

La propensión a calcificación sérica es un determinante fuerte e independiente de mortalidad cardíaca y por todas las causas en pacientes trasplantados renales

Dahle DO, Åsberg A, Hartmann A, Holdaas H, Bachtler M, Jenssen TG, et al. Serum calcification propensity is a strong an Independent determinant of cardiac and all-cause mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2016;16:204-12.

Análisis crítico: **Minerva Rodríguez García¹, Pablo Román García²**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central. Asturias

² Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central. Asturias

NefroPlus 2016;8(1):47-50

■ Objetivo

Examinar la asociación entre el marcador de propensión de calcificación (tiempo de transformación [T_{50}] de partículas de calciproteína primarias a secundarias¹) y la mortalidad en una gran cohorte de trasplantados renales incidentes noruegos², con el fin de analizar la mortalidad cardíaca y determinar la asociación con la progresión de la rigidez aórtica en un período corto de tiempo.

■ Tipo de diseño

- El estudio es un estudio observacional de asociación de un marcador de propensión de calcificación con variables clínicas y *end-points*. Dichos *end-points* son mortalidad total y cardiovascular (infarto, fallo cardíaco y muerte súbita) y progresión de velocidad de pulso.

■ Pacientes y seguimiento

■ Criterios de inclusión

Se incluyeron en este estudio pacientes trasplantados renales o renal-pancreáticos (a partir de aquí nos referiremos a ellos como trasplantados renales, incluyendo ambos grupos) que fueron examinados durante los períodos 2000-2003 (primer período) y 2009-2012 (segundo período). Se incluyeron en este estudio los pacientes que se sometieron a trasplante entre el 30 de diciembre de 1999 y el 21 de octubre de 2003 (primer período) y entre los años 2009 y 2012 (segundo período).

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en Noruega. Realización de 250-300 trasplantes anuales, todos en Oslo.

■ Metodología

Las características clínicas y la propensión a la calcificación (T_{50}) se midieron en 1.435 pacientes, 10 semanas después del trasplante renal durante el 2000-2003 (primer período) y durante 2009-2012 (segundo período).

do). Los pacientes del primer período se incluyeron para análisis de los efectos a largo plazo del T_{50} .

A 589 pacientes del segundo período (2009-2012) se les midió la velocidad de la onda de pulso aórtica a las 10 semanas del trasplante y al año.

El período del 2004 al 2008 se excluyó por tener ya suficiente tamaño muestral.

■ Evaluaciones

■ Terapia inmunosupresora

El tratamiento estándar inmunosupresor consistió en terapia de inducción con basiliximab y metilprednisolona seguido por terapia de mantenimiento con prednisolona, micofenolato y ciclosporina o tacrolimus. En el primer período, la ciclosporina fue el anticalcineurínico de elección. Del 2009 al 2012 el tacrolimus fue el preferido para pacientes de menos de 50 años y la ciclosporina en pacientes mayores y con índice de masa corporal ≥ 28 o con intolerancia a la glucosa. Desde el 2009 se redujeron las dosis de esteroides y desde el 2012 se prefirió el tacrolimus. Los inhibidores de mTOR se administraron a un número pequeño de pacientes.

■ Medidas bioquímicas

Se realizaron de forma centralizada. La tendencia a la calcificación se analizó en sangre de biobanco.

■ Determinación de la tendencia a la calcificación

Se determinó usando un método de reciente desarrollo que evalúa la propensión de sufrir calcificación sérica. El suero de los pacientes se "supersatura" con calcio y fósforo y se mide su resistencia a la calcificación, mediada por la fetuina A, esencial para la formación de calciproteínas³. Técnicamente, se usan técnicas ópticas de nefelometría (turbidimetría) para medir el tiempo (T_{50}) de transformación *in vitro* del 50 % de las partículas de calciproteína (no saturadas con hidroxipatita) a secundarias (supersaturadas). Por lo tanto, un T_{50} acelerado indica una capacidad sérica disminuida para

resistir la calcificación y una mayor propensión a la calcificación.

Medidas vasculares

Se midió de forma secuencial la onda de pulso en la carótida y en la arteria femoral contralateral al trasplante. La progresión de la rigidez de la onda de pulso se definió como aceleración de más de 1 m/s al año de seguimiento. Se midió a la semana 10 y después de un año en 589 pacientes de la segunda fase.

Datos de mortalidad

Se recogieron del Registro Renal Noruego.

Estadística

Las variables se representaron en relación con los cuartiles de T_{50} . La asociación entre cuartiles de T_{50} y mortalidad se visualizaron con gráficas de Kaplan-Meier y analizado mediante *log-rank test*. La asociación independiente entre cuartiles de T_{50} y mortalidad se analizó con regresiones de Cox ajustadas.

Las correlaciones de T_{50} con parámetros clínicos, de modo *cross-sectional*, se evaluaron con modelos de regresión lineal multivariable con selección de covariables de modo *stepwise*.

RESULTADOS

- De los 1.886 pacientes trasplantados renales seleccionados inicialmente, 1.435 entraron a participar en el estudio.
- El T_{50} presentó una distribución normal.
- Los datos clínicos que correlacionaban de forma independiente con el T_{50} fueron: fosfato, albúmina, dosis de prednisona $\geq 12,5$ mg, donante cadáver, diabetes, altos niveles de inhibidores de calcineurina, primer trasplante, rechazo y primer período (años 2000-2003).
- Cuando se comparó a pacientes con inhibidores de la calcineurina (96,4 %) con pacientes con inhibidores de m-TOR (27 pacientes, 1,9 %), estos últimos tenían un mayor T_{50} .
- Durante una mediana de seguimiento de 5,1 años (3,5-11,6 años), 283 pacientes fallecieron, 70 de ellos por causa cardíaca. Los cuartiles más bajos de T_{50} sérico se asociaron fuertemente con incremento de todas las causas de mortalidad y mortalidad cardíaca.
- El T_{50} se evaluó en un modelo que contenía marcadores pronósticos validados previamente como marcadores de mortalidad; la fuerza relativa de los predictores se muestra en la figura 1.
- Durante el segundo período (2009-2012), 725 pacientes tenían valores de la velocidad de la onda de pulso aórtica en la medida basal (a las 10 semanas después del trasplante) y 589 de estos pacientes tenían al año medidas repetidas de la velocidad de la onda de pulso aórtica. Durante el primer año después del trasplante no hubo cambios significativos en la media de la onda de pulso aórtica, aunque 156 pacientes (26,4 %) tenían un incremento en la onda de pulso mayor de 1 m/s. Los niveles de T_{50} no se asociaron con la medida de la onda de pulso o con la progresión.

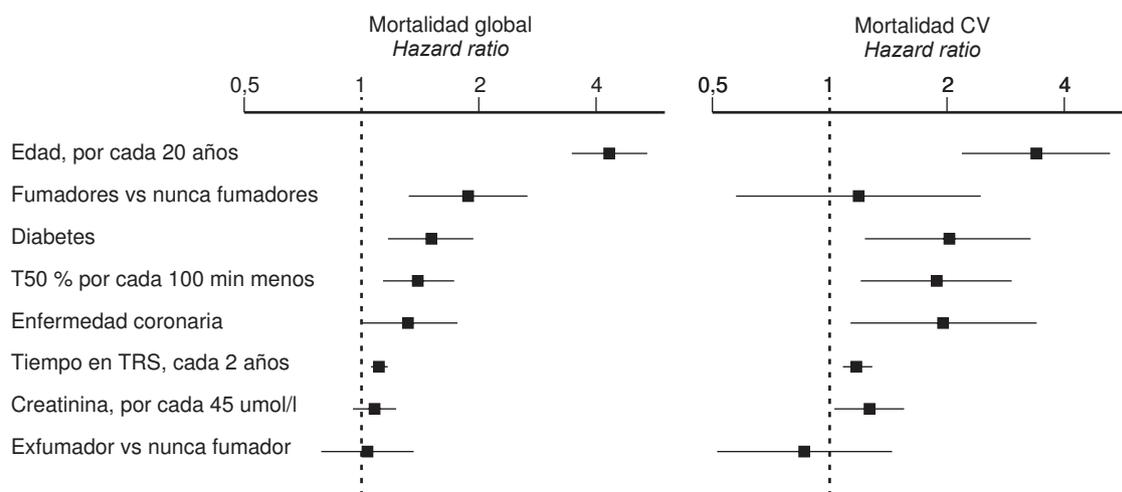


Figura 1. Factores de riesgo de mortalidad.

Modelo multivariable de Cox basado en factores de riesgo 10 semanas después del trasplante renal. Los *hazard ratios* corresponden al cambio de rango intercuartílico en predictores continuos y la presencia frente a la ausencia de predictores categóricos. El riesgo de muerte estaba igualmente aumentado por un descenso del rango intercuartílico en T_{50} y la presencia de enfermedad coronaria y diabetes. TRS: terapia renal sustitutiva; T_{50} : mitad del tiempo máximo de transformación de la propensión a la calcificación del suero.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se demuestra que en una gran muestra examinada de pacientes trasplantados renales, el incremento de la propensión de calcificación sérica (T_{50} reducida) es un predictor fuerte e independiente de mortalidad. Comparado con el cuartil más alto de T_{50} , el cuartil más bajo se asocia con el doble riesgo de mortalidad por todas las causas, conduciendo a un incremento de 4 a 5 veces en el riesgo de mortalidad cardíaca.

Sin embargo, no se encontró asociación entre la propensión a la calcificación y la progresión a corto plazo en rigidez aórtica, determinada como progresión de la velocidad de la onda de pulso aórtica en un año. Consecuentemente, indica que la propensión a la calcificación está estrechamente relacionada con un incremento de la mortalidad cardíaca en trasplante renal, pero ese efecto no está mediado primariamente por un incremento detectable en la rigidez aórtica en un año de estudio.

Limitaciones del estudio

Es un diseño observacional con las consecuentes limitaciones. Merece la pena destacar que carece de pruebas de imagen de calcificaciones vasculares, lo que dificulta extraer conclusiones directas, y que la tasa de muerte súbita es muy alta y es la mayor causa de mortalidad cardiovascular. También cabe mencionar la falta de marcadores inflamatorios, ya que las partículas de calpoteína secundarias son proinflamatorias y su aclaramiento se relaciona con la actividad macrofágica. Este incremento en la inflamación puede estar desempeñando un papel en la mortalidad no reflejado en los datos de rigidez.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La calcificación vascular se asocia a morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica y en pacientes trasplantados renales. El estudio mostrado es un estudio observacional de una muestra amplia de trasplantados renales en dos períodos diferentes de estudio.

Se demuestra la relación entre la propensión a la calcificación sérica y la mortalidad cardíaca y por todas las causas, aunque no se ha conseguido demostrar la relación entre la propensión a la calcificación vascular y el aumento de la rigidez aórtica. Ya los autores muestran que existe un aumento de velocidad en la onda de pulso aórtica en el 26,4 % de los pacientes, y aunque esa relación no es significativa, probablemente con un tiempo mayor de seguimiento se podría demostrar esta relación.

Son muy interesantes los datos que se muestran sobre una menor propensión de calcificación sérica en los pacientes tratados con inhibidores mTOR frente a pacientes tratados con anticalcineurínicos, aunque el número pequeño de pacientes con dicho tratamiento dificulta la posibilidad de sacar más conclusiones.

Debido a la facilidad de la prueba, su reproducibilidad y que es un reflejo de funcionalidad de la cascada de calcificación, podría ser útil la realización de estas mediciones en la práctica clínica en el futuro si se confirmaran con estudios prospectivos o ensayos clínicos los resultados obtenidos en este estudio. Además, el disponer de pruebas de imagen y poder estudiar la progresión de la calcificación en este sentido podría añadir información adicional importante.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio observacional en pacientes trasplantados renales que aplica la realización de medidas de propensión a la calcificación y obtiene resultados relacionados con la mortalidad, tanto cardíaca como por todas las causas. Representa una novedad tecnológica por la aplicación de la medida del T_{50} , que se puede considerar una medida semifuncional. Sin embargo, el haber tenido el control de la velocidad de la onda de pulso aórtico solo a un año y no disponer de técnicas de imagen ha limitado los resultados en el ámbito cardiovascular.

Es un estudio interesante, con una fuerte asociación estadística, una cohorte amplia, métodos estadísticos adecuados y que apunta a que la determinación del T_{50} puede tener aplicaciones clínicas futuras.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Calcificación vascular

Subtema: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Original

Palabras clave: Calcificación vascular. Calciproteínas. Rigidez arterial. Trasplante renal

NIVEL DE EVIDENCIA: Una mayor propensión a calcificación sérica se asoció estrechamente con una mayor mortalidad. Sin embargo, no se encontró asociación con la rigidez arterial.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Media-alta

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuro-o, M. Calciprotein particle (CPP): a true culprit of phosphorus woes? *Nefrologia* 2014;34:1-4.
2. Reisaeter AV, Foss A, Hartmann A, Leivestad T, Midtvedt K. The kidney transplantation program in Norway since 2000. *Clin Transpl.* 2011:111-8.
3. Herrmann M, Schafer C, Heiss A, Graber S, Kinkeldey A, Buscher A, et al. Clearance of fetuin-A: containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res* 2012;111:575-84.