

¿Existe asociación entre los niveles basales de colesterol remanente y los eventos cardiovasculares y la mortalidad en receptores de trasplante renal?

Horace RW, Roberts M, Shireman TI, Merhi B, Jacques P, Bostom AG, et al. Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:382-9.

Análisis crítico: Florentino Villanego¹, Luis Alberto Vigará²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera

NefroPlus 2022;14(2):49-55

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional de cohortes prospectivo, multicéntrico y multiétnico sobre receptores de trasplante renal (TR) estables entre agosto de 2002 y enero de 2007 procedentes de la cohorte del ensayo clínico FAVORIT (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation; v. el apartado "Notas metodológicas"). El seguimiento se realizó durante una mediana de 4 años.

■ Enmascaramiento

 Ninguno.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en 30 centros de trasplantes de EE. UU., Canadá y Brasil.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Pacientes entre 35 y 75 años a los que se les realizó un TR al menos 6 meses antes de su inclusión en el estudio, con función renal estable y datos válidos de colesterol remanente.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con falta de datos sobre colesterol remanente inicial o falta de otras covariables (índice de masa corporal [IMC] y raza) o desenlace (enfermedad cardiovascular [ECV] incidente o recurrente).

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Asociación de los niveles de colesterol remanente con el riesgo de ECV en los receptores de TR.

■ Variables secundarias

Asociación del colesterol remanente en los receptores de TR con la pérdida del injerto renal dependiente de diálisis y la mortalidad por todas las causas.

■ Tamaño muestral

 De los 4.110 pacientes reclutados para el ensayo FAVORIT, 200 fueron excluidos por falta de niveles de colesterol remanente y 98, por la falta de disponibilidad de otros datos sobre covariables o desenlace. Finalmente, se incluyó en este análisis a 3.812 pacientes.

■ Evaluaciones

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo y raza), tabaquismo (sí o no), antecedentes médicos (diabetes mellitus) y variables clínicas (índice de masa corporal [IMC], tensión arterial sistólica [TAS] y tensión arterial diastólica [TAD]) y analíticas (niveles de creatinina plasmática y lipoproteínas). La tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) se calculó utilizando la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). El colesterol remanente en suero se definió como: colesterol total - (cLDL + cHDL). Los lípidos plasmáticos sin ayuno se midieron mediante métodos enzimáticos estándar y el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) plasmático sin ayuno se estimó utilizando la ecuación de Friedewald. Todos los valores de colesterol remanente se transformaron logarítmicamente y se clasificaron en cuartiles: (Q1: 28,9 ± 2,4 mg/dl; Q2: 33,0 ± 1,0 mg/dl; Q3: 36,8 ± 1,0 mg/dl; Q4: 41,2 ± 2,4 mg/dl).

Se recopilaron datos sobre ECV incidente o recurrente que comprendían: muerte por ECV, infarto de miocardio, muerte súbita resucitada, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, revascularización de las extremidades inferiores o amputación mayor por arteriopatía grave, endarterectomía carotídea o angioplastia, reparación de aneurisma aórtico abdominal o revascularización de la arteria renal. Se evaluó también la mortalidad por todas las causas y la pérdida del injerto renal dependiente de diálisis.

■ Estadística

Para comparar características basales según cuartiles de colesterol remanente, se utilizó la prueba de Jonckheere-Terpstra para variables continuas y la prueba de Wilcoxon para variables cualitativas. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar la función de supervivencia por cuartiles de colesterol remanente y se utilizó el análisis de regresión de Cox para evaluar la asociación de los niveles basales de colesterol remanente en relación con los resultados primarios y secundarios. Estos modelos se ajustaron para factores de confusión (uso de estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, IMC, TAS, TAD, albuminuria, edad, raza, sexo, diabetes, tiempo postrasplante, tabaquismo, inhibidores de mTOR, tipo de donante [vivo frente a cadáver] y grupo de tratamiento al que pertenecían en el ensayo clínico FAVORIT).

Además, se realizaron dos análisis de sensibilidad: el primero de ellos evaluó la relación del colesterol remanente y el desarrollo de ECV con el colesterol

transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*), el colesterol LDL y los triglicéridos, y el segundo relacionó el colesterol remanente y la muerte por todas las causas con el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos. Finalmente se realizó un análisis de mediación de la pérdida del injerto frente a los resultados de fracaso del trasplante. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* Stata versión 15 (StataCorp, College Station, Texas, EE. UU.) Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos para todos los análisis.

■ Promoción y conflicto de intereses

El ensayo clínico FAVORIT, en el que está basado este trabajo, está respaldado por el acuerdo de cooperación U01-DK61700 del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales de los Institutos Nacionales de Salud. Todos los autores declaran no tener intereses económicos relevantes.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se analizó una cohorte de 3.812 participantes receptores de TR. La media de edad fue $51,9 \pm 9,4$ años y eran predominantemente hombres (62,9%) y de raza blanca no hispana (76,3%). La mayoría eran diabéticos (59,6%), normotensos y con un FGe de $46,5 \pm 17,6$ ml/min/1,73 m². El colesterol remanente sérico medio fue de $34,8 \pm 5,2$ mg/dl. Los pacientes con niveles de colesterol remanente más altos eran predominantemente hombres, tenían mayor proporción de sobrepeso u obesidad, niveles de triglicéridos más altos y de colesterol HDL más bajos. Asimismo, presentaron una TFG más baja, mayor albuminuria y recibían con mayor frecuencia fármacos hipolipemiantes.

Durante el periodo de seguimiento se registraron 548 ECV, 452 muertes y 343 pérdidas de injerto renal. Al analizar el colesterol remanente como variable cualitativa, el riesgo de sufrir un ECV se incrementó progresivamente en cada uno de los cuartiles (p de tendencia lineal $< 0,001$) (fig. 1A). En concreto, el análisis multivariante objetivó un aumento del riesgo de ECV del 32% en el grupo de pacientes Q4 respecto al de Q1 (tabla 1). Del mismo modo, el riesgo de muerte aumentó con niveles de colesterol remanente más altos (p de tendencia lineal $< 0,001$) (fig. 1B). Los pacientes del Q4 presentaron un aumento del riesgo de mortalidad del 31% respecto al Q1. Por el contrario, niveles más altos de colesterol remanente no se asociaron a un mayor riesgo de pérdida del injerto renal ($p =$ no significativa) (fig. 1 y tabla 1).

Finalmente, se realizaron dos análisis de sensibilidad (tabla 2) para evaluar la relación del colesterol remanente y la aparición de ECV y mortalidad según valores de cLDL, cHDL y triglicéridos. Niveles más altos de colesterol LDL (> 160 mg/dl) conllevaron un aumento del 26% del riesgo de eventos ECV en comparación con niveles de colesterol LDL medios (100-159 mg/dl) y más bajos (< 99 mg/dl). Además, el riesgo de ECV disminuyó hasta el 16% en el grupo que tenía cifras de cHDL > 50 mg/dl respecto a los pacientes con niveles de cHDL < 40 mg/dl, aunque estas diferencias no fueron significativas. Se observaron resultados similares al analizar el riesgo de mortalidad por todas las causas. Los niveles de triglicéridos mostraron un efecto general mínimo y no significativo para el riesgo de ECV en todas las categorías.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que los niveles basales de colesterol remanente estaban altamente asociados a ECV y mortalidad por todas las causas en pacientes TR estables.

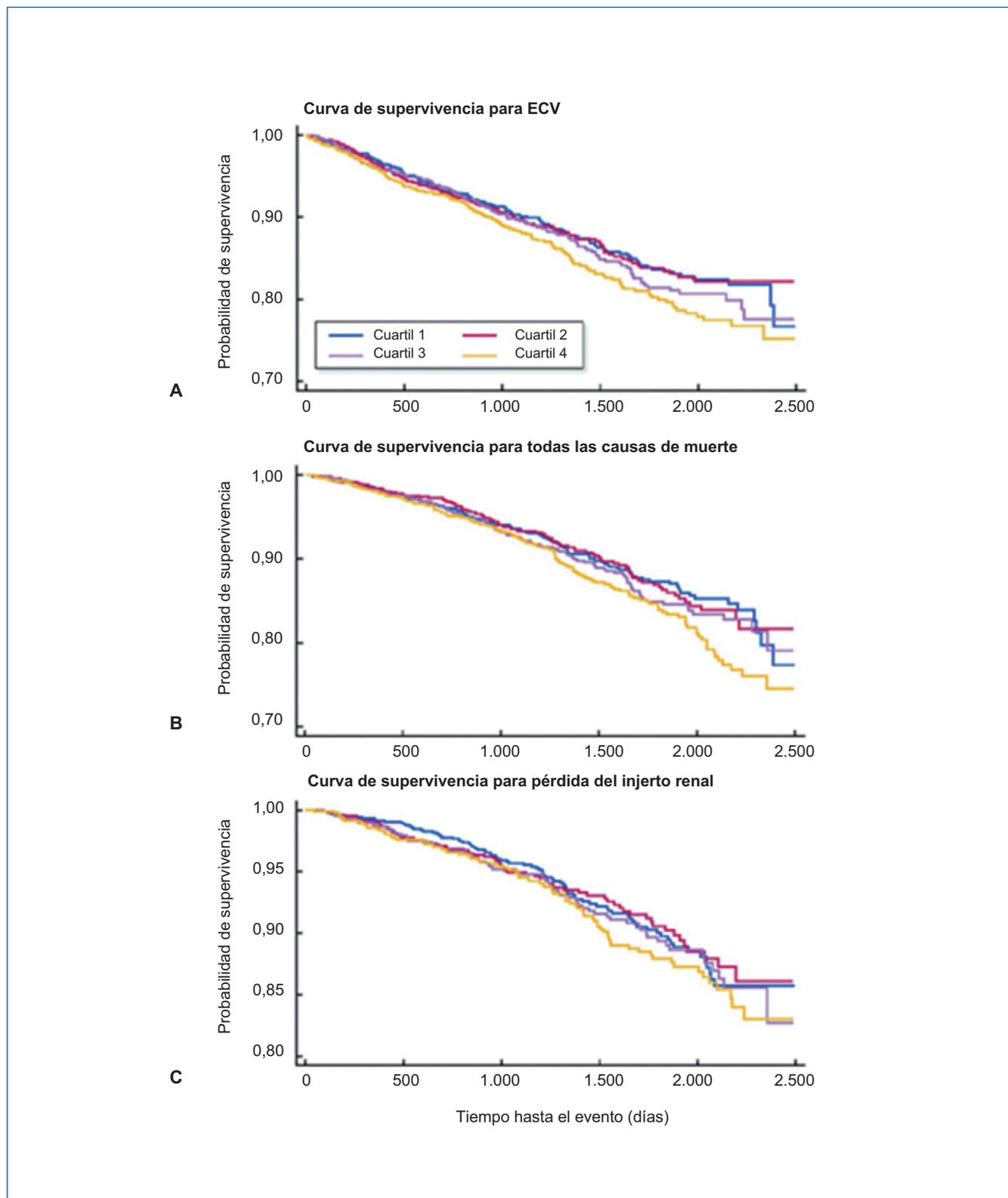


Figura 1. Curvas de supervivencia para (A) resultados primarios de enfermedad cardiovascular (ECV), (B) resultados de mortalidad por todas las causas y (C) pérdida del injerto renal.

Traducida de Reuben William Horace, Mary Roberts, Theresa I. Shireman, Basma Merhi, Paul Jacques, Andrew G. Bostom, et al., "Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37, núm. 2, pp. 382–9, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 1. Modelo multivariable ajustado por eventos clínicos

Variables	Q1: 28,9 ± 2,4 mg/dl	Q2: 33,0 ± 1,0 mg/dl	Q3: 36,8 ± 1,0 mg/dl	Q4: 41,2 ± 2,4 mg/dl	p de tendencia	Eventos totales
Eventos cardiovasculares						548
Número en riesgo	201	165	187	224	-	-
Crudo	Ref.	0,99 (0,81-1,22)	1,13 (0,93-1,38)	1,30 (1,08-1,57)	-	-
Ajustado por edad	Ref.	0,97 (0,79-1,19)	1,06 (0,87-1,29)	1,27 (1,05-1,54)	< 0,001	-
Ajustado por todas las covariables	Ref.	1,01 (0,79-1,29)	1,14 (0,87-1,45)	1,32 (1,04-1,67)	-	-
Eventos de mortalidad por todas las causas						452
Número en riesgo	120	99	110	137	-	-
Crudo	Ref.	1,01 (0,77-1,31)	1,11 (0,86-1,43)	1,29 (1,01-1,66)	-	-
Ajustado por edad	Ref.	0,98 (0,75-1,29)	1,03 (0,79-1,34)	1,25 (0,98-1,60)	0,013	-
Ajustado por todas las covariables	Ref.	0,97 (0,74-1,28)	1,12 (0,84-1,46)	1,31 (1,01-1,69)	-	-
Eventos de pérdida del injerto renal						343
Número en riesgo	96	80	86	98	-	-
Crudo	Ref.	0,98 (0,71-1,35)	1,07 (0,78-1,46)	1,17 (0,87-1,58)	-	-
Ajustado por edad	Ref.	0,99 (0,72-1,36)	1,1 (0,81-1,50)	1,19 (0,89-1,61)	0,65	-
Ajustado por todas las covariables	Ref.	0,95 (0,72-1,38)	1,10 (0,80-1,52)	1,20 (0,87-1,64)	-	-
Ajustado por todas las covariables sin estatinas	Ref.	0,96 (0,06-1,32)	1,11 (0,79-1,51)	1,31 (1,02-1,71)	0,045	-

Valores presentados como *hazard ratio* (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95% ajustados por las covariables mencionadas. Cada cuartil tiene el número de participantes en riesgo de un evento.

Traducida de Reuben William Horace, Mary Roberts, Theresa I. Shireman, Basma Merhi, Paul Jacques, Andrew G. Bostom, et al., "Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37, núm. 2, pp. 382–9, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Los trabajos realizados a partir de grandes bases de datos procedentes de ensayos clínicos aportan información sólida sobre el tema tratado debido a un gran tamaño muestral y la determinación exhaustiva tanto de los eventos resultado como de la medición de los valores analíticos. Sin embargo, no debemos olvidar que este es un estudio observacional con las limitaciones inherentes a su diseño.

Actualmente, la muerte con injerto funcionante es la principal causa de pérdida del TR tras el primer año postrasplante, principalmente debido a ECV y neoplasias. Por ello, parece interesante seguir aumentando la evidencia sobre los factores de riesgo de mortalidad en nuestros pacientes.

Tabla 2. Análisis de sensibilidad para evaluar la relación de colesterol remanente y la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad por todas las causas según valores de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

Eventos ECV						
		Q1: 28,9 ± 2,4 mg/dl	Q2: 33,0 ± 1,0 mg/dl	Q3: 36,8 ± 1,0 mg/dl	Q4: 41,2 ± 2,4 mg/dl	p de tendencia
Colesterol LDL						
< 110 mg/dl	Ref.		0,78 (0,66-0,93)	0,70 (0,74-0,89)	0,82 (0,58-1,17)	-
111-159 mg/dl	Ref.		0,86 (0,72-0,99)	0,89 (0,77-1,05)	1,08 (1,01-1,26)	-
> 160 mg/dl	Ref.		0,99 (0,81-1,22)	1,14 (0,93-1,40)	1,26 (1,01-1,53)	0,032
Colesterol HDL						
< 40 mg/dl	Ref.		0,95 (0,89-1,07)	1,09 (0,95-1,49)	1,18 (0,98-1,42)	-
40-50 mg/dl	Ref.		0,92 (0,93-1,09)	1,02 (0,92-1,33)	1,07 (0,94-1,11)	-
> 50 mg/dl	Ref.		0,90 (0,73-1,12)	0,99 (0,81-1,22)	1,02 (0,83-1,26)	-
Triglicéridos						
< 150 mg/dl	Ref.		0,89 (0,77-1,08)	0,94 (0,88-1,00)	0,99 (0,88-1,11)	-
150-199 mg/dl	Ref.		0,89 (0,80-0,91)	0,96 (0,90-1,04)	0,97 (0,94-1,15)	-
> 200 mg/dl	Ref.		0,92 (0,75-1,14)	1,02 (0,83-1,25)	1,11 (0,91-1,36)	-
Mortalidad por todas las causas						
Colesterol LDL						
< 99 mg/dl	Ref.		0,88 (0,77-0,92)	0,90 (0,81-0,96)	0,97 (0,88-1,11)	-
100-159 mg/dl	Ref.		0,92 (0,77-0,99)	0,96 (0,82-1,09)	1,02 (1,01-1,26)	-
> 160 mg/dl	Ref.		0,96 (0,73-1,25)	1,03 (0,95-1,51)	1,16 (1,04-1,51)	0,027
Colesterol HDL						
< 40 mg/dl	Ref.		0,99 (0,77-1,31)	1,08 (0,86-1,31)	1,13 (0,97-1,39)	-
40-50mg/dl	Ref.		0,84 (0,73-0,99)	0,89 (0,71-1,04)	0,94 (0,75-1,04)	-
> 50 mg/dl	Ref.		0,75 (0,54-0,89)	0,82 (0,63-0,94)	0,99 (0,89-1,09)	-
Triglicéridos						
< 150 mg/dl	Ref.		0,88 (0,74-1,05)	0,95 (0,89-1,01)	1,00 (0,89-1,11)	-
150-199 mg/dl	Ref.		0,94 (0,77-1,09)	0,99 (0,76-1,17)	1,02 (0,90-1,14)	-
> 200 mg/dl	Ref.		0,99 (0,76-1,29)	1,01 (0,83-1,40)	1,07 (0,92-1,37)	-

Traducida de Reuben William Horace, Mary Roberts, Theresa I. Shireman, Basma Merhi, Paul Jacques, Andrew G. Bostom, et al., "Remnant cholesterol is prospectively associated with cardiovascular disease events and all-cause mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT study", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022, vol. 37, núm. 2, pp. 382–9, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Sin embargo, en el estudio actual no se han comunicado datos clínicos de interés para los desenlaces propuestos, como la etiología de la enfermedad renal crónica primaria, el tipo de terapia renal sustitutiva previa al TR y tiempo de permanencia en esta, antecedentes de TR previos, así como características del donante. Por otra parte, sabemos que determinados esquemas de inmunosupresión predisponen a mayores alteraciones lipídicas. Aunque se ha ajustado según pacientes que estaban recibiendo tratamiento con inhibidores de mTOR, desconocemos el resto de combinaciones prescritas. Podría ser interesante conocer también qué pacientes se encontraban en tratamiento concomitante con ciclosporina, ya que su efecto sobre los lípidos es más intenso que con tacrolímús. Asimismo, en los pacientes con ciclosporina la dosis de estatinas debe reducirse al 50%, pues pueden haber influido en los resultados ante la limitación de utilizar dosis más altas. Tampoco se han tenido en cuenta otra serie de fármacos con probada efectividad en la supervivencia, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes y diuréticos.

En el análisis de sensibilidad, aquellos pacientes con niveles más altos de cLDL también tuvieron peor desenlace, con mayor incidencia de ECV y mortalidad. Aunque en el presente estudio se toman como cifras bajas de cLDL 110 mg/dl, las recomendaciones actuales de la European Society of Cardiology aconsejan mantener niveles de cLDL < 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo cardiovascular y por debajo de 55 mg/dl en los de muy alto riesgo. Puesto que los pacientes con enfermedad renal crónica y, por ello, los receptores de TR se incluyen dentro de este grupo, sería interesante haber realizado el análisis de sensibilidad con puntos de corte de cLDL más bajos y valorar cuál es el impacto de los niveles de colesterol remanente según el objetivo de cLDL acorde a las recomendaciones actuales.

Como ya hemos mencionado, los datos son puramente observacionales, se basan en un cálculo del colesterol remanente y no pueden abordar directamente si la reducción de las concentraciones de este afectaría favorablemente a alguno de los resultados analizados.

Además, los resultados dentro del grupo de las estatinas deben ser tomados con cautela ya que los pacientes no fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con estos fármacos. Debido a este motivo, se debe considerar la posibilidad de confusión por indicación de tratamiento ya que las personas con mayor riesgo cardiovascular tienen más probabilidad de que les sean prescritas estatinas, generando un sesgo dentro de este grupo. Solo se ha considerado a aquellos pacientes que se encontraban en tratamiento con estatinas en el momento de inclusión en el estudio. Sin embargo, desconocemos si alguno de estos pacientes suspendió el tratamiento en algún momento durante el seguimiento, así como aquellos pacientes que iniciasen tratamiento hipolipemiente posterior a su inclusión, por lo que las cifras de cLDL y de colesterol remanente pueden haberse modificado posteriormente y haber influido así en los resultados.

No se ha comunicado la evolución del colesterol remanente y de cLDL, HDL y triglicéridos. Podría haber sido interesante conocer su evolución durante el estudio y comprobar cómo se relaciona con los resultados primarios del estudio. Aunque reconocemos que se trata de un primer estudio exploratorio, estas indicaciones podrían ser relevantes para estudios futuros.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio epidemiológico de cohortes prospectivo que aporta información sobre la influencia de los niveles de colesterol remanente sobre enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en trasplantados renales. Estos resultados deberían ser confirmados mediante grandes ensayos clínicos de intervención controlados y aleatorizados.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Enfermedad cardiovascular y supervivencia

Subtema: Control lipídico

Tipo de artículo: Pronóstico. Estudio de cohortes prospectivo

Palabras clave: Trasplante renal. Colesterol remanente. Enfermedad cardiovascular. Mortalidad

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil.)

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El estudio FAVORIT fue un ensayo clínico controlado que proporcionó evidencia de que la reducción de la homocisteína plasmática basada en ácido fólico en dosis altas no reduce los eventos cardiovasculares, pérdida del injerto renal o la mortalidad por todas las

causas en pacientes trasplantados renales. Se aleatorizaron 4.110 receptores estables de TR a un multivitamínico estándar con dosis altas de ácido fólico (5 mg), vitamina B₆ (piridoxina; 50 mg) y vitamina B₁₂ (cianocobalamina; 1 mg) frente a un multivitamínico que contenía dosis bajas de vitamina B₆ (1,4 mg) y vitamina B₁₂ (2 µg) sin ácido fólico^{1,2}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bostom AG, Carpenter MA, Hunsicker L, et al. FAVORIT Study Investigators. Baseline characteristics of participants in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:121-8. doi:10.1053/j.ajkd.2008.08.010.
2. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation.* 2011;123:1763-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588.