

¿Un esquema terapéutico sin anticalcineurínicos en trasplante renal pediátrico tiene un bajo riesgo de rechazo agudo?



W. Harmon, K. Meyers, J. Ingelfinger, R. MacDonald, M. McIntosh, M. Ho, L. Spaneas, J. A. Palmer, M. Hawk, C. Geehan, K. Tinkam, W. W. Hancock, M. H. Sayegh

Safety and efficacy of a calcineurin inhibitor avoidance regimen in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1735-1745

Análisis crítico: J. M. Díaz

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.



Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico, prospectivo y multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento [dacluzimab, prednisona, micofenolato mofetil (MMF) y sirolimus (SRL)]. Seguimiento medio de 2 años post-trasplante.



Ámbito: 4 hospitales de EE.UU.



Pacientes: 33 receptores (< 21 años) de trasplante renal (TR) de donante vivo (primero o segundo trasplante).



Intervención: Dacluzimab (1 dosis cada 2 semanas durante los 2 primeros meses), prednisona (2 mg/kg inicial y descenso progresivo hasta 0,15 mg/kg/48 h), MMF (1200 mg/m²/día) y sirolimus (administrado en dos dosis diarias para conseguir niveles de 20-25 ng/ml en los dos primeros meses, 20 ng/ml en mes 3 a 6 y 15 ng/ml a partir del 6º mes).



Variables de resultado: Variable principal: rechazo agudo en el primer año post-TR. Variables secundarias: efectos adversos, función renal, histología renal en biopsias de protocolo.



Tamaño muestral: Se calculó de acuerdo a un diseño secuencial (*Ver nota metodológica*), que juzga si aumentar el tamaño de la muestra con arreglo a los resultados que se van obteniendo. Se estimó la tasa de rechazo agudo deseable en menos del 20% y la inaceptable en más del 40% a los seis meses. Si se alcanzaban estos límites se daría por concluido el estudio. Con el tamaño muestral de 35 elegido se obtienen unos errores de tipo I y II de 8% y 12%, respectivamente.

Patrocinio: Varias becas de los «National Institutes of Health» y del laboratorio farmacéutico Wyeth.

RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal (Rechazo agudo)

21,8% a los 6 meses y 31,5% al año de TR.

Variables secundarias

- Efectos adversos: 305 eventos adversos (39% relacionados con tratamiento). Hay que destacar 18% linfocitos, 45% con fármacos antihipertensivos al año, 79% con hipolipemiantes al año, 64% de los pacientes tuvieron alguna infección (más frecuentemente urinaria), 2 pacientes con enfermedad linfoproliferativa post-TR (PTLD).
- Función renal (FGR por radioisótopos): 60 ml/min a los 6 meses, 70 ml/min a los 36 meses.
- Biopsias de protocolo (3, 6 y 12 meses post-TR): Más del 70% de las biopsias a los 3 meses informaban de rechazo agudo borderline que no se trataron. A los 6 y 12 meses desaparecieron los infiltrados y habitualmente no había fibrosis intersticial ni atrofia tubular.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En el diseño de futuros ensayos clínicos sin anticalcineurínicos en trasplante renal pediátrico deben disminuirse las tasas de rechazo agudo y las complicaciones, probablemente utilizando una inducción más potente, retrasando la introducción de sirolimus y ajustando las dosis de SRL y MMF. Se debe prestar especial atención al desarrollo de PTLD, especialmente en los receptores negativos para Ac anti-EBV.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Población pediátrica. Inmunosupresión inicial. Nivel de evidencia: 2b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

El principal objetivo de la inmunosupresión es prevenir el rechazo agudo post-trasplante renal. La introducción de los anticalcineurínicos consiguió disminuir las tasas de rechazo agudo¹ de manera muy importante, pero a costa de un aumento de la nefrotoxicidad. Este estudio trata de demostrar que la substitución de un fármaco anticalcineurínico por un anti-mTOR sería beneficiosa, consiguiendo mantener una baja tasa de rechazo agudo y disminuyendo la nefrotoxicidad.

El estudio tiene dos limitaciones fundamentales: es un ensayo clínico no controlado y el 39% de los pacientes tienen que abandonar el protocolo de tratamiento, bien por rechazo agudo o por efectos adversos de la medicación.

Con estas dos fundamentales limitaciones del estudio, la tasa de rechazo obtenida al año es superior a la de los estudios publicados con anticalcineurínicos en pediatría y similar a los

estudios en adultos sin anticalcineurínicos (aunque con niveles plasmáticos más bajos de sirolimus), aunque bien es cierto que el 60% de los pacientes toleran bien la medicación, no presentan episodios de rechazo agudo y en la biopsia renal al año no hay datos de nefropatía crónica del injerto.

Dentro de los pacientes que desarrollaron PTLD o rechazo agudo había pacientes con alto riesgo de infección por EBV y pacientes hipersensibilizados pre-trasplante, por lo que parece razonable no utilizar este protocolo en ese grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Benfield MR, MacDonald RA, Bartosh S, et al. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 321-325.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El trasplante renal pediátrico sin anticalcineurínicos tiene los beneficios inherentes a la ausencia de nefrotoxicidad a corto-medio plazo, pero deben establecerse estrategias para disminuir el rechazo agudo y los efectos adversos de la medicación inmunosupresora.

NOTAS METODOLÓGICAS

DISEÑO DEL TAMAÑO DE MUESTRA SECUENCIAL (F. García López)

Determinación del tamaño de muestra de un ensayo clínico que se caracteriza porque el reclutamiento de los sujetos es variable y continúa hasta que se sobrepasan unos límites estadísticos previamente establecidos. En el diseño del tamaño de muestra secuencial los resultados que se van obteniendo a lo largo del estudio condicionan la necesidad de reclutar nuevos sujetos o, por el contrario, suspender el reclutamiento. Es lo contrario del diseño del tamaño de muestra fijo, en donde el cálculo del tamaño de la muestra previamente al comienzo determina el número de sujetos que serán reclutados para cada grupo y no depende de los resultados que se van obteniendo en el transcurso del estudio. En el contexto de las pruebas de hipótesis que comparan un grupo experimental y un grupo control, si las diferencias entre los grupos no sobre-

pasan los límites estadísticos de rechazo de la hipótesis nula, se acepta ésta, es decir, se acepta la hipótesis que afirma que no hay diferencias entre los grupos con respecto a la variable estudiada. Si, por el contrario, las diferencias entre los grupos se sitúan fuera de los límites de rechazo de la hipótesis nula, se favorece la hipótesis alternativa de que el tratamiento experimental es superior o inferior al tratamiento control, según el límite sobrepasado. El diseño del tamaño de muestra secuencial también se puede aplicar a ensayos sin grupo control, en donde se fijan unos porcentajes previos de aceptación y rechazo del tratamiento experimental. El diseño del tamaño de muestra secuencial tiene una aplicación limitada a aquellos ensayos en donde se puede obtener la información del desenlace poco tiempo después del reclutamiento. En caso contrario sería inviable.