

¿Influye el uso de IECA/ARA II en la supervivencia de injerto y paciente tras el trasplante renal?



G. Heinze, C. Mitterbauer, H. Regele, R. Kramar, W. C. Winkelmayr, G. C. Curhan, R. Oberbauer

Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 889-899

Análisis crítico: D. Hernández / M. Cobo

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Es un estudio de cohortes retrospectivo con una exposición y evento que han ocurrido previamente. El seguimiento fue prolongado (> 10 años) y completo.

Fuentes de Datos: Los datos del estudio provienen de tres registros austriacos activos (OEDTR, EUROTRANSPLANT y el Registro de Biopsias de Viena) desde los años 1968, 1970 y 1990, respectivamente. Estos registros son cumplimentados obligatoriamente y actualizados periódicamente. Esto confiere un seguimiento muy completo y una gran fiabilidad a los datos del mismo. No obstante, los autores no comentan si la imputación de los datos o su extracción de la base de datos se realiza por una persona independiente a la investigación.

Variables y Entidades clínicas analizadas: En este EO se listan las variables recogidas analizadas. La entidades clínicas comentadas en los métodos están bien definidas (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, etc.).

Criterios de inclusión y periodo de estudio: Los criterios de inclusión están claros. Se limitan a estudiar pacientes que reciben un primer injerto renal en la Universidad de Viena durante el periodo de 1990-2003. Incluyen un total de 2.031 pacientes con estas características.

Evaluación de la calidad: No se menciona la validación interna o externa de los datos, pero las características basales son expresadas con claridad, así como los análisis de supervivencia. En este sentido, los *hazard ratio* con sus intervalos de confianza (IC) del 95% se muestran claramente en el estudio. Tampoco se comentan los datos ausentes (*missing data*) de las distintas variables del estudio. Sin embargo, los autores adelantan que el seguimiento de estos registros es completo, lo cual deja entrever que su número es muy pequeño. Las variables de resultado del estudio han sido definidos con claridad.

Tratamiento de los resultados: Los autores se plantean conocer la asociación entre el uso de los IECA/ARA y la supervivencia del injerto y del paciente mediante un análisis de Cox (modelo estimativo) con variables tiempo-dependientes. Se testó adecuadamente la asunción de proporcionalidad y se realizó un análisis de propensión para el uso de IECA/ARA que se incluyó en el modelo multivariante final. Se construyó un modelo multivariante utilizando variables clínicamente relevantes (modelo basado en la experiencia) y otro modelo con variables que generaban confusión, es decir, modificaban el riesgo relativo (*hazard ratio*) de la asociación de IECA/ARAII con la supervivencia > 10%. Asimismo, se analizó la colinealidad y las interacciones con sentido biológico de algunas variables analizadas y el uso de IECA/ARAII. El modelo multivariante final muestra los *hazard ratio* y su intervalos de confianza de aquellas variables, incluidas el uso de IECA/ARAII, asociadas con la mortalidad. Las curvas de Kaplan-Meier no muestran los IC 95%, pero sí los pacientes en riesgo durante el seguimiento del estudio.

RESULTADOS PRINCIPALES

Comparación basal de grupos: Los pacientes que recibieron IECA/ARAII eran más añosos y recibieron injertos de donantes más longevos. Asimismo, un mayor número de diabéticos y pacientes con enfermedad cardiovascular recibieron estos fármacos.

En el análisis univariado (curvas de Kaplan-Meier), el uso de IECA/ARAII se asoció significativamente a una menor mortalidad (tasa de supervivencia a los 10 años: 74% vs 53%; $P < 0,001$) y menor pérdida de injertos no censurando para la muerte (59% vs 41%; $P = 0,002$) frente a los que no lo recibieron durante el seguimiento.

El riesgo relativo (HR) del uso de IECA/ARAII para la mortalidad fue 0,57 (IC 95% 0,40-0,81) utilizando el modelo con las variables clínicamente relevantes. Por tanto, el uso de IECA/ARAII reduce un 43% el riesgo de muerte tras el trasplante renal.

Este riesgo no varió sustancialmente utilizando el modelo con las variables que generaban confusión (HR 0,58, IC 95% 0,38-0,88) ni con la introducción de la puntuación de propensión (HR 0,63, IC 95% 0,49-0,81). Asimismo, el riesgo relativo del uso de IECA/ARAII para la pérdida del injerto fue 0,55 (IC 95% 0,43-0,70). Este riesgo tampoco se modificó sustancialmente introduciendo las variables de confusión (HR 0,51, IC 95% 0,37-0,72) o la puntuación de propensión (HR 0,58, IC 95% 0,47-0,72). No se encontraron interacciones entre las variables estudiadas y el uso de IECA/ARAII.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de IECA o ARAII tras el trasplante renal puede reducir la mortalidad y prolongar la supervivencia del injerto renal en estos enfermos, si bien son necesarios estudios controlados aleatorizados para confirmar estos hallazgos.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. IECA. ARA II.0 Sistema renina-angiotensina. Angiotensina II. Mortalidad. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

COMENTARIOS

En este estudio observacional de cohortes retrospectivo, los autores se plantean conocer la asociación del uso de IECA/ARAII con la supervivencia del injerto y del paciente. Dada las limitaciones inherentes a los estudios observacionales, los autores emplean varios modelos de Cox con análisis de la confusión e interacción de múltiples variables independientes. Asimismo, se realiza un estudio de propensión con adecuado rigor metodológico. Con ello, demuestran que el empleo de IECA/ARA puede reducir la mortalidad tras el trasplante renal en más de un 40%, lo cual constituye un hecho relevante dada la elevada mortalidad, principalmente cardiovascular, de esta población. La angiotensina II participa en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular que incluye el proceso ateromatoso vascular y la hipertrofia ventricular izquierda. Por tanto, el efecto beneficioso observado en este estudio es plausible dada las acciones cardio y renoprotectoras de los IECA y ARAII en

población general y en enfermos urémicos, incluidos los pacientes con injerto renal. Asimismo, el sistema renina-angiotensina está involucrado en los mecanismos patogénicos no-inmunológicos que intervienen en el deterioro lento y progresivo de la disfunción crónica del injerto. En esta línea, los autores también demuestran que el uso de estos fármacos puede prolongar la supervivencia del injerto a largo plazo, si bien este efecto no se observa al censurar por la muerte del enfermo (supervivencia funcional del injerto). A la luz de estas observaciones y con las reservas de los estudios observacionales, el empleo de estos fármacos pudiera estar indicado desde etapas precoces del trasplante renal en aras de disminuir la mortalidad y prolongar la supervivencia del injerto renal. En cualquier caso, se necesitan estudios controlados aleatorizados que confirmen estos hallazgos, consideración a la que aluden los propios autores en las conclusiones de su estudio.

CONCLUSIONES de los REVISORES

La utilización de IEC/ARA II en pacientes con trasplante renal puede disminuir la mortalidad y prolongar la supervivencia del injerto renal, a través de sus acciones cardio y renoprotectoras que se centran en el bloqueo de la actividad de la angiotensina II sobre las estructuras vasculares y renales. Son necesarios ensayos controlados aleatorizados que confirmen estos hechos.