

¿La conversión de ciclosporina a azatioprina realizada a los 12 meses del trasplante renal en pacientes estables influye en los resultados clínicos obtenidos a largo plazo?



N. Joss, R. S. Rodger, M. A. McMillan, B. J. Junor

Randomized study comparing cyclosporine with azathioprine one year after renal transplantation-15-year outcome data. *Transplantation* 2007; 83: 582-7

Análisis crítico: J. J. Amenábar¹, F. García López²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Cruces. Baracaldo. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Ensayo clínico controlado, aleatorio, no enmascarado, con dos grupos de tratamiento y un seguimiento de 160-240 meses.

Asignación: Se realizó de forma aleatoria, diseñada por una computadora y oculta para los investigadores. La asignación fue 1:1, sin estratificación, en ambos grupos de tratamiento.

Enmascaramiento: Una vez asignado, el tratamiento fue conocido por médicos y pacientes.

Ámbito: Servicio de Nefrología de un Hospital de Glasgow, Escocia.

Pacientes: 216 pacientes adultos con trasplante renal tratados con ciclosporina y corticoides que a los 12 meses de su trasplante presentaban creatinina < 300 µmol/L y sin rechazo agudo en los 6 meses previos. Todos ellos aceptaron su participación en el estudio.

Intervención: En total, 114 pacientes continuaron con Ciclosporina para mantener niveles valle entre 80 y 125 nmol/L y 102 suspendieron Ciclosporina para continuar con Azatioprina, a dosis de 3 mg/kg/d para mantener un recuento de leucocitos superior a 4 x 10⁶.

Variables de resultado: Las variables principales fueron la supervivencia de los pacientes e injertos. La función renal y la necesidad de tratamiento antihipertensivo fueron consideradas como variables secundarias.

Tamaño muestral: Se estimó la necesidad de una muestra de 190 pacientes para detectar una diferencia de 5 mL/min en el filtrado glomerular medio estimado en ambos grupos de tratamiento, con un poder de 90% y un valor alfa de 0,05.

Promoción: Uno de los autores fue consultor de la empresa farmacéutica Shire, recibió ayudas de dicho laboratorio y Astellas.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: El grupo de pacientes que continuó con ciclosporina presentó antes de la asignación terapéutica una mayor incidencia de rechazo agudo que los tratados con azatioprina (43% vs 32%). No se apreciaron otras diferencias clínicas basales.

Variable principal	Grupo Azatioprina (n = 102)	Grupo Ciclosporina (n = 114)
Supervivencia del paciente	Prueba rangos logarítmicos, p = 0,6	
10 años (%)	80,0	77,7
15 años (%)	64,4	62,4
Total fallecidos	40 (41,2%)	51 (44,7%)
Riesgo relativo (RR)	0,92 (0,68 a 1,25)	
Reducción relativa riesgo (RRR)	8% (-25% a 32%)	
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	3,6% (-9,7% a 16,8%)	
Número necesario para tratar (NNT)	NNTB 29 (NNTB 6 a infinito a NNTH 11)*	
Supervivencia del injerto	Prueba rangos logarítmicos, p = 0,8	
10 años (%)	66,4	63,5
15 años (%)	41,9	48,8
Total fracasos injertos + muertos	65 (63,7%)	74 (64,9%)
Riesgo relativo (RR)	0,98 (0,80 a 1,20)	
Reducción relativa riesgo (RRR)	2% (-20% a 20%)	
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	1,2% (-11,6% a 14,0%)	
Número necesario para tratar (NNT)	NNTB 85 (NNTB 8 a infinito a NNTH 9)*	
Supervivencia del injerto (censurando fallecimientos con injerto funcionante)	Prueba rangos logarítmicos, p = 0,5	
10 años (%)	78	77
15 años (%)	58	72

Variables Secundarias

Filtrado glomerular estimado según fórmula MDRD (mL/min)	Grupo Azatioprina (n)	Grupo Ciclosporina (n)
10 años, media (n)	62 (63)	45 (73)
15 años, media (n)	41 (39)	38 (35)
Creatinina sérica (mmol/L)		
10 años, media (n)	112 (63) ^a	135 (73)
15 años, media (n)	133 (39)	147 (35)
Pacientes que no precisaron medicación antihipertensiva		
10 años (%)	47 (74,6) ^a	15 (20,5)
15 años (%)	23 (59,0) ^b	11 (31,4)

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

^ap < 0,01; ^bp < 0,02.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La conversión de ciclosporina a azatioprina a los 12 meses de trasplante renal, en pacientes seleccionados con función renal estable, no influye en la supervivencia del paciente y del injerto. Los pacientes tratados con ciclosporina presentaron más hipertensión y peor función renal.

CLASIFICACIÓN

Trasplante renal. Inmunosupresión. Ciclosporina. Azatioprina. Supervivencia global. Supervivencia del injerto. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

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

COMENTARIOS

El desarrollo de este estudio hay que enmarcarlo en la 2ª mitad de la década de los años 80. En ese momento la Ciclosporina A supuso un importante avance en la inmunosupresión de los pacientes trasplantados, ya que permitió reducir de forma importante la incidencia y la severidad de los episodios de rechazo agudo. Pero también mostró un importante potencial nefrotóxico que podría reducir a medio-largo plazo sus beneficios clínicos iniciales. Esto propició la realización de una serie de ensayos clínicos como éste, en el que se valoraba la retirada de la Ciclosporina a lo largo del primer año del trasplante renal y su conversión a Azatioprina. De los estudios realizados, éste es el que tiene un seguimiento más largo, y casi seguro que no habrá más publicaciones sobre esta estrategia inmunosupresora, ya caduca en la actualidad. En 1998 se publicaron resultados previos de este estudio¹.

El estudio tiene limitaciones importantes que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados y elaborar conclusiones:

1. Un factor limitante muy importante son los cambios de inmunosupresión realizados a lo largo del seguimiento en ambos grupos de tratamiento. Un total de 44 (43%) pacientes en el grupo azatioprina y 56 (49%) en el grupo ciclosporina cambiaron sus regímenes inmunosupresores. Cambios que en un estudio de larga evolución son muy lógicos y esperables, acordes a los nuevos conocimientos científicos y práctica clínica. Pero eso hace que el análisis por intención de tratar, que es el que se realiza en el estudio, condicione los resultados obtenidos, pues tiende a reducir las posibles diferencias (ver notas metodológicas: «Análisis estadístico en los ensayos de no inferioridad: ¿por intención de tratar o por protocolo?» y «Análisis por nivel de adherencia (también llamado análisis por protocolo)»). Por otro lado, también resulta difícil analizar ambos grupos por tratamiento recibido, dada la amplia dispersión de los cambios realizados.

2. Los autores calculan el tamaño muestral para detectar diferencias en el filtrado glomerular estimado, que aunque tiene interés clínico, no deja de ser una variable secundaria. El cálculo se debería haber realizado en base a las presunciones previamente esperadas en ambos grupos de tratamiento en cuanto a los resultados de supervivencia de los pacientes e injertos. En ese caso la exigencia del tamaño de muestra habría sido más alta. De hecho, los intervalos de confianza de la reducción absoluta de riesgo de las tasas de fallecidos y pérdidas de injerto son muy amplios, con valores positivos y negativos clínicamente relevantes: es decir, no podemos descartar que los resultados del grupo ciclosporina puedan ser clínicamente superiores a los de la azatioprina, ni tampoco a la inversa.

De todas formas, con todas las limitaciones metodológicas referidas, observando las gráficas de supervivencia, se puede sugerir que las diferencias en ambos grupos no han sido relevantes. También es coherente que los pacientes tratados con ciclosporina sean más hipertensos y tengan menor filtrado glomerular, dos efectos adversos ligados a la toxicidad de dicho fármaco.

REFERENCIAS

- MacPhee IA, Bradley JA, Briggs JD y cols. Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1186-92.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este estudio, por sus limitaciones metodológicas, sugiere pero no permite concluir que la conversión de Ciclosporina a Azatioprina realizada a los 12 meses del trasplante renal en pacientes estables influya en la supervivencia del paciente o del injerto.

NOTAS CLÍNICAS

1. USO POTENCIAL DE AZATIOPRINA EN EL MOMENTO ACTUAL (J. J. Amenábar)

La introducción de micofenolato mofetil (MMF) a finales de los 90 supuso que la mayoría de las unidades de trasplante renal de nuestro entorno hayamos abandonado progresivamente el uso de Azatioprina (AZA). Los tres ensayos clínicos, ya clásicos, que permitieron el Registro de MMF: el americano, el europeo y el tricontinental, mostraron que MMF es más eficaz que AZA en la prevención del rechazo agudo precoz post-trasplante en pacientes en tratamiento con Ciclosporina A (CsA) y corticoides. Éste fue el motivo por el que el MMF se introdujo en los protocolos de inducción y se mantuviera en su seguimiento posterior, aunque sin datos concluyentes en cuanto a sus efectos a largo plazo.

En los últimos años hemos ido incorporando en nuestra práctica clínicas nuevos fármacos inmunosupresores, nuevos protocolos, pero casi siempre relegando AZA a favor del ácido micofenólico¹. Sin embargo, a pesar de esta tendencia mayoritaria y que parece irreversible, sigue abierto el debate sobre si realmente el MMF es más eficaz que la AZA en la prevención de la nefropatía crónica del injerto (NCI)². En este contexto de cierta incertidumbre, algunas unidades de trasplante, apoyándose en que el coste económico de AZA es bastante menor que el de MMF, mantienen el empleo de AZA en pacientes estables con bajo riesgo inmunológico. También podría ser útil en mujeres en edad fértil con posibilidad de embarazarse o du-

rante el embarazo, teniendo en cuenta que AZA no es teratógena. También podría indicarse en situaciones de mala tolerancia digestiva a los derivados del ácido micofenólico.

En pacientes con nefropatía crónica del injerto los derivados del ácido micofenólico son más recomendables que AZA. La experiencia española del Grupo Colaborativo sobre Nefropatía Crónica fue satisfactoria y supuso un apoyo al empleo de MMF³.

En resumen, AZA es un fármaco inmunosupresor histórico en el trasplante renal, de bajo coste económico y del que tenemos una amplia experiencia clínica, pero hoy día con indicaciones muy limitadas.

REFERENCIAS

- Meier-Knesche HU, Li S, Gruessner RW y cols. Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1111-31.
- Remuzzi G, Cravedi P, Constantini M y cols. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1973-85.
- González Molina M, Serón D, García del Moral R y cols. Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2004; 77: 215-20.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE NO INFERIORIDAD: ¿POR INTENCIÓN DE TRATAR O POR PROTOCOLO? (F. García López)

Se acepta que en un ensayo controlado aleatorizado, el análisis estadístico debe efectuarse por tratamiento asignado (por intención de tratar), es decir, contabilizando a cada sujeto en el grupo al que fue asignado y teniendo en cuenta todos los sujetos reclutados, con independencia de si recibieron la intervención programada o no. Este análisis es el único coherente con la reducción del sesgo de selección que pretende la distribución aleatoria. Sin embargo, cuando la adherencia al tratamiento de los participantes no es completa, el análisis por tratamiento asignado tiende a producir un efecto del tratamiento inferior al que habría habido con un cumplimiento completo. Se ha señalado que en algunos ensayos, como los ensayos de no inferioridad o de equivalencia, la aplicación de ese principio de análisis podría tender a favorecer la no equivalencia o la equivalencia de la intervención experimental con respecto a la intervención control. Pongamos por caso que ningún participante de los dos grupos cumpliera de ningún modo con el tratamiento. En ese caso el análisis por tratamiento asignado establecería una no inferioridad o una equivalencia falsa. Por tanto, algunos autores proponen que en esos casos el análisis preferente debería ser el análisis por nivel de adherencia (o análisis por protocolo), a pesar de sus sesgos. En la práctica se ha demostrado que la hipótesis del conservadurismo del análisis por tratamiento asignado no es cierta en determinadas circunstancias, como por ejemplo, cuando el paciente suspende el cumplimiento de la medicación por falta de eficacia. En los ensayos de no inferioridad o de equivalencia se recomienda efectuar análisis tanto por tratamiento asignado como por nivel de adherencia, de modo que si sus resultados concuerdan los hallazgos

tienen más solidez. Cuando no, su interpretación es discutible. Todavía no se ha establecido una forma definitiva de abordar el análisis estadístico en este tipo de ensayos.

REFERENCIAS

- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152-60.
- Matilde Sánchez M, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: per protocol or intent-to-treat. *Stat Med* 2006; 25: 1169-81.

2. ANÁLISIS POR NIVEL DE ADHERENCIA (TAMBIÉN LLAMADO ANÁLISIS POR PROTOCOLO) (F. García López)

Análisis de los datos de un ensayo en donde las tabulaciones y los resúmenes de las variables de resultado se efectúan por nivel de adherencia al tratamiento. Este análisis elimina a aquellos pacientes que no cumplieron con su tratamiento asignado. No se recomienda como método primario de análisis porque rompe la homogeneidad de los grupos que busca la distribución aleatoria. Al eliminar del análisis los participantes no cumplidores, se rompe la homogeneidad entre los grupos que pretende la distribución aleatoria. El resultado es que no se puede establecer con la misma certeza la asociación entre el tipo de tratamiento y el desenlace, pues esa relación causal puede estar confundida por variables pronósticas que se hayan distribuido desigualmente entre los grupos. Este tipo de análisis por protocolo puede servir como análisis complementario del análisis por tratamiento asignado, sobre todo si los resultados de ambos análisis son concordantes. También puede servir como análisis complementario en los ensayos de no inferioridad o de equivalencia.