

# ¿Ofrece ventajas la inducción inmunosupresora con globulina antitimocítica frente a los anticuerpos monoclonales anti IL-2R en pacientes con trasplante renal de cadáver que tienen un alto riesgo de función retrasada del injerto o rechazo agudo?



D. C. Brennan, J. A. Daller, K. D. Lake, D. Cibrik, D. del Castillo

**Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1967-1977**

Análisis crítico: J. J. Amenábar Iríbar<sup>1</sup> / F. J. García López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. <sup>2</sup>Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.



**Tipo de Diseño y Seguimiento:** Ensayo multicéntrico, aleatorio, no enmascarado, con 2 grupos de tratamiento y un seguimiento de 12 meses.



**Asignación:** Se realizó de forma aleatoria, diseñada previamente por un centro independiente y oculto para el investigador. La asignación fue 1:1 en ambas ramas de tratamiento en cada centro.



**Enmascaramiento:** Una vez producida la asignación, el tratamiento fue conocido por médicos y pacientes.



**Ámbito:** Unidades de Trasplante Renal de distintos Hospitales de Estados Unidos y Europa.



**Pacientes:** Adultos seleccionados para trasplante renal de cadáver con uno o más factores de riesgo de función retrasada del injerto o rechazo agudo: 1) donante en asistolia o >50 años, o con necrosis tubular aguda y creatinina sérica >2,5 mg/dl; 2) isquemia fría >24 horas; 3) trasplantes; 4) panel de anticuerpos (PRA) >20%; 5) raza negra; 6) seis incompatibilidades HLA. Se excluyeron pacientes con hepatitis B, hepatitis C, VIH y antecedentes de cáncer.



**Intervención:** Grupo 1 (n = 141): Globulina antitimocítica de conejo (ATG) 1,5 mg/kg intraoperatoria y los días 1 al 4 postrasplante. Grupo 2 (n = 137): basiliximab 20 mg antes de la reperusión del injerto y en el día 4 postrasplante. Ambos grupos recibieron: 1) Ciclosporina neoral (dosis inicial 6-8 mg/kg/día) en el momento en el que el injerto mostrara función eficaz o a partir del día 4 en caso contrario. Ajustes posteriores de dosis según niveles de Ciclosporina y práctica clínica habitual de cada centro. 2) Mofetil Micofenolato 1 g/12 horas. 3) Metilprednisolona 7 mg/kg en la intervención, con posterior reducción hasta 5 mg en el mes 6 del trasplante.



**Variables de resultado:** Como parámetro principal de eficacia se estableció una variable compuesta que englobaba la aparición de cualquiera de los siguientes sucesos: diagnóstico histológico de rechazo agudo, función retrasada del injerto, pérdida del injerto o muerte. También se analizaron individualmente cada uno de los sucesos anteriores. Se valoraron niveles evolutivos de creatinina sérica, hemoglobina, plaquetas y leucocitos. Se registraron los efectos adversos.



**Tamaño muestral:** Tamaño de muestra previsto de 240 pacientes para detectar una diferencia significativa en la tasa de incidencia de la variable principal, asumiendo una incidencia del 27% en el Grupo ATG y un 45,3% en el Grupo Basiliximab. Tras una valoración intermedia se reajustó la muestra a 340 pacientes. Finalmente el Comité de Monitorización de Datos y Seguridad suspendió el reclutamiento tras el reclutamiento de 278 pacientes por la baja probabilidad de que se modificaran los resultados estadísticos obtenidos.

**Promoción:** Sangstat Medical Corporation y Genzyme. Consta la declaración de conflicto de intereses.

## RESULTADOS PRINCIPALES

**Análisis basal de los grupos:** Los dos grupos fueron homogéneos en edad, sexo, grupo étnico, PRA, trasplantes, donantes en asistolia y donantes > 55 años. La duración de la isquemia fría fue ligeramente superior en el Grupo con Basiliximab. No se describe el grado de compatibilidades HLA.

Variable principal	Grupo ATG (n = 141)	Grupo Basiliximab (n = 137)
Rechazo agudo o función retrasada o pérdida del injerto o muerte	71 (50%)	77 (56%)
RAR (%) (IC 95%)		5,8% (-5,9% a 17,6%)
RRR (%) (IC 95%)		10% (-12% a 28%)
NNT (IC 95%)		NNTB 18 (NNTB 6 a ∞ NNTH 18)*
<b>Variables Secundarias:</b>		
<b>Rechazo agudo confirmado con biopsia</b>	22 (16%)	35 (25%)
RAR (%) (IC 95%)		9,9% (0,5% a 16,4%)
RRR (%) (IC 95%)		39% (1% a 62%)
NNT (IC 95%)		11 (6 a 201)
<b>Función retrasada del injerto</b>	57 (40%)	61 (45%)
<b>Pérdidas del injerto</b>	13 (9%)	14 (10%)
<b>Muerte</b>	6 (4%)	6 (4%)

\* Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). *Nefrología* 2006; 26 (Supl. 5): 33. <http://www.senefro.org/notasmetodologicaspublico.asp>, 16 de noviembre de 2006.

## Efectos Secundarios

En el grupo de ATG, los episodios de leucopenia y trombopenia fueron más frecuentes, así como las infecciones, sobre todo urinarias y víricas no debidas a CMV. La incidencia de infecciones por CMV fue mayor en el grupo Basiliximab. Tres pacientes del grupo ATG presentaron enfermedad linfoproliferativa.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con trasplante renal de cadáver y factores de riesgo de función retrasada del injerto o rechazo agudo, el ATG con relación a Basiliximab reduce la incidencia y severidad de los episodios de rechazos agudos, pero no modifica la incidencia de injertos con función retrasada.

## CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Globulina antitimocítica de conejo. Basiliximab. Rechazo agudo. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

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

## COMENTARIOS

La Globulina antitímocítica de conejo (ATG) y basiliximab son fármacos que se utilizan con frecuencia en la inducción inmunosupresora inicial de los pacientes con trasplante renal. En Estados Unidos el 37% de los pacientes trasplantados en el 2004 recibieron ATG y un porcentaje casi similar basiliximab o daclizumab. Estos fármacos permiten disminuir la incidencia de rechazos agudos y reducir o retrasar el uso inicial de los inhibidores de la calcineurina, minimizando así su nefrotoxicidad.

Con anterioridad se habían publicado los resultados de otros dos ensayos clínicos comparativos de ambos tratamientos, pero en ambos casos con un número reducido de pacientes, sin que mostraran diferencias relevantes (Referencias 21 y 22 de esta publicación). Este estudio, con un número más elevado de pacientes ofrece una mayor potencia estadística. La selección de pacientes también tiene su singularidad, ya que se han seleccionado pacientes con factores de riesgo de rechazo agudo o función retrasada del injerto. Uno de los autores, en un estudio previo, sugería que la utilización intraoperatoria de ATG reducía la incidencia de pacientes con función retrasada del injerto.

En este escenario clínico los autores han planteado la hipótesis de que ATG es más eficaz que Basiliximab y definen una variable principal compuesta por la aparición de rechazo agudo, función retrasada del injerto, pérdida de injerto o fallecimiento del paciente en los 12 meses de seguimiento del estudio. Una elección orientada a maximizar las diferencias obtenidas, pero que no ha sido útil en este caso. En el estudio no se

detectó una diferencia significativa en dicha variable principal, pero sí encontraron que los pacientes con ATG tuvieron menor número de episodios de rechazo agudo y éstos fueron menos severos. Por el contrario, no encontraron diferencias en la incidencia de pacientes con función retrasada del injerto. Tampoco encontraron diferencias en la supervivencia del injerto ni en los niveles séricos evolutivos de creatinina durante el estudio. Pero como ocurre habitualmente en este tipo de ensayos, el análisis de ambos parámetros en el primer año del trasplante no son lo suficientemente sensibles para detectar posibles diferencias en ambos grupos.

Otro dato a comentar es que en este estudio se administraron 5 dosis de ATG en lugar de las 7 dosis clásicamente utilizadas. Con esto se intenta minimizar los efectos secundarios de la ATG, de forma especial las infecciones y los trastornos linfoproliferativos. En este estudio las infecciones son globalmente más frecuentes en el grupo ATG. Curiosamente, aunque el protocolo de prevención de infección CMV fue similar en ambos grupos, hubo mayor número de infecciones CMV en el grupo con basiliximab, que los autores atribuyen a que dichos pacientes reciben mayor número de tratamientos antirrechazo y también, en nuestra opinión, debido a que en dicho grupo hay mayor nº de pacientes D(+) R(-). Tres pacientes del grupo ATG presentaron una enfermedad linfoproliferativa, una tendencia que sí es clínicamente relevante.

En resumen, un estudio pertinente, con una metodología correcta y resultados de interés en el campo de la inmunosupresión en pacientes con trasplante renal.

## CONCLUSIONES de los REVISORES

La inducción inmunosupresora con ATG no parece superior a basiliximab en la prevención conjunta del rechazo agudo, retraso de la función del injerto, pérdida del injerto o muerte. Por el contrario, sí parece superior en la prevención de rechazo agudo, pero también tiene más efectos secundarios. A la hora de indicarlos se debe valorar de forma individualizada el balance riesgo/beneficio que conlleva cada uno de los fármacos.

## NOTAS METODOLÓGICAS

### VARIABLES DE RESULTADO COMBINADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS (F. García López)

En muchos ensayos clínicos la variable de resultado primaria no es simple (por ejemplo, muerte) sino que combina varios sucesos (por ejemplo, rechazo agudo, retraso en la función del injerto, pérdida del injerto o muerte), de modo que la variable se considera positiva si aparece alguno de esos sucesos. El motivo de la confección de estas variables combinadas, también llamadas compuestas, es práctico, pues un ensayo con una variable combinada tiene más potencia para detectar una diferencia que otro con una variable simple y, por tanto, necesita un tamaño de muestra menor.

Sin embargo, han de cumplirse una serie de condiciones para que las variables combinadas sean aceptables como variables de resultado primarias:

- los componentes de la variable combinada tienen para los pacientes una importancia clínica similar;
- los sucesos componentes de la variable combinada ocurren con frecuencia similar;
- y los sucesos componentes de la variable combinada tienen reducciones del riesgo semejantes, bien en las estimaciones efectuadas previamente

a la ejecución del ensayo, por razones biológicas ya conocidas, o, a *posteriori*, en los estimadores de las reducciones de riesgo obtenidos en el ensayo.

Cuando no se cumplen estas condiciones los resultados globales pueden sobrestimar el efecto del tratamiento. A la hora de buscar la evidencia para tomar decisiones clínicas, el lector de un ensayo clínico deberá siempre fijarse en los sucesos componentes de la variable combinada y juzgarlos por sí mismos y en su conjunto.

### REFERENCIAS

1. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, Alonso J, Akl EA, Domingo-Salvany A, Mills E, Wu P, Schunemann HJ, Jaeschke R, Guyatt GH. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594-596.
2. Montori VM, Busse JW, Permyer-Miralda G, Ferreira I, Guyatt GH. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite end points: should I dump this lump? *ACP J Club* 2005; 143: A8.