/día a < 10 g/día	<	Proteinuria ≥ 10 g/día	P
Delta de Creatinina	0.76 \pm 1.95		0.92 \pm 3.05	0.3814
Delta de MDRD	-7.23 \pm 28.54		-4.72 \pm 26.26	0.7858
Delta de CKD	-9.35 \pm 33.75		-5.66 \pm 28.21	0.7872
Delta de Albúmina	0.59 \pm 0.99		0.57 \pm 1.05	0.8491
Delta de Proteínas Totales	0.70 \pm 1.35		0.52 \pm 1.30	0.6659
Delta de HDL	0.77 \pm 9.52		4.58 \pm 15.66	0.2386
Delta de LDL	-22.70 \pm 97.87		-44.83 \pm 110.00	0.4678
Delta de Colesterol	-36.81 \pm 148.67		-46 \pm 34 \pm 122.40	0.2820
Delta de Triglicéridos	-28.01 \pm 263.21		-18.18 \pm 266.12	0.3331

FIGURA 1: Sobrevida renal de pacientes con proteinuria

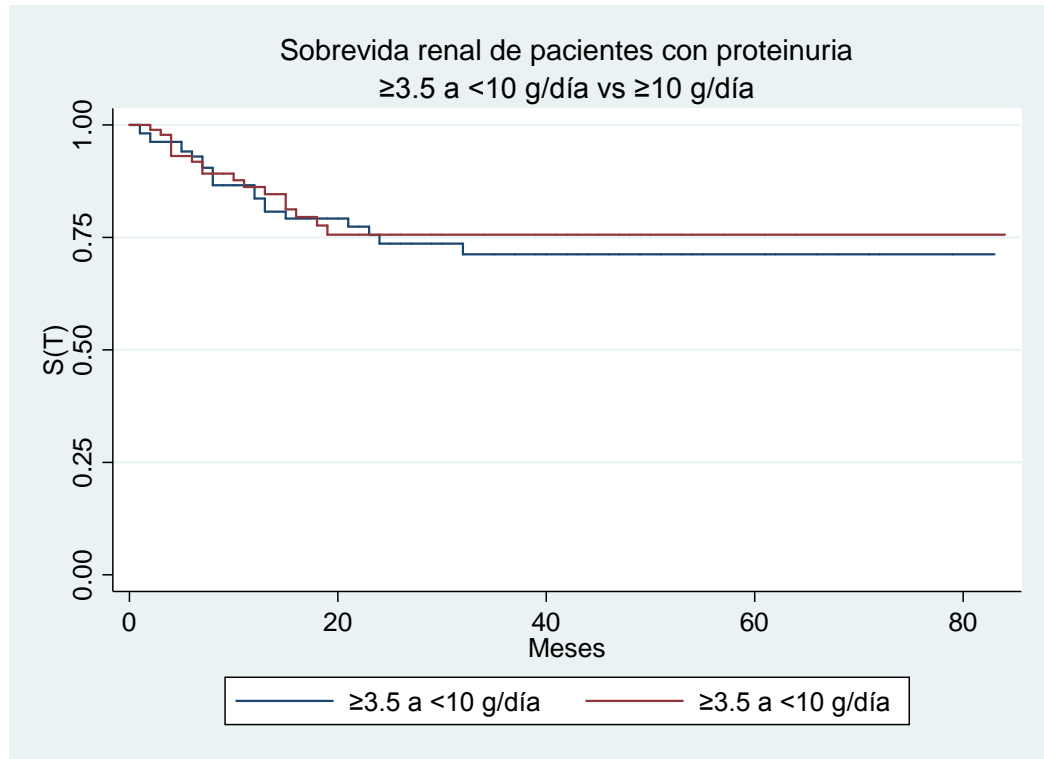


TABLA 5: Probabilidad de sobrevida renal hasta el 5to año de estudio

	Proteinuria ≤ 3.5 g/día a < 10 g/día			Proteinuria ≥ 10 g/día		
	Número de pacientes	Probabilidad de Sobrevida renal	Intervalo de confianza	Número de pacientes	Probabilidad de Sobrevida renal	Intervalo de confianza
1 mes	90	0.97	[0.91 - 0.99]	73	0.98	[0.90 - 0.99]
6 meses	77	0.92	[0.84 - 0.96]	60	0.89	[0.80 - 0.95]
1er año	55	0.84	[0.74 - 0.90]	45	0.81	[0.69 - 0.89]
2do año	36	0.72	[0.59 - 0.81]	22	0.67	[0.52 - 0.78]
3er año	25	0.67	[0.53 - 0.77]	17	0.67	[0.52 - 0.78]
4to año	17	0.67	[0.53 - 0.77]	10	0.67	[0.52 - 0.78]
5to año	10	0.67	[0.53 - 0.77]	4	0.67	[0.52 - 0.78]

TABLA 6: Características clínicas, demográficas y tratamiento relacionadas a la sobrevida renal*

Variables Independientes	Progresión a ERCT	No progresión a ERCT	p	Hazard Ratio
Edad Proteinuria	58.10 ± 10.54	47.34 ± 15.38	0.000	1.04 [1.02 - 1.06]
Creatinina inicial	3.07 ± 1.86	1.5 ± 1.73	0.000	1.28 [1.17 - 1.39]
MDR inicial	27.28 ± 20.36	61.88 ± 37.76	0.000	2.55 [2.53 - 2.61]
CKD inicial	28.74 ± 22.61	67.68 ± 42.33	0.000	2.59 [2.54 - 2.63]
Albúmina inicial	3.19 ± 0.53	2.63 ± 0.85	0.004	2.17 [1.28 - 3.68]
Proteína total inicial	6.51 ± 0.78	5.22 ± 1.19	0.000	2.17 [1.46 - 3.22]
HDL inicial	45.2 ± 14.7	46.11 ± 15.58	0.977	1.00 [0.97 - 1.03]
LDL inicial	114.35 ± 53.52	151.06 ± 99.14	0.087	0.99 [0.99 - 1.00]
Colesterol inicial	213.56 ± 80.26	271.77 ± 142.93	0.039	0.99 [0.99 - 0.99]
Triglicéridos iniciales	220.83 ± 200.57	274.02 ± 225.66	0.107	0.99 [0.99 - 1.00]

*Variables continuas

TABLA 7: Características clínicas, demográficas y tratamiento relacionadas a la sobrevida renal*

Variables Independientes		Progresión a ERCT		No progresión a ERCT		p	Hazard Ratio
		n	%	n	%		
Proteinuria Nefrótica	≥ 3.5 a < 10 g/día	21	23.33	69	76.67	0.75	0.90 [0.47 - 1.70]
	≥ 10 g/día	18	24.66	55	75.34		
Proteinuria Nefrótica Inicial	≥3.5 a < 10 g/día	30	24.59	92	75.41	0.29	0.67 [0.31 - 1.41]
	≥ 10 g/día	9	21.95	32	78.05		
Sexo	Femenino	17	21.52	62	78.48	0.77	1.09 [0.57 - 2.08]
	Masculino	22	26.19	62	73.81		
Comorbilidades	Sí	38	29.01	93	70.99	0.00	15.15 [2.07 - 110.70]
	No	1	3.13	31	96.88		
Glucosuria inicial	Sí	10	43.48	13	56.52	0.18	1.75 [0.76 - 4.01]
	No	13	24.53	40	75.47		
Etiología diabética	Sí	27	37.50	45	62.50	0.00	4.70 [2.34 - 9.43]
	No	12	13.19	79	86.81		
Tipo de glomerulopatía	Primaria	3	5.45	52	94.55	0.01	0.15 [0.03 - 0.65]
	Secundaria	31	32.29	65	67.71	0.42	1.47 [0.57 - 3.82]
Tratamiento con IECAs	Sí	10	12.82	68	87.18	0.01	2.51[1.18 - 5.30]
	No	23	30.26	53	69.74		
Tratamiento con ARAII	Sí	17	20.24	67	79.76	0.70	1.14 [0.57 - 2.28]
	No	16	22.86	54	77.14		
Tratamiento con Calcio Antagonista	Sí	22	40.74	32	59.26	0.00	0.20 [0.09 - 0.42]
	No	11	11.00	89	89.00		
Tratamiento con Diuréticos	Sí	25	22.52	86	77.48	0.69	0.85 [0.38 - 1.89]
	No	8	18.60	35	81.40		
Tratamiento antilípidos	Sí	17	14.41	101	85.59	0.00	3.91 [1.94- 7.87]
	No	16	44.44	20	55.56		
Infecciones	Sí	15	27.78	39	72.22	0.13	1.63 [0.85 - 3.13]
	No	24	22.02	85	77.98		
Complicaciones	Sí	17	26.56	47	73.44	0.43	1.29 [0.67 - 2.46]
	No	22	22.22	77	77.78		

*Variables categóricas

TABLA 8: Factores pronósticos relacionados con la sobrevida renal

Factores pronósticos	Hazard Ratio	p
Proteinuria maligna	1.54 [0.73 - 3.25]	0.252
Valor elevado de TFG en la primera consulta	0.94 [0.92 - 0.97]	0.000
Etiología diabética	2.82 [1.10 - 7.20]	0.030
No uso de ARAII	2.69 [1.23 - 5.86]	0.012
Uso de calcio antagonistas	1.37 [1.15 - 2.07]	0.007
Uso de diuréticos	1.39 [1.15 - 2.18]	0.011