

¿Inducción con timoglobulina o con anticuerpos monoclonales frente a receptores IL2 en pacientes de alto riesgo inmunológico?

Noel C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1385-92.

Análisis crítico: **Marta Crespo Barrio, Julio Pascual Santos**
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con un año de seguimiento.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités de ética de los centros belgas y por el Comité de Protección de los Sujetos participantes en Investigación Biomédica en Francia. Todos los sujetos otorgaron su consentimiento informado por escrito. Ensayo registrado en la base de datos del Grupo Renal Cochrane (CRG020600038).

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1 con estratificación para el subgrupo de pacientes con tasas de anticuerpos (PRA) previos al trasplante superiores al 80%.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Ensayo multicéntrico en 16 centros de trasplante renal de Francia y tres de Bélgica.

■ Pacientes

- Receptores adultos (18-70 años) de trasplante renal de donante cadáver realizados entre 2001 y 2005. Criterios de inclusión: cumplir al menos uno de los siguientes:
 1. PRA previos al trasplante iguales o superiores al 30%.
 2. PRA máximos iguales o superiores al 50%.
 3. Segundo trasplante si el primero se perdió por rechazo menos de 2 años después del trasplante.
 4. Tercer o cuarto trasplante.
- Criterios de exclusión: trasplante multiorgánico, trasplante no renal previo, donante en asistolia.

■ Intervenciones

- Inmunosupresión de inducción con:
 1. Timoglobulina a dosis de 1,25 mg/kg los días 0-7 posteriores al trasplante (con ajuste de dosis por leucocitos y plaquetas).
 2. Daclizumab a dosis de 1 mg/kg los días 0, 14, 28, 42 y 56 posteriores al trasplante.
- Inmunosupresión de mantenimiento con esteroides, tacrolimus y MMF en ambos grupos.

■ Variables de resultado

- Principal: incidencia de rechazo agudo (RA) por biopsia al año.
- Secundarias:
 1. RA clínico y demostrado por biopsia.
 2. Tasa de recurrencia de RA.
 3. Tasa de RA corticorresistente.
 4. Gravedad histológica del RA (Banff 97) y tiempo hasta la aparición del primer RA.
 5. Función retrasada del injerto (definida como necesidad de diálisis la primera semana posterior al trasplante).
 6. Función renal al año medida por creatinina plasmática y filtrado glomerular estimado por MDRD4.
 7. Supervivencia del paciente e injerto renal al año.

■ Tamaño de la muestra

Cálculo del tamaño de la muestra basado en una incidencia de RA aproximada del 30%. Hipótesis de no inferioridad (con umbral del 15%) con error alfa del 5% y poder del 80%, con lo que se estimó la necesidad de seleccionar a 115 individuos por grupo.

■ Promoción

Ensayo promovido por los investigadores sin apoyo comercial.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

Fueron aleatorizados 236 pacientes, tres no fueron sometidos por prueba cruzada positiva o por razones vasculares, hubo dos pérdidas de seguimiento y cuatro exclusiones del análisis por no cumplir criterios de inclusión. Finalmente se analizaron 113 pacientes del grupo I (timoglobulina) y 114 del grupo II (daclizumab). No hubo diferencias basales relevantes entre los

grupos con respecto a variables demográficas ni clínicas (edad media 46 años, hombres 47%, PRA medio 35%, PRA pico 72%, PRA >80% en 10%, primer trasplante 28%, segundo trasplante 52%, tercer o cuarto trasplante 20%).

Variable principal	Grupo I (n = 113)	Grupo II (n = 114)
Incidencia de RA al año (por biopsia)	17/113 (15%)	31/114 (27%)
RAR (%) (IC 95%)	12,1 (1,7 a 22,6)	
RR (IC 95%)	0,55 (0,33 a 0,94)	
NNT (IC 95%)	9 (5 a 61)	

Variables secundarias

Tasa de recurrencia de RA: mayor recurrencia con daclizumab (no significativa).

Tasa de RA corticorresistente: mayor con daclizumab (14,9 frente al 2,7%; $p = 0,002$).

Gravedad histológica del RA: RA más intensos con daclizumab (no significativa).

Tiempo hasta aparición del primer RA: RA significativamente más precoz con daclizumab (13 frente a 35 días; $p = 0,007$).

Función retrasada del injerto: más frecuente con daclizumab (44,6 frente al 31,5%; $p = 0,04$).

Función renal al año medida por creatinina plasmática y FGe por MDRD4: similares con creatinina media (DE) 1,7 mg/dl (1,2 frente a 1,5 (0,6) y FGe = 49,3 ml/min/1,73 m² (17,9) frente a 50,9 (17,2).

Supervivencia de paciente: semejante en ambos grupos (grupo I, 95,6% y grupo II, 96,5%).

Supervivencia del injerto renal al año: semejante en ambos grupos (grupo I, 86% y grupo II, 83,3%).

En todas las variables secundarias relacionadas con el período precoz posterior al trasplante renal, la timoglobulina ofrece ventajas respecto al daclizumab, pero no al año.

Efectos secundarios

Los pacientes con timoglobulina presentaron cifras de leucocitos y linfocitos inferiores a lo largo del primer año, así como de plaquetas la primera semana. En este grupo, se detectaron más infecciones bacterianas por paciente, si bien un número similar de pacientes en ambos grupos presentó alguna infección bacteriana durante el seguimiento. No se evidenció diferencia significativa en infecciones por citomegalovirus (CMV) (18,6 frente al 10,5%).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes de alto riesgo inmunológico, timoglobulina es superior a daclizumab en la prevención del RA, pero esto no se traduce en una mejor supervivencia del paciente o del injerto al año del trasplante.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se compara por primera vez la eficacia de los anticuerpos policlonales antilinfocitarios deplectivos (timoglobulina) frente a los anticuerpos monoclonales no deplectivos frente al receptor de la IL2 (daclizumab) en pacientes de alto riesgo inmunológico, que suelen ser excluidos de los ensayos clínicos. Los criterios de selección son adecuados, incluyendo además una estratificación para evitar desequilibrios en cuanto al reparto de los pacientes de muy alto riesgo inmunológico.

Pequeños ensayos clínicos previos han comparado estos agentes en diversas poblaciones sometidas a trasplantes (no claramente de alto riesgo inmunológico), sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la eficacia¹. El estudio similar más reciente, sin embargo, incluyó receptores con riesgo de presentar una función retrasada del injerto o un RA (sin perfil de riesgo inmunológico bien definido) aleatorizados para recibir basiliximab o timoglobulina, y sus resultados demostraron una menor tasa de rechazo agudo y una menor gravedad en los pacientes que recibieron timoglobulina, sin diferencias en supervivencia².

El presente ensayo aplica el empleo de una metodología propia de ensayo clínico, lo que garantiza conclusiones sólidas sobre la variable primaria, pero no tanto en las referidas a variables secundarias o seguridad. Los resultados de eficacia a corto plazo en prevención de rechazo agudo, recurrencia, corticorresistencia o gravedad favorecen a timoglobulina. El subanálisis de supervivencia del injerto entre pacientes sin rechazo frente a los que presentaron un rechazo muestra ventajas para los

primeros (87,2 frente al 75%) y resalta la importancia de prevenir la aparición de RA posterior al trasplante. Sin embargo, la falta de traducción en una mejor supervivencia en el grupo tratado con timoglobulina puede deberse a falta de potencia del ensayo, ya que ésta era una variable secundaria y el cálculo del tamaño de la muestra se realizó sobre incidencia de RA.

El ensayo tampoco detecta diferencias entre ambos tratamientos inmunosupresores en la aparición de tumores (linfomas y otros), aunque esto puede deberse al limitado tiempo de seguimiento de los pacientes.

El hecho de que el comparador (daclizumab) haya sido retirado del mercado supone un cierto inconveniente respecto a su aplicación clínica. Es posible presumir que los resultados puedan extrapolarse al empleo de basiliximab, agente similar, pero deberían reproducirse los mismos resultados con él. Sólo dos estudios han comparado directamente la eficacia y la seguridad de basiliximab y daclizumab, sin encontrar diferencias relevantes¹, pero referidos a un escaso número de pacientes. Ambos fármacos tienen efectos similares, si bien Noel et al. eligieron daclizumab frente a basiliximab porque el mayor número de dosis de aquél podría suponer un bloqueo más duradero de los receptores de IL2 y, por tanto, un efecto inmunosupresor más prolongado.

En conclusión, parecen existir suficientes evidencias como para que las guías americanas de buena práctica clínica en trasplante renal recomienden inducción con anticuerpos antilinfocitarios deplectivos en receptores de trasplante renal de alto riesgo inmunológico, como concluye el estudio que nos ocupa³.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Webster AC, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2004;77:166-76.
2. Brennan DC, et al. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967-77.
3. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S3.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Puede recomendarse el empleo de timoglobulina frente a daclizumab en pacientes de alto riesgo inmunológico en trasplante renal, si bien son necesarios estudios más amplios diseñados para evaluar el impacto en la supervivencia de paciente e injerto, así como la influencia de estos tratamientos en la función renal a medio y largo plazo.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Trasplante.

Subtema: Prevención de rechazo agudo en pacientes de riesgo inmunológico.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Ensayo clínico doble ciego. Rechazo agudo. Riesgo inmunológico. Retrasplante. Sensibilización. Inmunosupresión de inducción. Anticuerpos en trasplante renal. Timoglobulina. Daclizumab. Eficacia. Seguridad.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).