

¿Existen diferencias en los niveles de rigidez arterial medidos por cf-PWV entre pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes con un trasplante renal?

Cheddani L, Haymann J-P, Liabeuf S, Tabibzadeh N, Boffa J-J, Letavernier E, et al. on behalf of the NephroTest Study Group. Less arterial stiffness in kidney transplant recipients than chronic kidney disease patients matched for renal function. *Clin Kidney J.* 2020;14:1244-54.

Análisis crítico: Adrián Santelli¹, Edoardo Melilli²

¹Departamento de Fisiopatología. Hospital de Clínicas. Montevideo. Uruguay

²Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

NefroPlus 2021;13(2):47-50

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño, seguimiento y ámbito

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo (aunque con seguimiento longitudinal en un grupo) y observacional.

El análisis se basó en los datos obtenidos del estudio Nephrotest y Trasplantest. El primero fue un estudio retrospectivo que incluía a 609 pacientes en un periodo de 12 meses. Se reclutaron pacientes de 3 centros de París, Francia (Tenon Hospital, Georges Pompidou y Bichat Hospital). En el estudio Trasplantest se analizó a 169 pacientes de forma retrospectiva entre los años 2008 y 2017; los pacientes provenían del Tenon Hospital, París, Francia.

Se elaboró una base de datos conjunta de las dos cohortes y se realizó una nivelación por el grado de propensión (*propensity score match analysis*) por los factores relacionados con la velocidad de la onda del pulso entre la carótida y la femoral (cf-PWV) ya conocidos (filtrado glomerular renal medido [FGRm], edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca y presión arterial media).

Los criterios de inclusión del Nephrotest fueron pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios II-V y mayores de 18 años. Se excluyó a pacientes en hemodiálisis, trasplantados renales y embarazadas.

Asimismo, en el Trasplantest se incluyó a pacientes entre 18 y 70 años, receptores de donante vivo o cadáver. Se excluyó a los pacientes que presentaban arritmias, trasplantes combinados y arteriopatía sintomática de los miembros inferiores.

Finalmente se incluyó a 137 pacientes del estudio Trasplantest emparejados a través del *propensity score* con 226 pacientes del estudio nefrotest (2:1).

■ Enmascaramiento

 Ninguno.

■ Evaluaciones

Los pacientes del estudio Nephrotest con ERC fueron evaluados en un día durante la visita al departamento de fisiología renal del Tenon Hospital, los pacientes trasplantados (KTR) del grupo Trasplantest fueron analizados a los 3 y 12 meses después del trasplante en el mismo laboratorio del Tenon Hospital.

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva para el grupo KTR y de forma prospectiva para el grupo con ERC. El análisis incluyó datos demográficos, historia clínica, diagnóstico de la enfermedad renal, peso y talla corporal, tensión arterial y medicación del paciente. El FGRm fue calculado mediante el aclaramiento renal de edetato de cromo (51Cr-EDTA). Se realizó el promedio de aclaramiento de 51Cr-EDTA mediante 5 o 6 mediciones consecutivas de 30 minutos.

Las analíticas bioquímicas fueron analizadas en el mismo departamento de fisiología para ambas cohortes. Para la medida de la rigidez arterial, se midió la tensión arterial y la cf-PWV en las 2 cohortes, utilizando la misma metodología. Se realizó un promedio de 5 mediciones consecutivas para evaluar estos parámetros.

■ Variable de resultado

La variable de resultado fue la comparación de la rigidez aórtica entre los grupos de pacientes con ERC y KTR evaluado a través de la determinación de cf-PWV. A su vez, otras variables secundarias fueron el FGR, la edad, el IMC, la tensión arterial, los parámetros de función y daño renal, así como parámetros plasmáticos,

como la hormona paratiroidea (PTH), calcio, fosfatos, magnesio, 25(OH)D y 1,25(OH)2D.

Para estimar el *odds ratio* (OR) para la cf-PWV, se utilizó el modelo de regresión logística.

■ Estadística

Las características de los pacientes se resumieron como la media (rango intercuartílico) o los números en porcentaje. Los dos grupos fueron comparados utilizando la prueba de la *t* de Student o la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas y la prueba de la χ^2 o la prueba de Mann-Whitney para variables cualitativas.

■ Promoción y conflicto de intereses

Las siguientes empresas estuvieron involucradas en el presente estudio mediante donaciones a los investigadores o financiando directamente el estudio: Akebia, Amgen, Astellas, Chugai, F. Hoffman-La Roche, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline, Kyowa Hakko Kirin y Vifor. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En primer lugar, los autores compararon variables como la incidencia de diabetes, tensión arterial, edad, IMC o FGR para mostrar que estas variables no influyeron en el resultado final. No existió diferencia estadísticamente significativa en el análisis de estos datos.

Para evaluar la rigidez arterial, se utilizó el método de referencia para su medición, el cf-PWV. Los autores definieron rigidez arterial elevada como valores de cf-PWV por encima de la mediana del mismo grupo. Encontraron una disminución progresiva en el grupo de trasplante renal comparando de 3 a 12 meses (10,8 frente a 10,6 m/s; $p = 0,020$).

Comparando los dos grupos, el grupo de trasplante renal a los 12 meses tenía una menor cf-PWV comparada con el grupo con ERC (10,1 frente a 11 m/s; $p = 0,008$).

Encontraron un menor riesgo de rigidez arterial elevada en el grupo KTR al compararlo con el grupo con ERC (el 38 frente al 57,1%, respectivamente, con $p < 0,001$). Esta diferencia solo se observó en el grupo KTR de 12 meses y no en el de 3 meses después del trasplante.

El análisis univariante de regresión logística mostró que el aumento de la rigidez arterial se asoció con niveles de FGRm más bajos.

Los autores observaron luego en un análisis multivariante de regresión logística por cf-PWV superior a la mediana (o sea una rigidez más elevada) que el trasplante (grupo KTR frente al grupo con ERC) resultaba ser una variable protectora con una OR de 0,46 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,30-0,71; $p < 0,001$). Los autores realizaron diferentes modelos (en total 14) y el mejor modelo resultó ser el número 11, que ajustaba para FGRm, edad, IMC, tensión arterial, diabetes y niveles séricos de PTH, y confirmaba que OR para el riesgo de elevada rigidez arterial fue de 0,40 (IC95%: 0,23-0,68; $p < 0,001$) para KTR frente a ERC. Se observó una menor incidencia de proteinuria en los pacientes del grupo KTR frente a ERC con significación estadística.

Como es esperable, en los pacientes con ERC, los parámetros bioquímicos que reflejan una alteración del metabolismo mineral y óseo, como los niveles de calcio iónico, PTH o vitamina D, se asociaron con un riesgo mayor de presentar elevada rigidez arterial.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyeron que la rigidez arterial medida por cf-PWV mejora al año después del trasplante renal (conclusión de naturaleza confirmatoria) y, cuando se lo compara con un grupo de pacientes con ERC a través de métodos de emparejamiento válidos según el *propensity score*, el mismo trasplante resulta ser protector frente a la rigidez arterial, de manera independiente del filtrado glomerular.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La rigidez arterial es uno de los factores de riesgo cardiovasculares no convencional más estudiado. Los primeros estudios publicados hace más de 20 años en pacientes en diálisis mostraron cómo estos pacientes tenían valores de rigidez arterial más elevados comparados con pacientes sanos y/o con pacientes con hipertensión arterial (otro campo donde la rigidez arterial ha sido estudiada más exhaustivamente). La función renal ha sido uno de los primeros factores relacionados con la rigidez arterial. Por ejemplo, en la cohorte americana CRIC, los pacientes con ERC que tenían rigidez arterial más elevada tenían más riesgo de progresión hacia diáli-

sis. Más recientemente, un estudio publicado por Karras et al.¹ demostró que hay una mejoría del parámetro de rigidez arterial (cf-PWV) a los 12 meses de recibir un injerto renal y que esta mejoría es más marcada por la calidad del injerto (mejoría en donante *ex vivo* o de criterio estándar, mientras no hay mejoría en donantes con criterios ampliados). Aunque puede parecer lógico que esta mejoría esté relacionada con una mejoría del filtrado glomerular renal, este estudio publicado en CKJ parece indicar otra posibilidad. Los autores realizan a través de un método de emparejamiento por nivelación del grado de propensión (*propensity score match analysis*) una comparación entre pacientes con ERC y pacientes trasplantados renales con *a priori* el mismo grado de filtrado glomerular medido (no estimado). A través de múltiples modelos logísticos multivariantes ajustados por variables relacionadas con la rigidez arterial (edad, diabetes, FGRe, presión arterial) muestran que ser trasplantado continúa siendo un factor protector para la rigidez arterial elevada comparado con no tener trasplante y con el mismo grado de ERC. Los autores especulan que estos resultados sean debidos a una reducción de otras toxinas urémicas (como el indoxil sulfato) que otros estudios han mostrado tener un impacto en pacientes prediálisis y en diálisis, pero que dejan de tenerlo en trasplante renal.

Aunque el dato es muy interesante, el estudio, en nuestra opinión, tiene algunas limitaciones muy importantes. Aunque no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos emparejados con el *propensity analysis*, queda bastante claro que los trasplantados son más jóvenes y tienen una tendencia clara a tener mejor FGRm ($p = 0,06$). Estos dos factores, pese a luego impactarse en el multivariable, pueden considerarse un sesgo de selección. Otro factor limitante es la ausencia de medición repetida en el tiempo de la cohorte con ERC, por lo que en este caso comparamos dos valores de cf-PWV (a 3 y 12 meses posteriores a trasplante) frente a un valor en pacientes con ERC. No sabemos si la cohorte CKD hubiera tenido un empeoramiento de la cf-PWV (aunque fuese esperable, no está demostrado).

Siempre de cara a la comparación entre los dos grupos, destacamos que, mientras se conoce el tiempo en diálisis de los pacientes trasplantados, en la cohorte con ERC no se conoce el tiempo desde el diagnóstico de ERC hasta la medición de la cf-PWV. Aunque es presumible que los pacientes de la cohorte trasplante tenga un tiempo ERC + diálisis más largo, hubiera sido oportuno citar esta limitación.

Otros datos que hemos echado en falta son la variable de las causas de la ERC en las dos cohortes. Hay nefropatías que, al ser asociadas con inflamación (p. ej., glomerulonefritis) podrían traer más rigidez arterial (puesto que la inflamación se ha asociado con un aumento de cf-PWV). En este sentido, si la cohorte de CKD tiene más glomerulonefritis que la de trasplante, el resultado final podría ser debido a esta variable de confusión.

Finalmente existen, por lo menos, otras dos limitaciones importantes. Los pacientes en la cohorte de trasplante son «preseleccionados» ya que fueron aptos para ser incluidos en una lista de espera o para un trasplante renal. Además, en esta cohorte se descartaron pacientes con vasculopatía periférica definida como *lower limb ischemia*. En la cohorte CKD no sabemos cuántos progresaron a diálisis, cuántos hubieran podido efectivamente ser aptos para entrar en lista de espera en caso de progresión y al parecer el criterio de exclusión vasculopatía periférica no se tuvo en cuenta. Para un emparejamiento más apropiado hubiera sido correcto declarar los eventos cardiovasculares graves (MACE) padecidos por las dos cohortes previamente a la determinación de la cf-PWV.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aun con todas estas limitaciones, el trabajo es muy interesante, está bien ejecutado y confirma la mejoría progresiva de la cf-PWV tras el trasplante renal. Se sugiere un posible efecto protector del mismo trasplante renal, independientemente de la función renal (medida no estimada y eso es un punto fuerte del estudio) y de otros factores relacionados conocidos, aunque este efecto debería ser confirmado en otros estudios con un número más amplio y posiblemente midiendo las toxinas urémicas citadas en la discusión.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Rigidez arterial

Tipo de artículo: Comparación entre dos cohortes de pacientes con *propensity match analysis*

Palabras clave: Riesgo cardiovascular. Velocidad de la onda del pulso entre la carótida y la femoral. Enfermedad renal crónica. Trasplante renal

NIVEL DE EVIDENCIA: muy baja

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.

Conflicto de intereses

Ambos autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann J-P, Legendre C, et al. Reversal of arterial stiffness and maladaptive arterial remodeling after kidney transplantation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6: e006078.