

Tratamiento inmunosupresor inicial en trasplante renal

J. Pascual

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

En pocas áreas de la nefrología se hace necesaria la aplicación de criterios de actuación basados en la mejor evidencia disponible como en la terapia de inducción inmunosupresora y su mantenimiento en trasplante renal (TR). En los últimos tres años se ha producido una proliferación de nuevas pautas y nuevas actitudes terapéuticas en un área de nuestra actividad muy estable durante los diez años anteriores, década en la que el tratamiento basado en ciclosporina-A (CsA) y esteroides con o sin la adición de azatioprina como tercer fármaco parecía poco cuestionable. Respecto a los resultados obtenidos con terapia convencional con azatioprina, la CsA disminuyó la incidencia de rechazo agudo y aumentó la supervivencia del injerto renal en un 15% aproximadamente durante el primer año, si bien el ritmo de pérdida posterior no se modificó. La toxicidad crónica de la CsA resulta probablemente un factor decisivo en sus resultados discretos a largo plazo. Ello ha justificado sin duda los importantes esfuerzos invertidos en el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas pautas.

Afortunadamente, buena parte de estos nuevos fármacos y pautas de inmunosupresión se están desarrollando en el marco de la *buena práctica clínica* y de los ensayos clínicos prospectivos, controlados y en fases sucesivas¹. Ello permite analizar con rigor los resultados obtenidos, y dota de suficientes garantías las modificaciones que con prudencia podamos ir introduciendo en nuestra actuación clínica, en materia tan sensible como la de la terapia inmunosupresora en TR. Quizá el siguiente paso de calidad cualitativo sería que los ensayos clínicos en fase III y posteriores no fueran necesariamente diseñados, planificados, monitorizados, evaluados e incluso publicados por las propias empresas farmacéuticas, con el sesgo inevitable que ello supone. Los ensayos clínicos cuádruple ciego, en los que no sólo el sujeto del ensayo y el investigador desconocen los tratamientos y su asignación, sino también el monitor los desconoce y al análisis final de resultados se realiza sin desvelar los códigos de los tratamientos estudiados, constituyen una aspiración irrenunciable en el futuro.

No es nuestra intención revisar la situación de todos los fármacos o pautas en desarrollo, los posibles beneficios de fármacos en fase de ensayo clínico, ni profundizar en las perspectivas que se abren para los próximos años en cuanto a inmunosupresión específica o tolerancia inmunológica. Nuestro objetivo en el presente análisis es reflejar desapasionadamente cuál es la mejor evidencia disponible acerca del manejo de la inmunosupresión farmacológica en inducción y mantenimiento en el enfermo con TR, a la luz de la literatura de calidad de la que disponemos.

Para ello trataremos de responder a 4 interrogantes:

1. ¿ES NECESARIA LA INDUCCION CON ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS?

Este viejo debate habitualmente ha enfrentado a las comunidades de médicos dedicados al TR en Europa y América. No exageramos si de entrada respondemos que no resulta evidente que la inducción con anticuerpos poli o monoclonales sea necesaria o realmente beneficiosa. Ni disponemos de ensayos clínicos de suficiente calidad o entidad para aclarar estas dudas ni seguramente los tendremos nunca. Menos aún se sabe cuál de los agentes disponibles es superior al resto. Por tanto, resulta inevitable acudir a ensayos de menor importancia para tratar de extraer conclusiones. Szczech y cols. han analizado recientemente de modo sistemático el efecto de la inducción con agentes antilinfocíticos en la supervivencia del injerto renal². En primer lugar, resulta llamativo que de 247 estudios que analizan el efecto de estos agentes en TR, sólo 7 muestran suficiente calidad metodológica como para ser incluidos en el meta-análisis: 3 investigan los efectos de OKT3³⁻⁵ y 4 los de las globulinas antilinfocíticas⁶⁻⁹. Aunque ninguno de los estudios por separado muestra una mejor supervivencia del injerto a los dos años con la inducción, el meta-análisis de los 7 sí la sugiere (86% con inducción vs 80% sin inducción, $p = 0,03$). Antes de este meta-análisis, solamente Opelz,

con su estudio de cohorte retrospectivo, había sugerido una mejor supervivencia con inducción con OKT3 (un 3,9%) a los tres años¹⁰. A pesar de esta significación estadística, resulta discutible que ello constituya una evidencia. Por ejemplo, las dosis utilizadas de OKT3 en los 3 ensayos analizados son muy diferentes: desde los 5 mg/día 4 días del estudio español de monoterapia⁵ hasta los 5-10 mg/día 14 días del grupo de Abramowicz³. En otro capítulo de esta monografía se analizan las limitaciones de los meta-análisis. Simplemente el sesgo de publicar sólo los ensayos que demuestren beneficio y no los de resultados negativos podría poner en tela de juicio el valor de estas conclusiones.

Poco convencidos de la necesidad indiscriminada, la mayoría de los grupos de TR, sobre todo en Europa, han limitado este tratamiento a colectivos de enfermos denominados de *alto riesgo* por uno u otro motivo. Ninguno de estos grupos ha sustentado su actuación sobre resultados controlados indiscutibles, sino sobre meras suposiciones y el sentido común. Las poblaciones en las que más se ha generalizado esta práctica han sido los receptores *sensibilizados*¹⁰, los de edad *pediátrica*^{10,11}, los de raza *negra*¹⁰, los que reciben injertos con isquemia fría *prolongada*¹² o los que presentan función *retardada*¹³. Los resultados no controlados de tales pautas en estos subgrupos escogidos de enfermos han sido lo suficientemente buenos como para que se haga muy difícil el diseño de ensayos clínicos de la suficiente entidad con grupos control sin inducción. Sin embargo, estos ensayos están sin duda justificados en los subgrupos más controvertidos como los de edad pediátrica, función retardada o isquemia fría prolongada, en los que la evidencia de la necesidad de la inducción es menos consistente. Resultan de difícil desarrollo en los enfermos altamente sensibilizados.

Una característica fundamental de los agentes antilinfocitarios utilizados hasta ahora en inducción es su inespecificidad de acción, que los hace inductores a su vez de infecciones graves y toxicidad importante. Recientemente se han desarrollado para su utilización clínica anticuerpos frente a la cadena alfa del receptor de la interleukina-2 (anti-IL-2R), uno de los primeros pasos en la consecución de una inmunosupresión más específica. Disponemos de los resultados de cuatro ensayos clínicos internacionales, multicéntricos, randomizados, doble-ciego, controlados con placebo en los que a una pauta basada en CsA neoral y esteroides (con azatioprina en uno de ellos) se añadían dosis de estos anticuerpos anti-IL-2R de inducción. Dos de ellos son los ensayos con el anticuerpo quimérico *basiliximab* realizados en Europa/Canadá —publicado ya a finales de

1997—¹⁴ y USA¹⁵, y los otros dos los realizados con el anticuerpo humanizado *daclizumab*^{16,17}. Se trata de ensayos clínicos de alta calidad, que incluyeron en total más de 1.200 enfermos, y con resultados globalmente similares: reducción significativa de la frecuencia y severidad del rechazo agudo en los primeros 6 meses sin efectos secundarios diferentes de los observados con placebo. Análisis combinados destacan una excelente supervivencia del enfermo y del injerto al año del tratamiento^{18,19}, si bien los resultados preliminares a dos años del ensayo europeo con basiliximab no establecen diferencias de supervivencia frente al placebo²⁰.

Parece evidente que la utilización de estos nuevos inhibidores selectivos de la célula T activada constituyen una nueva aproximación en la prevención del rechazo agudo. Dado que la eficacia parece similar en cuanto a reducción de rechazo agudo y supervivencia que la obtenida con otros fármacos de reciente desarrollo, el efecto beneficioso de mayor entidad es la obtención de estos buenos resultados con una práctica ausencia de efectos adversos. Podría decirse que es la primera vez que se obtiene mayor eficacia sin un aumento de infecciones, toxicidad o efectos secundarios. Este perfil de eficacia y seguridad deberá confirmarse a más largo plazo.

2. ¿CICLOSPORINA O TACROLIMUS?

Esta pregunta se responderá con mayor facilidad cuando dispongamos de los resultados de los ensayos clínicos en marcha en todo el mundo de comparación entre pautas con CsA neoral y pautas con tacrolimus. En 1997 se publicaron los resultados de dos importantes ensayos controlados que comparaban CsA con tacrolimus en inmunosupresión de base en TR, en USA²¹ y Europa²². No se detectaron diferencias importantes de supervivencia del enfermo ni del riñón, si bien la incidencia de rechazo agudo y su severidad fueron superiores con CsA en ambos ensayos. Esta comparación, aunque muy ilustrativa en cuanto a funcionamiento de tacrolimus en amplios grupos de receptores de TR, ha perdido vigencia con el desarrollo de la formulación de CsA en microemulsión, de perfil farmacocinético más favorable y aparentemente más eficaz.

Todos los ensayos comparativos entre pautas más clásicas y nuevos fármacos se están diseñando con el punto final de la incidencia de rechazo agudo en los primeros meses, dado que demostrar una supervivencia de enfermo o injerto superior con una pauta nueva resulta a corto plazo prácticamente imposible con el nivel de eficacia que la CsA ha alcanzado.

Se asume por tanto que la reducción de la incidencia de rechazo agudo global tiene la suficiente potencia y significado clínico como para obligarnos a variar nuestras pautas habituales de inmunosupresión. Se confía quizá en exceso en que la reducción de un 15-20% en la incidencia de rechazo agudo tenga una repercusión muy significativa en la supervivencia a largo plazo, cuestión indudablemente no demostrada.

Mientras llegan evidencias de mayor envergadura, parece razonable continuar confiando de modo general en la CsA como inmunosupresión basal. Sin embargo, resulta indudable la potencialidad de tacrolimus como sustituto de la misma en base a:

1) la obtención de resultados similares en supervivencia a corto plazo pero con menos rechazo agudo severo y corticorresistente y

2) ciertas premisas, buena parte de las cuales se encuentran en la actualidad en plena fase de ensayo clínico: a) a dosis más moderadas que las inicialmente utilizadas, el perfil de nefrotoxicidad, neurotoxicidad y diabetogénesis observado con tacrolimus en los ensayos publicados parece ser menos relevante; b) toxicidad de importancia pocas veces reconocida como el hirsutismo, las alteraciones estéticas del rostro o la hipertrofia gingival prácticamente son inexistentes; c) la dislipemia parece de menor importancia; d) tacrolimus tiene utilidad en el tratamiento del rechazo agudo tanto leve como grave, con lo que un simple aumento de dosis podría evitar tratamientos esteroideos o antilinfocitarios de elevado costo y morbilidad; en esta situación la CsA no aporta nada de interés y e) las posibilidades de reducción y retirada de esteroides serían más favorables con tacrolimus a medio y largo plazo.

Por el momento, ninguna de estas suposiciones está avalada por los resultados de ensayos controlados adecuadamente, por lo que no deberían utilizarse como argumento determinante para abandonar la CsA en favor del tacrolimus de modo rutinario.

3. ¿DEBEMOS UTILIZAR MICOFENOLATO MOFETIL EN INDUCCION INICIAL EN TRASPLANTE RENAL?

El valor del micofenolato mofetil asociado a CsA en inmunosupresión de inicio en TR, como profilaxis de rechazo agudo, se ha ensayado en tres grandes grupos de enfermos, en análisis comparativos con pautas clásicas con CsA y azatioprina^{23,24} o CsA y placebo²⁵. Los tres ensayos son multicéntricos, randomizados, doble-ciego y de elevada calidad metodológica. Los resultados demuestran de modo con-

sistente que la asociación de CsA con micofenolato mofetil es significativamente más eficaz que la asociación de CsA y azatioprina o placebo en la prevención del rechazo agudo del injerto renal: de un porcentaje del 35% al 46% con azatioprina o placebo a un llamativo 17%-20% con micofenolato a dosis de 2 g/día o incluso 14%-17% con 3 g/día. Los tres ensayos coinciden en la reducción significativa de lo que sus autores denominan *fallos de tratamiento* (porcentaje de enfermos con rechazo agudo, fallecidos, con pérdida del injerto o ausencia de respuesta por cualquier motivo): de un 48%-56% con azatioprina o placebo a un 30%-38% con micofenolato a dosis de 2 g/día o a un 31%-39% con dosis de 3 g/día. De gran interés resulta también la importante reducción en la aparición de rechazos agudos con necesidad de tratamiento antilinfocitario. El perfil de seguridad y toxicidad ha sido extensamente evaluado y para resumir, podríamos decir que es poco asumible a dosis de 3 g/día pero cercano al de la azatioprina a dosis de 2 g/día²⁶, por lo que ésta última dosis es la que se aconseja habitualmente.

Uno de los aspectos de mayor interés en términos de validez metodológica y de consistencia, es que los resultados de los tres grandes ensayos antedichos son muy similares en cuanto a eficacia, seguridad y uniformidad en el patrón de puntos finales, aspectos raramente conseguidos en el pasado con otros fármacos y pautas, tanto en inmunosupresión en TR como en otras muchas áreas de la terapéutica. Los clínicos que cuestionan la necesidad del micofenolato en inmunosupresión de inicio en TR a la luz de estos resultados, se basan en que la reducción de la incidencia de rechazo agudo que no se acompaña de mejoría demostrada de supervivencia del injerto tiene un valor relativo, y que no compensaría el aumento de costo y toxicidad para el enfermo. Lamentablemente, ninguno de los estudios tiene potencia estadística suficiente para vislumbrar diferencias significativas de supervivencia renal a largo plazo, ni se han diseñado con este fin. Los muchos partidarios de su utilización, confían en que el micofenolato resulte incluso en una reducción del coste real, que puede llegar al 38% en los primeros seis meses postrasplante, al tener en cuenta la rebaja en tratamientos antirrechazo, nefrectomías y sesiones de diálisis, con menos estancias hospitalarias y menos coste por día de hospitalización²⁷. La evaluación de coste-beneficio comentada, llevada a cabo por un comité de expertos independientes, se deriva de modo secundario de los tres ensayos multicéntricos, pero no responde a un diseño prospectivo, que sin duda sería de agradecer.

4. ¿COMO ASUMIR LA APARICION DE MULTIPLES NUEVOS FARMACOS Y PAUTAS EN UN PROTOCOLO DE ACTUACION SENSATO Y BASADO EN LA MEJOR EVIDENCIA DISPONIBLE?

Durante los próximos años, quizá mientras estos párrafos ultiman su desarrollo editorial, nuevos y potentes agentes inmunosupresores aparecerán en el mercado farmacéutico y estarán a nuestra disposición para utilizarlos en el enfermo con insuficiencia renal sometido al implante de un riñón de un donante cadáver cada vez de peor calidad objetiva. Al inicio de esta reflexión destacábamos la idea de que en pocas áreas como en ésta hay que ser tan cauto a la hora de permitir cambios bruscos en nuestras actitudes. Intencionadamente, en este capítulo no han aparecido multitud de sofisticados fármacos de cuya existencia tenemos noticia incesante a través de cientos de estudios experimentales y pre-clínicos que carecen por el momento de un lugar razonable en nuestro arsenal terapéutico y compiten por lograrlo, ya casi al nivel de competitividad en el que se encuentran ya hace bastantes años otras familias como las de los antibióticos o los antihipertensivos. El más cercano es sirolimus cuyo perfil de eficacia y seguridad comienza a explorarse en ensayos controlados^{28,29}. Otros son leflunomide, mizoribina, brequinar, deoxispergualina, SDZ-RAD, T5C-1269, AG-490, SKF-105685, CTLA-4lg, FTY720, péptidos derivados de HLA, anticuerpos anti-CD4, anticuerpos anti-CD2 MEDI507, anticuerpos anti-CD3 humanizados HUM-291, anticuerpos anti-CD11a, anticuerpos anti-CD45, anticuerpos anti-CD7, anticuerpos anti-LFA1, oligonucleótidos antisentido anti-ICAM-1 o c-Raf, y se me olvidan muchos otros. Algunos de ellos han alcanzado ya la aplicación en ensayos clínicos preliminares, y por tanto deben ser conocidos por el clínico implicado en TR y valorados objetivamente en el contexto de la lectura crítica y sosegada de sus resultados. Debemos exigir que todos los ensayos clínicos que se lleven a cabo finalmente se publiquen en la literatura de calidad sean cuales sean los resultados, y que su publicación sea lo más completa posible. Los editores de revistas de elevado impacto deberían desarrollar la posibilidad de la publicación en papel de modo resumido y la publicación extensa, completa de todos los detalles del ensayo, en edición electrónica para el lector interesado en lectura crítica sistemática.

Intencionadamente también, hemos hablado poco de *perspectivas* para los próximos años, de *innovaciones* que pueden preverse, de «nuevas eras» en inmunosupresión en TR. La CsA también constituyó una «nueva era» y finalmente se transmite en in-

contables contextos que los nuevos fármacos y agentes biológicos se desarrollan ahora porque la CsA tiene enormes limitaciones y el ritmo de pérdida renal a largo plazo no se ha modificado sensiblemente en 20 años. Sin aceptar globalmente el profundo escepticismo de algunas voces, por otro lado bien sensatas³⁰, no estaría de más preconizar una nota de prudencia, de vuelta a la cabecera del enfermo, de preocupación por la rehabilitación real que estamos consiguiendo con el TR y de prescripción terapéutica en TR basada en el hecho probado.

BIBLIOGRAFIA

1. The Trial Investigator's Good Clinical Practice Handbook: a practical guide to ICH requirements. Brookwood Medical Publications, Surrey, 1997.
2. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI: Effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 1771-1777, 1997.
3. Abramowicz D, Goldman M, De Pauw L, Vanherweghem JL, Kinnaert P, Vereerstraeten P: The long-term effects of prophylactic OKT3 monoclonal antibody in cadaver kidney transplantation: a single-center, prospective, randomized study. *Transplantation* 54: 433-437, 1992.
4. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP y cols.: A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 55: 44-50, 1993.
5. Spanich Monotherapy Study Group: Cyclosporine monotherapy versus OKT3 and cyclosporine as induction therapy in older renal transplant patients: a multicenter randomized study. *Transplant Proc* 26: 2522-2524, 1994.
6. Michael J, Francos GC, Burke JF y cols.: A comparison of the effects of cyclosporine versus antilymphocyte globulin on delayed graft function in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation* 46: 805-808, 1989.
7. Belitsky AS, MacDonald AS, Cohen AD y cols.: Comparison of antilymphocyte globulin and continuous i.v. cyclosporine A as induction immunosuppression for cadaver kidney transplants: a prospective randomized study. *Transplant Proc* 23: 999-1000, 1991.
8. Banhegyi C, Rockenschaub S, Muhlbacher F y cols.: Preliminary results of a prospective randomized clinical trial comparing cyclosporin A to antithymocyte globulin immunosuppressive induction therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc* 23: 2207-2208, 1991.
9. Slakey DP, Johnson CP, Callaluce RD y cols.: A prospective randomized comparison of quadruple versus triple therapy for first cadaver transplants with immediate function. *Transplantation* 56: 827-831, 1993.
10. Opelz G: Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. *Transplantation* 60: 1220-1224, 1995.
11. Kohaut EC, Tejani A: The 1994 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 10: 422-434, 1996.
12. Abramowicz D, Norman DJ, Vereerstraeten P: OKT3 prophylaxis in renal grafts with prolonged ischemia times: associated with improvement in long-term survival. *Kidney Int* 49: 768-772, 1996.
13. Benvenisty AI, Cohen D, Stegall MD, Hardy MA: Improved results using OKT3 as induction immunosuppression in renal allograft recipients with delayed graft function. *Transplantation* 49: 321-327, 1990.

J. PASCUAL

14. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP for the CHIB 201 International Study Group: Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft patients. *Lancet* 350: 1193-1998, 1997.
15. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall ML y cols. on behalf of the US Simulect Study Group: Basiliximab is efficacious in reducing the incidence of acute rejection episodes in renal allograft recipients: results at 12 months. 17th Annual Meeting of the American Society of Transplant Physicians; 9-13 mayo 1998, Chicago. Abstract 748.
16. Vincenti F, Kirkman R, Light S y cols. for the Daclizumab Triple Therapy Study Group: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 338: 161-165, 1998.
17. Nashan B, Hardie IR, Light S y cols. for the Daclizumab Double Therapy Study Group: A humanized anti-IL-2 receptor monoclonal antibody for the prevention of acute allograft rejection in primary renal allograft recipients (enviado para publicación).
18. Souillou JP, Kahan BD, Hall ML, Schmidt AG on behalf of the CHIB 352/201 Simulect Study Group: Basiliximab significantly reduced the incidence of acute rejection episodes in renal allograft patients. Pooled data US/Europe/Canada studies. XVII World Congress of the Transplantation Society, 12-17 julio 1998, Montreal. Abstract 422.
19. Ekberg H, Backman L, Tufveson G, Tyden G on behalf of the NO 14874 and NO 14393 Zenapax Study Group: Daclizumab reduces the incidence of acute rejection episodes following renal transplantation. XVII World Congress of the Transplantation Society, 12-17 julio 1998, Montreal. Abstract 423.
20. Breidenbach Th, Korn A, Mailbacher A y cols.: Two years of a clinical trial with basiliximab in renal transplantation. XVII World Congress of the Transplantation Society, 12-17 julio 1998, Montreal. Abstract 1619.
21. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS for the FK506 kidney transplant study group: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
22. The European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 64: 436-443, 1997.
23. Sollinger HW: U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
24. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037, 1996.
25. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
26. Simmons WD, Rayhill SC, Sollinger HW: Preliminary risk-benefit assessment of mycophenolate mofetil in transplant rejection. *Drug Safety* 17: 75-92, 1997.
27. Louis-Touizer C, Nuijten MJ, Bayle F y cols.: Economic contribution of mofetil mycophenolate as preventive immunosuppressive treatment after renal transplantation from cadaver. *Presse Med* 25: 1577-1582, 1996.
28. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD: The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 49: 209-216, 1996.
29. The Rapamune Global Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of rapamune in primary renal allograft recipients. XVII World Congress of the Transplantation Society, 12-17 julio 1998, Montreal. Abstract 426.
30. Morales P: Herejías nefrológicas. *Nefrología* 18: 183-185, 1998.