



NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

Respuesta estructurada a preguntas clínicas (CAT: Critical Appraisal Topics): en receptores con alto riesgo de desarrollar necrosis tubular aguda (NTA) post-trasplante. ¿Es útil la inducción con anticuerpos contra el receptor de la interleukina dos?

A. Fernández*, A. Royuela**, A. Quintás*** y J. Zamora***

*Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. **Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ***Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología.

RESUMEN

Se plantea si los receptores añosos de donantes añosos tienen más incidencia de NTA y si el uso de antagonistas del receptor de la IL2 contribuiría a disminuir la incidencia de función renal retrasada. Para responder a la primera cuestión se ha acudido a datos publicados de registros y a estudios uni o multicéntricos y se ha seleccionado el normograma de Irish que integra 16 variables clínicas del donante, receptor y trasplante, y se concluye que la edad del donante aumenta la probabilidad de desarrollar NTA. La segunda cuestión está respondida en la literatura en un meta-análisis que incluye 38 ensayos clínicos. De estos solamente 9 estudios (1.380 pacientes) registran la incidencia de función renal retrasada y están realizados contra placebo. En este subgrupo el riesgo relativo de padecer función renal retrasada en pacientes en los que se utilizan anticuerpos contra el receptor de la IL-2 vs placebo no alcanzó la significación estadística (0,87 IC95% 0,72 a 1,06). Por lo que de momento y hasta nuevos análisis podemos concluir que la utilización de antagonistas del receptor de la IL2 no tiene efecto protector para la aparición de NTA.

Palabras clave: **Trasplante renal. Necrosis tubular aguda. Donante añooso. Receptor añooso. Antagonistas del receptor de la angiotensina 2.**

Correspondencia: Dr. Carlos Quereda Rodríguez-Navarro
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar Viejo, s/n
38032 Madrid
E-mail: cquereda.hrc@salud.madrid.org

ARE IL2 RECEPTORS ANTAGONIST USEFUL IN HIGH RISK ACUTE TUBULAR NECROSIS KIDNEY RECIPIENTS?

SUMMARY

The questions are if old recipients from old donor have more incidence of delayed graft function and if antagonists of Il-2 receptors use decreased the incidence of NTA post-transplant. To answer the first question we have come to information from registry and uni or multicenter studies. We have used the Irish normograme that included 16 clinical questions from donors, recipients and kidney transplant. We concluded that age of donors increases likelihood of delayed graft function. The second question is answered in the literature with information of a meta-analysis with 38 clinical studies. Of them 9 (1.380 patients) studied delayed graft function and are against placebo. The odds ratio for delayed graft function was 0.87(IC 95% 0,72 a 1,06). Therefore, at the moment, we can conclude that the utilization of antagonists of Il-2 receptors does not have protective effect to NTA.

Key words: **Renal transplant. Acute tubular necrosis. AG2 receptors antagonist. Aged organ donor.**

ESCENARIO CLÍNICO

Varón de 65 años con insuficiencia renal crónica de etiología no filiada en hemodiálisis desde hace 1 año. Durante su estancia en hemodiálisis ha precisado ultrafiltración y dos fármacos para controlar la tensión arterial. No ha recibido transfusiones y su título de anticuerpos citotóxicos es cero.

Va a recibir un injerto procedente de un donante cadáver de 71 años, varón, hipertenso muerto por hemorragia cerebral con creatinina en el momento de la extracción de 1,35 mg/dL y un tiempo de isquemia fría de 27 horas.

A la vista del escenario planteado, es pertinente plantearse dos preguntas clínicas:

1. Este paciente ¿tiene más riesgo de desarrollar NTA?
2. ¿La utilización de anticuerpos contra el receptor de la IL2 disminuye la incidencia de NTA?

ANÁLISIS

Por las razones obvias que implican a la práctica clínica habitual y a la ética médica, la respuesta a la primera pregunta no puede obtenerse a partir de resultados de ensayos clínicos aleatorizados.

Los ensayos clínicos que se hacen habitualmente en trasplante renal suelen incluir receptores por debajo de 65 años, en los que se estudia el efecto de un fármaco o grupo de fármacos en relación con la inmunosupresión estándar. El resultado clínico prima-

rio analizado suele ser la incidencia de rechazo agudo y/o la pérdida del injerto, y los análisis de subgrupos de pacientes de acuerdo a la edad del donante o del receptor no son frecuentes y en el caso de que los haya, el estudio no ha sido diseñado para el análisis del efecto de las intervenciones en el subgrupo de pacientes añosos con lo que el análisis de estos subgrupos suele adolecer de falta de la potencia estadística suficiente para proporcionar estimadores del efecto mínimamente precisos. Por todas estas razones, de los datos publicados de ensayos clínicos con fármacos no se pueden extraer evidencias científicas para responder a la primera de las preguntas.

En una búsqueda bibliográfica en PUBMED sobre los últimos cinco años, dentro del término MeSH «kidney transplant», utilizando como criterios de búsqueda los términos «ensayo clínico» en humanos y «old recipients» sólo se recogen dos estudios, no aleatorizados, con un total de 60 pacientes añosos en los que se utilizan diversas estrategias para evitar la NTA comparando los resultados de estos receptores añosos con los resultados de receptores jóvenes. Aunque en ambos estudios la incidencia de NTA en añosos es igual a la de receptores jóvenes, el escaso número de pacientes y las diferentes estrategias terapéuticas usadas en cada una de las ramas de tratamiento hacen que no sea posible establecer una conclusión válida a partir de estos estudios.

Aunque no sea posible estudiar este efecto en ensayos clínicos aleatorizados y controlados, podrían buscarse evidencias de estudios observacionales.

En la literatura hay abundancia de datos de resultados de registros y estudios observacionales uni o multicéntricos en los que se analizan la incidencia de

NTA post-trasplante y los factores de riesgo para desarrollar función renal retrasada¹⁻⁴.

Para responder la pregunta planteada, de entre estos estudios observacionales hemos utilizado el Nomograma de Irish, porque está elaborado en base a datos clínicos de uso común de 19.706 donantes y receptores del United States Renal Data System Registry. De entre estos datos clínicos se han seleccionado 16 variables del donante, receptor y del trasplante que influyen en la aparición de NTA post-trasplante lo que permite responder a cuestiones que integren estos datos clínicos⁴.

Para aplicarlo a cada una de las variables incluidas en el normograma se les asigna un peso específico y para caso se consigue un score o puntuación que ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para predecir la aparición de NTA. Aunque la validación de este score ha sido interna, y la población de estudio es población americana, el alto número de pacientes utilizados para elaborar el normograma permite asegurar que puede tener aplicación en otros contextos clínicos. En el escenario que proponemos, la hipertensión en el donante y el tiempo de isquemia frío prolongado hacen que la posibilidad de desarrollar NTA sea elevada.

Otros datos recogidos de registros también abarcan un amplio número de pacientes y a pesar de que se trata de estudios observacionales la naturaleza de la pregunta que nos planteamos y la concordancia en todos ellos nos permite concluir que la edad del donante influye en la aparición de NTA. Por lo que la respuesta a la primera cuestión clínica que planteamos es afirmativa¹⁻⁴.

En cuanto a la segunda pregunta clínica, la evidencia disponible hasta el momento sugiere que la incidencia de NTA no disminuye en pacientes en los que se utiliza anticuerpos contra el receptor de la IL-2 como tratamiento de inducción.

En el año 2004 se publicó un meta-análisis de todos los estudios controlados en los que el anticuerpo contra el receptor de la IL-2 se comparaba bien con placebo o con otro anticuerpo en inducción. En este análisis se recogieron 38 ensayos clínicos de los que 17 estaban realizados comparando los antagonistas del receptor de la IL-2 con placebo. De estos últimos solamente en 9 estudios (1.380 pacientes) se registraba la incidencia de función renal retrasada definida como la necesidad de diálisis en la primera semana. El riesgo relativo de padecer función renal retrasada en pacientes en los que se utilizan anticuerpos contra el receptor de la IL-2 vs placebo muestra un cierto efecto protector aunque no alcanzó la significación estadística (0,87 IC95% 0,72 a 1,06)⁵.

Por ello con la evidencia disponible hasta el momento la respuesta a la segunda cuestión es no.

Desde la aparición de este meta-análisis se han publicado algunos estudios en poblaciones de riesgo (do-

nantes añosos, donantes en asistolia) que sugieren que al menos en estas poblaciones los antagonistas del receptor de la IL-2 disminuyen la incidencia de NTA.

Además, al arsenal terapéutico de trasplante renal se han incorporado los inhibidores de la mTOR que no estaban incluidos en los ensayos analizados en el meta-análisis previamente comentado. Por estos dos motivos creemos conveniente realizar una nueva revisión sistemática y posterior meta-análisis que intente responder específicamente a esta pregunta.

Este proceso de revisión sistemática ya está en marcha y ha finalizado su fase inicial de búsqueda y selección de estudios. En un plazo breve de tiempo tendremos de un análisis de la calidad de los estudios incluidos y una estimación, si fuese posible, del efecto de la terapia de inducción con IL-2 sobre la función renal retrasada tras trasplante.

CONCLUSIONES

Con la evidencia disponible, podemos concluir:

- 1) Los donantes añosos de receptores añosos tienen alta probabilidad de desarrollar NTA (nivel de evidencia 2b, Grado de recomendación B)⁶.
- 2) Los antagonistas del receptor de la interleukina 2 no disminuyen la incidencia de NTA (nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)⁷.
- 3) La aparición de estudios en poblaciones seleccionadas y el uso reciente de inhibidores de la señal de proliferación en el trasplante renal hacen conveniente la realización de un nuevo meta-análisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.ustransplant.org/annual%1F_reports
2. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmouder RD: Delayed graft function: risks factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation* 63(7): 868-974, 1997.
3. Boom H, Mallat MJ, De Fijter JW, Zwiderman AH, Paul LC: Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney int* 58: 859-866, 2000.
4. Irish WD, Mccollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan D, Bailly JE, Schnitzler MA: Normogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 14: 2967-2974, 2003.
5. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC: Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: A metaanalysis of randomized trials. *Transplantation* 77: 166-177, 2004.
6. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C: Systematic Reviews: Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 309: 1286-1291, 1994.
7. Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp