

## ¿Influye la función renal retrasada en la supervivencia del injerto y del paciente?

Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.

Análisis crítico: Ana María Fernández Rodríguez, Cristina Galeano Álvarez, Roberto Marcén Letosa

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

### ■ Delimitación del tema en estudio

Asociación entre la función renal retrasada (FRR) y la supervivencia del injerto. La FRR no se definió previamente a la aceptación de los estudios y se aceptaron las definiciones de cada autor. En el texto se cita que existen hasta catorce definiciones del problema.

### ■ Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios aleatorizados, de cohortes o de casos y controles que tuvieran datos de función renal retrasada del injerto y que cumplieran los siguientes criterios: idioma de publicación: inglés; fecha de publicación: 1966-marzo 2007; población: trasplante renal de vivo o cadáver; seguimiento superior a 6 meses; objetivo primario: supervivencia del injerto; objetivos secundarios: supervivencia del paciente, función renal y rechazo agudo.

Se excluyeron estudios con un número de pacientes inferior a 50, rechazo agudo superior al 50% o supervivencia al año inferior al 50%.

No se diferenciaron primeros trasplantes de retrasplantes.

### ■ Fuentes de datos

Medline y Embase desde 1996 hasta marzo del 2007. Ser contactó con los autores en los que los datos no fueron suficientes para elaborar las tablas de resultados.

### ■ Extracción de datos

Dos de los autores extrajeron de modo independiente los datos de los artículos. Las discrepancias se resolvieron por acuerdo o con la ayuda de un tercer autor.

### ■ Evaluación de la calidad

Se aplicaron los criterios de calidad para estudios pronósticos en revisiones sistemáticas de Hayden.

### ■ Tratamiento de los resultados

Se compararon las supervivencias de los pacientes según tuvieran FRR. La función renal se evaluó por la diferencia ponderada de la media de creatinina sérica entre los grupos.

### ■ Promoción

Beca de la *Patrick and Catherine Weldon Donaghue Medical Research Foundation*, Connecticut, EE.UU.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

De 952 citas evaluadas se seleccionaron 33 estudios (26 con supervivencia del injerto, 6 con supervivencia del paciente, 9 con función renal y 11 con rechazo agudo).

### Supervivencia del injerto

Se analizó en 21 estudios con datos válidos, en los que se encontró una diferencia del 9,1% de supervivencia a los 3,2 años a favor de los pacientes sin función renal retrasada.

El riesgo relativo de pérdida de injerto en pacientes con FRR fue de 1,41 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,27 a 1,56).

### Supervivencia del paciente

Se analizó en 12 estudios, sin encontrar asociación entre FRR y supervivencia de los pacientes. No se especificó el tiempo medio de seguimiento en los estudios analizados.

### Función renal

Se analizó en 11 estudios. Los pacientes con FRR tuvieron, en promedio, una creatinina 0,66 mg/dl más alta (IC 95%: 0,57 a 0,74) con un tiempo medio de seguimiento de 3,5 años.

### Rechazo agudo

Se analizó en 11 estudios, en los que la incidencia de rechazo es un 14% más alta en el grupo de FRR, con un riesgo relativo (RR) de 1,38 (IC 95%: 1,29 a 1,47).

### Análisis de sensibilidad

En una metarregresión solamente el tiempo de seguimiento (mayor riesgo en estudios con seguimiento más corto) y el año de publicación (mayor riesgo en los estudios publicados después de 2000) mostraron asociación con el riesgo de pérdida de injerto.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes con función renal retrasada tienen un riesgo de pérdida de injerto un 41% mayor que los que tienen función renal inmediata, y este riesgo es superior en el primer año de trasplante y en los estudios publicados después del año 2000. Los pacientes con FRR tienen, además, un 38% de riesgo de rechazo agudo. No se ha encontrado diferencia en la supervivencia de los pacientes.

## ■ COMENTARIOS

Se trata de un metanálisis que aborda una pregunta de pronóstico en el que la variable de exposición del estudio no se puede someter a reparto aleatorio y, por tanto, adolece de los problemas metodológicos inherentes a este tipo de cuestiones. Entre ellos la definición heterogénea de FRR, la calidad de los estudios y el peso específico que un estudio del registro estadounidense puede tener en los resultados globales.

Se analizaron en total 27 estudios de cohortes que incluyeron a 49.334 pacientes entre los que predominaron mayoritariamente los procedentes de Norteamérica, que suponen el 81,49% del total. Más del 95% de estos pacientes pertenecían a un amplio estudio de registro publicado por Ojo et al. en 1997, en el que se recogía el índice de rechazo agudo y la supervivencia del injerto al año y a 5 años. Este estudio supuso el 79% de los pacientes incluidos en el metanálisis y pudo condicionar de manera notable alguna de sus conclusiones.

La función renal retrasada se definió como la necesidad de diálisis postrasplante inmediato en 20 estudios, y como la ausencia de diuresis o de disminución de creatinina en el mismo periodo en otros siete estudios.

El efecto de la función renal retrasada en la supervivencia del injerto parece sólido y consistente dado que apareció tanto en el análisis global como cuando se excluyó a los pacientes del registro estadounidense, en una población mayoritariamente europea. El efecto también permaneció al incluir sólo los estudios en los que la definición de función renal retrasada fue homogénea o al analizar únicamente a pacientes sin rechazo agudo.

A pesar de su consistencia, el efecto deletéreo de la FRR en la supervivencia del injerto debe ser matizado, ya que podría ser de diferente magnitud en los donantes con criterio expandido y en los donantes de vivo, que fueron excluidos específicamente del análisis de sensibilidad.

El aumento del impacto negativo de la función renal retrasada en la supervivencia de los injertos en las publicaciones posteriores al año 2000 podría tener varias explicaciones.

La primera sería que en los últimos años, al aumentar la edad de los donantes, se ha incrementado el impacto de la FRR. Otra posible explicación vendría condicionada por el tipo de inmunosupresión utilizada en los últimos años. Por desgracia, estas hipótesis no son contrastables con los datos derivados del metanálisis porque no se ha incluido la edad de los donantes ni el tipo de inmunosupresión en la evaluación de los subgrupos. Además, podría tener una explicación metodológica, puesto que el estudio con más influencia en los resultados fue publicado en 1997.

Esta revisión sistemática presenta algunos problemas metodológicos. En el texto se hace una referencia muy superficial a los estudios utilizados en cada uno de los análisis y es difícil conocer el número de pacientes incluidos para evaluar cada una de las variables de resultados. Además, existe discrepancia en el número de estudios analizados entre los datos presentados en el diagrama de flujo y el texto. Por último, no se presentan los resultados de calidad de los estudios en el texto.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los pacientes que reciben un trasplante renal de donante cadáver y tienen una función renal retrasada presentan un riesgo de pérdida de injerto a los 3 años un 41% superior al de los receptores con función inmediata.

Este efecto aparece en las poblaciones estadounidense y europea y es independiente de la presencia de rechazo agudo.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Trasplante.

**Tema:** Función renal retrasada y supervivencia del injerto renal.

**Palabras clave:** Trasplante renal. Necrosis tubular aguda. Supervivencia de pacientes. Supervivencia del injerto.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1b.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Óxford. Disponible en: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## ■ NOTAS CLÍNICAS

### LA NECROSIS TUBULAR AGUDA EN EL POSTRASPLANTE INMEDIATO

Ana Fernández, Cristina Galeano, Roberto Marcén

La necrosis tubular aguda es un problema importante en la evolución postrasplante inmediato, periodo en el que puede condicionar diversos problemas clínicos: modificaciones en la inmunosupresión, y aumento de la estancia media, de los costes y de la incidencia de rechazo agudo. Su influencia en la supervivencia del injerto es más controvertida<sup>1</sup>.

A pesar de los avances técnicos y de inmunosupresión que se han producido en las dos últimas décadas en el campo del trasplante renal, la incidencia de necrosis tubular aguda no está disminuyendo.

En los estudios publicados en el metanálisis de Yarlagadda et al. aparece en el 32,8% en los que se publicaron antes de 1999 y en el 34,3% en los posteriores a esa fecha. En el estudio multicéntrico español sobre complicaciones quirúrgicas postrasplante, fue del 37,4% en los trasplantes que se hicieron en el año 2004. Este estudio mostró, además, que la necrosis tubular aguda se asociaba con las complicaciones de herida quirúrgica y con pérdida de injerto a corto plazo<sup>2</sup>.

En España esta elevada incidencia de necrosis tubular aguda puede estar condicionada por el aumento progresivo en la edad de los donantes, que se produce a un ritmo de 1 año anual<sup>3</sup>.

En un amplio estudio de registro realizado en EE.UU., la edad del donante y el tiempo de isquemia fría fueron dos factores importantes que condicionaron la aparición de necrosis tubular aguda<sup>4,5</sup>.

El metanálisis de Yarlagadda et al. muestra de manera clara que la necrosis tubular aguda influye en la supervivencia de los injertos en un periodo relativamente corto de seguimiento (3,2 años) y que la influencia negativa de la necrosis tubular aguda en la evolución del injerto renal está aumentando. Estas conclusiones parecen aplicables a la población española de pacientes trasplantados, pues se confirman en un subanálisis que incluye fundamentalmente a pacientes europeos, de los que casi la mitad pertenecen a estudios españoles. Cualquier esfuerzo dirigido a disminuir la incidencia de necrosis tubular aguda redundará en la mejoría de la supervivencia de los injertos a medio plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN, Poggio ED, Parukh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival. A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1039-47.
2. Pascual J, Burgos J. Evaluación de las complicaciones quirúrgicas asociadas al trasplante renal en España. Informe preliminar. Noviembre 2007.
3. ONT. Actividad de donación y trasplantes de órganos 2005. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
4. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, Schnitzler MA. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2967-74.
5. Quiroga I, McShane P, Koo DD, Gray D, Friend P, Fuggle S, Darby C. Mayor effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1689-96.