

¿Es segura a largo plazo la inmunosupresión sin anticalcineurínicos en trasplante renal?





S. M. Flechner, D. Goldfarb, K. Solez, C. S. Modlin, B. Mastroianni, K. Savas, D. Babineau, S. Kurian, D. Salomon, A. C. Novick, D. J. Cook


Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007; 83: 883-92


Análisis crítico: J. M. Díaz


Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.


 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio abierto, controlado, aleatorizado, de grupos paralelos, unicéntrico con un seguimiento de 5 años. Análisis secundario de un ensayo previo (*Transplantation* 2002; 74: 1070).


 **Asignación:** Aleatoria, mediante un sistema generado por ordenador.


 **Enmascaramiento:** No enmascarado.

 **Ámbito:** *Unicéntrico:* Cleveland Clinic, Ohio.

 **Pacientes:** 61 pacientes adultos con primer trasplante renal. Exclusión: HLA idénticos, tratamiento previo de cáncer, peso > 105 kg, colesterol total > 350 mg/dL, triglicéridos > 400 mg/dl, leucocitos < 3.000/mm³.

 **Intervención:** Grupo 1 (31 pacientes): sirolimus (15 mg/día primera dosis y 5 mg/día las siguientes, con ajuste de dosis para conseguir C₀ 10-12 en los primeros 6 meses y 5-10 en los siguientes); Grupo 2 (30 pacientes): ciclosporina (inicio con 7 mg/kg/día y posterior ajuste de dosis para conseguir C₀ de 200-250). Todos los pacientes recibían las mismas dosis de basiliximab, micofenolato mofetil y esteroides. Análisis realizado por intención de tratar.

 **Variables de resultado:** *Variables principales:* función renal, rechazo agudo. *Variables secundarias:* supervivencia de paciente e injerto, complicaciones médicas y quirúrgicas, infecciones, cánceres, presión arterial, datos hematológicos y perfil lipídico.

 **Tamaño muestral:** El tamaño fue determinado en base a un poder de 0,90 y un valor alfa de 0,05, para detectar diferencias de creatinina de 0,25 ± 0,15 mg/dL.

Promoción: El estudio está patrocinado en parte por Wyeth Pharmaceutical. Conflicto de intereses no declarado.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: No diferencias en las características de donante y receptor entre los dos grupos.

| Variable principal | Grupo I (sirolimus) (n = 31) | Grupo II (ciclosporina) (n = 30) |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| Función renal (MDRD) p 0,0075 | 66,7 ml/min | 50,7/ml/min |
| Rechazo agudo (p 0,22) | 4 (12,9%) | 7 (23,3%) |
| RAR (%) (IC 95%) | 10,4% (-8,8% a 29,6%) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 45% (-70 a 82%) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 10 (NNTB 4 a infinito a NNTH 12)* | |

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

Variables Secundarias

No diferencias significativas en la supervivencia del paciente a los 5 años (87,1 vs 90%) ni del injerto (83,9 vs 79,7%) ni en presión arterial, leucocitos, lípidos.

Mejor supervivencia de injerto tras la censura de la muerte (96,4 vs 79,7%, p 0,026) y mayores niveles de hemoglobina (14,27 vs 13,1 g/dL) en el grupo I.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes trasplantados de bajo-moderado riesgo inmunológico, una pauta basada en sirolimus-micofenolato mofetil-esteroides ofrece a largo plazo (5 años) mejor función renal y mejor supervivencia de injerto (censurando muerte) y probablemente menos cáncer que una pauta basada en anticalcineurínicos.

CLASIFICACIÓN

Sirolimus. Ciclosporina. Supervivencia del paciente. Supervivencia del injerto. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

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

COMENTARIOS

El principal objetivo de la inmunosupresión después del trasplante renal es la disminución del porcentaje de pacientes con rechazo agudo, pero también es fundamental valorar la función renal y el porcentaje de pacientes con nefropatía crónica a largo plazo. En este ensayo clínico se evaluaron dos de estos *end points*, y se observó que no había diferencias significativas en cuanto a la tasa de rechazo agudo (aunque era superior en el grupo con ciclosporina) y que los pacientes sin anticalcineurínicos tenían un mejor filtrado glomerular a los 5 años de seguimiento.

Si bien, cabe comentar dos aspectos, uno que el anticalcineurínico empleado es la ciclosporina, con el que las tasas de rechazo agudo son superiores que con tacrolimus y que la C_0 de ciclosporina (159,5 ng/mL) es alta a los cinco años de trasplante renal y puede colaborar en el menor filtrado glomerular alcanzado, ade-

más de que diferentes estudios confieren una mayor nefrotoxicidad a la ciclosporina respecto a tacrolimus.

Por otro lado, hay 17 pacientes repartidos entre los dos grupos (un 29%) que por unas razones u otras abandonan el estudio o cambian la inmunosupresión inicial (MMF por azatioprina, ciclosporina por tacrolimus, anticalcineurínico por sirolimus), lo que puede desvirtuar los resultados del estudio.

Aunque no hay diferencias en la supervivencia del injerto a los cinco años, la supervivencia del injerto sin anticalcineurínicos es mejor que con ciclosporina cuando no se tiene en cuenta la muerte con injerto funcionando (ver nota metodológica).

No obstante, este ensayo y otros publicados en la literatura sostienen la posibilidad de mantener una inmunosupresión libre de anticalcineurínicos a largo plazo en pacientes seleccionados.

CONCLUSIONES de los REVISORES

El trasplante renal sin anticalcineurínicos en pacientes seleccionados puede tener beneficios a largo plazo consistentes en una mejor función renal.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO: ¿CÓMO SE TIENE EN CUENTA LAS MUERTES CON INJERTO FUNCIONANTE? (F. García López)

Cuando se estudia estadísticamente la supervivencia del injerto en el trasplante renal, se suscita la cuestión de cómo considerar el caso de los pacientes que fallecen con el injerto funcionando. Hay dos opciones posibles: la primera es considerar la muerte como un fracaso del injerto. En ese caso, los sucesos que se analizan en el análisis de supervivencia son la pérdida del injerto o la muerte. Por tanto, en sentido estricto, ese análisis es un análisis de la pérdida del injerto o la muerte, cualquiera que suceda primero. La segunda opción es considerar la muerte como un fenómeno independiente de la pérdida del injerto, de modo que su aparición sólo supone que finaliza el seguimiento del sujeto sin que haya desarrollado el suceso de estudio (la pérdida del injerto), al igual que los pacientes que se pierden en el seguimiento por cualquier motivo. En estos casos de pérdida del seguimiento, se «censura» a los pacientes, es decir, se les deja de tomar en consideración para tiempos de seguimiento prolongados más allá de ese momento, pero contribuyen como «vivos» hasta el momento de su salida del estudio y nunca figuran como sujetos que desarrollan el suceso de estudio.

¿Cuál de las dos opciones es la mejor desde un punto de vista estadístico? El fenómeno de la pérdida del injerto y el fenómeno de la muerte no suelen ser independientes por completo en muchos casos, pueden estar correlacionados negativamente: pacientes con un riesgo más alto de morir tendrán un riesgo menor de pérdida del injerto porque fallecerán antes; mientras que aquellos con un riesgo bajo de muerte tendrán un riesgo mayor de pérdida del injerto, porque sobrevivirán suficientemente hasta el momento de la pérdida del injerto. Pero también pueden estar correlacionados de otro modo, en el sentido de que las complicaciones del injerto o de su tratamiento pueden conducir a la muerte en presencia de un injerto todavía funcionando. Tradicionalmente, el método de análisis ha sido tomar la muerte como pérdida del injerto y, aunque es un enfoque conservador, debería ser el método preferible, pues subordina la pérdida del injerto a la supervivencia, que es el valor principal. Pero, siempre que no haya diferencias en la muerte pueden hacerse, de modo complementario, análisis «censurando» la muerte, pues ese análisis puede aportar información adicional. Siempre que se tome ese análisis como un análisis secundario. Si, por el contrario, hay diferencias en la muerte en contra del grupo con menor pérdida del injerto, esa información servirá para indagar las razones de la discrepancia.