

¿Es seguro y presenta beneficios el tratamiento inmunosupresor postrasplante renal en el que se evitan o suspenden los esteroides?

Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89:1-14.

Análisis crítico: **Julio Pascual, Marta Crespo**

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10712

■ Delimitación del tema en estudio

La revisión sistemática analiza la pregunta definida desde un enfoque muy global, incluyendo en sus análisis estudios del más diverso diseño, mezclando: 1) ensayos clínicos aleatorizados con algunos no aleatorizados; 2) estudios de hace 30 años con estudios muy recientes, con condiciones concomitantes y época de trasplante dispar; 3) ensayos con las más diversas pautas inmunosupresoras, y 4) estudios de la más diversa evolución y tiempo de seguimiento. Los autores intentan solventar todo esto planificando análisis de subgrupos, pero no quedan suficientemente especificados los resultados de este intento. Siempre comparan la pauta de ahorro de esteroides con la de mantenimiento, y las variables de resultado analizadas son adecuadas.

■ Criterios de selección de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados sin seleccionar por su calidad, e incluyendo algunos «pseudo-aleatorizados», en los que no es posible confirmar la asignación aleatoria de los tratamientos.

La intervención analizada en todos los casos es el tratamiento con esteroides convencionales indefinidos frente a pautas sin esteroides o con los esteroides suspendidos en cualquier momento postrasplante.

Los estudios incluidos se clasificaron de acuerdo con el momento de suspensión de los esteroides en cuatro subgrupos:

1. Sin esteroides (salvo tratamiento antirrechazo).
2. Inducción: esteroides durante 7 días o menos.
3. Suspensión precoz: entre 8 días y un año de esteroides.
4. Suspensión tardía: después del primer año.

La población incluye pacientes adultos sometidos a trasplantes renales, sin trasplante de otro órgano.

La variable de resultado principal es la incidencia de rechazo agudo, mezclando los episodios comunicados probados por biopsia como los no probados por biopsia.

Las variables de resultado secundarias son: supervivencia de paciente e injerto (incluyendo muerte o censurando muerte), función renal del injerto (medida como creatinina sérica o aclaramiento de creatinina), efectos cardiovasculares (riesgo de hipertensión arterial, diabetes mellitus *de novo*, hipercolesterolemia, trigliceridemia), riesgo de infección, neoplasia maligna, leucopenia y cataratas.

No se excluyeron estudios por deficiencias en su metodología o calidad ni por idioma de publicación. Sólo un 44% comunican análisis por intención de tratar y un 38% el método de aleatorización.

■ Fuentes de datos

Las bases bibliográficas consultadas fueron *OVID MEDLINE*, *OVID EMBASE*, *Cochrane Central Registry* y *Transplant Library*. Se identificaron otros 13 estudios a partir de los registros de ensayos, y sus autores fueron contactados para conocer la situación. También se contactó con autores de estudios sólo accesibles en forma de *abstract*. No se concreta en ningún caso qué estudios fueron y el resultado de esa búsqueda de datos no publicados. No se realizó búsqueda manual ni en listados bibliográficos.

■ Extracción de datos

Tras la búsqueda electrónica inicial, y descartadas las duplicaciones, se analizaron por completo 497 artículos. Finalmente se incluyeron 119 publicaciones de 34 estudios, y toda esa selección y la extracción posterior de datos los realizó el primer autor de la revisión. Se señala que el segundo autor realizó el «control de calidad de los datos extraídos» y se resolvieron discrepancias mediante discusión.

■ Evaluación de la calidad

Se realizó con tres parámetros: 1) el score de Jadad; 2) si se aportó o no el método de aleatorización, y 3) si se aportó o no análisis por intención de tratar.

■ Tratamiento de los resultados

Se muestran los resultados de los estudios individuales en la variable principal de resultado y dos secundarias (creatinina sérica y aclaramiento de creatinina). Se realizó la síntesis de resultados y metanálisis mediante paquete estadístico meta y rmeta, con lenguaje de análisis estadístico R. Los parámetros habituales son riesgo relativo (RR) en variables dicotómicas (>1 favorece a la pauta de ahorro de esteroides) y diferencia ponderada de medias (WMD) para variables continuas, en ambos casos con los intervalos de confianza al 95%. Los resultados de los estudios individuales

muestran índices muy variables de homogeneidad, con algunos parámetros francamente heterogéneos. Parece que se comunican adecuadamente en el texto. En muchos estudios individuales, y especialmente en variables continuas, no se consiguieron las desviaciones estándar, y los autores de la revisión aplicaron la calculada en ensayos similares.

■ Promoción

Estudio realizado en el *Centre for Evidence in Transplantation*, Universidad de Londres, Reino Unido, sin financiación o apoyo logístico de empresas farmacéuticas.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 119 publicaciones de 34 ensayos clínicos, con un total de 5.637 pacientes, 2.372 en los grupos de ahorro de esteroides y 2.253 controles con esteroides convencionales. Las variables con resultados de RR >1 o WMD >1 traducen un aumento en el RR o la WMD en las pautas con ahorro de esteroides. Si RR <1 o WMD <1, la variable se asoció con más riesgo o diferencia en las pautas con esteroides convencionales (tabla).

Tabla 1.

Todos	Sin esteroides	Inducción	Suspensión precoz	Suspensión tardía
34 estudios	3 estudios	12 estudios	13 estudios	6 estudios
Rechazo agudo (RR, 29 estudios con eventos)				
1,56 (1,31-1,87)	1,52 (1,03-2,23)	1,57 (1,33-1,85)	1,82 (1,15-2,89)	1,23 (0,43-3,54)

Supervivencia del paciente (RR, 23 estudios con eventos): 0,82 (0,61-1,11)

Supervivencia del injerto incluyendo muerte (RR, 22 estudios): 0,99 (0,80-1,22), p = 0,93

Supervivencia del injerto excluyendo muerte (RR, 20 estudios): 1,19 (0,92-1,54), p = 0,19

Creatinina sérica (WMD, 25 estudios): 4,24 $\mu\text{mol/l}$ (2,08-6,40), p = 0,0001

Aclaramiento de creatinina (WMD, 15 estudios): -3,06 ml/min (-4,66,-1,45), p = 0,0002

Hipertensión arterial (RR 15 estudios): 0,90 (0,85-0,94), p <0,0001

Diabetes mellitus de novo (RR 16 estudios): 0,64 (0,50-0,83), p = 0,006

Hipercolesterolemia (RR 13 estudios): 0,76 (0,67-0,87), p <0,0001

Colesterol sérico (WMD, 18 estudios): -0,39 mmol/l (-0,59, -0,19), p <0,0001

Triglicéridos séricos (WMD, 12 estudios): -0,17 mmol/l (-0,39, -0,05), p = 0,14

Infecciones (RR 13 estudios): 0,90 (0,79-1,03), p = 0,13

Infección CMV (RR 11 estudios): 1,00 (0,81-1,24), p = 0,97

Neoplasia maligna (RR 11 estudios): 0,93 (0,64-1,34), p = 0,69

Leucopenia (RR 9 estudios): 1,66 (1,42-1,93), p <0,0001

Cataratas (RR 6 estudios): 0,54 (0,22-1,34), p = 0,18

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

A pesar de que se observa un aumento del riesgo de rechazo agudo con protocolos de suspensión de esteroides en trasplante renal, solamente se detecta un leve efecto en la función del injerto, sin impacto medible en supervivencia de paciente o injerto. Existen beneficios significativos en el perfil de riesgo cardiovascular después de la suspensión de esteroides. Este tipo de protocolos están justificados con las pautas actuales de inmunosupresión en pacientes de bajo riesgo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La presente revisión sistemática de pautas de ahorro de esteroides en trasplante renal contiene estudios que no disponen de suficientes datos publicados para incluirse con fiabilidad (referencias 108, 149), mezclan todo tipo de diseños, con pautas muy diferentes de inmunosupresión concomitante y abarcando un período de tiempo excesivo (entre 1983 y 2008) durante el que multitud de factores de confusión podrían estar alterando resultados relevantes. De hecho, la variable de resultado principal, *rechazo agudo*, está caracterizada por una elevada heterogeneidad ($I^2 = 54,7$). El factor que parece más llamativo es la muy diversa inmunosupresión acompañante. No parece comparable el riesgo de rechazo agudo tras suspensión de esteroides que se produce con una pauta de monoterapia con ciclosporina que con la combinación tacrolimus-MMF, por ejemplo. De hecho, cuando tacrolimus no estaba disponible y el MMF aún no estaba extendido, la suspensión de esteroides se demostró que aumentaba seriamente la pérdida del injerto. Los autores comentan que su análisis por subgrupos no modificó los resultados, sin mostrar éstos, lo que bien podría deberse a pérdida de poder estadístico tras estratificar los grupos. Más aún, sus resultados sugieren que la suspensión posterior al primer año no aumenta el rechazo agudo, pero es necesario observar el mínimo número de pacientes y la baja calidad de los estudios incluidos en ese subgrupo. Resulta llamativa la conclusión final, en la que justifican la suspensión de esteroides en la población de bajo riesgo en tratamiento con «regímenes inmunosupresores modernos», cuando no detectan ninguna diferencia sea cual sea el régimen inmunosupresor. Nosotros coincidimos con esta conclusión, pero porque sí hemos detectado diferencias entre las pautas utilizadas en los años ochenta y noventa, y las actuales en nuestra revisión sistemática en el contexto de la Colaboración Cochrane¹. La evidencia de revisiones sistemáticas previas sugería la necesidad de excluir los antiguos protocolos basados en ciclosporina en monoterapia o asociada a azatioprina². Diversos estudios incluidos por Knight y Morris fueron excluidos en nuestra revisión por datos insuficientes o incluso duplicados. Nuestro análisis permitió concluir que el aumento de rechazo agudo probado por biopsia se observaba sólo si el anticalcineurínico utilizado era ciclosporina, no si se utilizaba tacrolimus. Aunque con este último sólo se dispone de un ensayo clínico, su potencia es suficiente para establecer la diferencia³.

Para el metanálisis de los efectos sobre la función renal, estos autores analizan el impacto sobre la creatinina sérica, realizando para todos los ensayos individuales la conversión a unidades del sistema internacional. De este modo, una mínima diferencia de 4,24 $\mu\text{mol/l}$ (2,08-6,40) resulta ser estadísticamente muy significativa ($p = 0,0001$) cuando clínicamente es del todo irrelevante (4,24 $\mu\text{mol/l}$ equivalen a 0,048 mg/dl). La diferencia en aclaramiento de creatinina de -3,06 ml/min (-4,66 a -1,45) podría tener una cierta significación clínica, si bien en todo caso menor de la que refleja la significación estadística ($p = 0,0002$).

Coincidimos con Knight y Morris en la observación de diversos beneficios en el perfil cardiovascular de los protocolos de suspensión precoz y tardía de esteroides, aunque de nuevo en su análisis no diferencian estos efectos según los diversos momentos de suspensión ni según la inmunosupresión acompañante. El efecto beneficioso en hipercolesterolemia, que en su revisión se extiende a todo tipo de pauta, en nuestra revisión se limita a la suspensión de esteroides entre los meses 3 y 6, no cuando se evitan desde los primeros días. Los beneficios en incidencia de diabetes *de novo*, en nuestra revisión se limitan a pautas con ciclosporina, no con tacrolimus, quizá por el efecto diabetógeno de éste.

Además de lo referido, la revisión sistemática de Knight y Morris tiene diversas limitaciones:

1. No se incluyó población de receptores de elevado riesgo inmunológico y con donantes en asistolia, por lo que los resultados no son extrapolables a estas poblaciones.
2. No se justifica la excesiva heterogeneidad de estudios en diversas variables de resultado.
3. La ausencia de desviación estándar en muchos estudios se solventa extrapolando una desviación similar a las referidas en literatura similar, lo que parece metodológicamente, al menos cuestionable.
4. No se incluyen estudios con inhibidores de mTOR, ni en edad pediátrica ni con suficientes pacientes diabéticos, por lo que se desconoce la eficacia y seguridad de suspensión de esteroides en estas poblaciones.
5. A pesar de que algunos estudios extienden el seguimiento, lo habitual es limitarlo a un año, con lo que la mayoría de ellos no permiten detectar impacto en la supervivencia a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD005632. DOI: 10.1002/14651858.CD005632.pub2.
2. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2000;11:1910-7.
3. Pascual J, VanHooff JP, Salmela K, et al. Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. Transplantation 2006;82:55-61.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La presente revisión sistemática, a pesar de sus limitaciones metodológicas, permite confirmar lo que se ha constatado repetidamente desde 2004, la eficacia y seguridad de la suspensión de esteroides durante el primer año postrasplante renal en pacientes de bajo riesgo inmunológico, junto con beneficios cardiovasculares. La heterogeneidad de los estudios no permite extender esta conclusión de modo indiscriminado, y la adecuada selección del paciente sigue siendo relevante.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal.

Tema: Suspensión de esteroides.

Palabras clave: Rechazo agudo. Supervivencia de paciente o injerto. Riesgo cardiovascular.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>).