

## ¿Es seguro interrumpir la inmunosupresión durante el tratamiento con quimioterapia en los pacientes trasplantados renales con un síndrome linfoproliferativo postrasplante?

Taylor E, Jones M, Hourigan MJ, Johnson DW, Gill DS, Isbel N, et al. Cessation of immunosuppression during chemotherapy for post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1774-9.

Análisis crítico: **Frederic Cofan**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2016;8(1):51-54

### ■ Objetivo

Evaluar si la retirada de la inmunosupresión durante el tratamiento con quimioterapia y su reintroducción posterior a dosis bajas en los pacientes trasplantados renales con un síndrome linfoproliferativo postrasplante (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) se asocia a riesgo de provocar disfunción renal.

### ■ Tipo de diseño

- Estudio observacional comparativo de cohortes retrospectivo controlado no aleatorizado.

### ■ Ámbito



Hospital Universitario Princesa Alexandra de Queensland, Australia.

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes trasplantados renales afectados de un síndrome linfoproliferativo postrasplante renal.

#### ■ Criterios de exclusión

Muerte del paciente antes de iniciar el tratamiento, datos insuficientes, protocolo de retirada de la inmunosupresión inadecuado, rechazo agudo o crónico en el momento del diagnóstico del PTLD, no aplicación de quimioterapia CHOP-like, ausencia de paciente control adecuado.

### ■ Intervenciones

A los pacientes del grupo de estudio (pacientes trasplantados renales con PTLD en ausencia de criterios de exclusión) se les retiró la inmunosupresión durante el tratamiento con quimioterapia y se reintrodujo 6 semanas después a dosis bajas (< 50 % de la dosis del inhibidor de la calcineurina previa a la quimioterapia, supresión del fármaco coadyuvante [micofenolato o

azatioprina] y prednisona < 10 mg/día). El grupo de estudio se comparó con un grupo control (función renal, duración del trasplante, edad, sexo y año de trasplante).

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

Deterioro de la función renal definida por el incremento del 25 % de los niveles de creatinina sérica durante un periodo > 3 meses.

#### ■ Variables secundarias

Pérdida del injerto renal con reinicio de diálisis, retrasplante, recaída del PTLD, supervivencia del paciente.

### ■ Tamaño muestral



No existe un cálculo del tamaño muestral. Se analizan retrospectivamente dos cohortes de pacientes. El grupo de estudio inicialmente consistió en 49 pacientes, que se redujo a 24 al aplicar los criterios de exclusión. No se especifica el tamaño muestral necesario para detectar diferencias entre los dos grupos. Por cada caso se estableció una media de 1 a 4 controles.

### ■ Análisis estadístico

El análisis del tiempo hasta el evento, el riesgo de pérdida del injerto y de muerte se realizó mediante estudio multivariante de análisis de regresión de Cox y análisis de riesgos competitivos.

### ■ Ética y registro

Estudio aprobado por el Human Research and Ethics Committee del Hospital Princesa Alexandra.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés. Los resultados de este estudio no han sido presentados previamente excepto en formato *abstract*.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Se analizó una cohorte de 24 pacientes trasplantados renales con síndrome linfoproliferativo postrasplante renal entre 1994 y 2010 en ausencia de los criterios de exclusión y se compararon con una cohorte de 83 pacientes trasplantados renales sin PTLD controlados por edad, sexo, función renal y duración del trasplante. El grupo control fue ciego para la variable de evolución. La mediana de seguimiento de los casos fue de 11,9 años.

**Tabla 1. Características basales principales de los dos grupos**

	Casos PTLD (n = 24)	Control (n = 83)	p
Edad media en el trasplante (años)	32 (17-54)	33 (16-56)	0,6
Edad media al inicio del estudio (años)	44 (18-66)	44 (17-67)	0,9
Duración del trasplante (años)	9 (0,4-23)	9 (0,2-22)	0,5
Año de trasplante	1992 (1971-2003)	2000 (1970-2010)	< 0,001
Creatinina al inicio de estudio (umol/l)	120 (85-270)	120 (81-373)	0,8
Varones	18 (75 %)	63 (76 %)	0,9
Donante vivo	4 (17 %)	26 (31 %)	0,2

Los dos grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo, duración del trasplante y función renal. Los casos fueron trasplantados significativamente antes que los controles.

### Variable principal

En total, 11 casos presentaron durante el seguimiento un deterioro > 25 % de la creatinina sérica en un período de 43 meses en comparación con 16 controles en un período de 31 meses. El tiempo en presentar un deterioro de la función renal no fue significativamente diferente entre los dos grupos, tanto en el análisis de riesgos competitivos (*hazard ratio* [HR] 1,8; intervalo de confianza [IC] de 95 % 0,89-3,6; p = 0,1) como en el análisis multivariante de regresión de Cox (HR 1,19; IC 95 % 0,44-3,23; p = 0,73).

La prevalencia de deterioro de la función renal a los 5 años no fue diferente entre el grupo de PTLD (35 %) frente al grupo control (20 %) (p = 0,1).

### Variables secundarias

No se observaron diferencias en el riesgo de pérdida del injerto con reinicio de diálisis entre los dos grupos, tanto en el análisis de Cox (HR 3,0; IC 95 % 0,57-16,0; p = 0,19) como en el método de riesgos competitivos (HR 2,5; IC 95 % 0,47-13,0; p = 0,28).

La supervivencia del paciente a los 5 años fue inferior en los casos (70 %) en comparación con los controles (94 %) (p = 0,01).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La retirada de la inmunosupresión durante la quimioterapia para PTLD en pacientes trasplantados renales es segura. La reducción posterior de la inmunosupresión no se asocia con un mayor riesgo de presentar disfunción renal a medio o largo plazo.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El síndrome linfoproliferativo postrasplante renal es una complicación grave relacionada con la inmunosupresión crónica del paciente trasplantado renal. La frecuencia es variable, pero actualmente se acepta que está en torno al 1 % (1-3 %) de los pacientes trasplantados renales. La patogénesis se ha relacionado con la proliferación de células B infectadas por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Los factores de riesgo más importantes son la intensidad de la inmunosupresión, el seroestatus del VEB y la duración del trasplante. La presentación clínica es muy variable: síndrome constitucional (fiebre, pérdida de peso), poliadenopatías, compresión de estructuras adyacentes o afectación orgánica (sistema nervioso central, pulmón, tracto gastrointestinal, hígado o el propio injerto renal). Existen diferentes formas histológicas según el grado de monoclonalidad celular. El tratamiento de las formas malignas requiere quimioterapia intensiva asociada a rituximab.

El manejo de la inmunosupresión del trasplante renal en el paciente que recibe un tratamiento de quimioterapia siempre ha sido muy controvertido y se ha estudiado poco. Desde el punto de vista clínico, es habitual la reducción drástica de la inmunosupresión, o incluso su retirada en el período de administración de la quimioterapia. El autor demuestra que esta práctica no se asocia a disfunción renal. El mecanismo se debe al efecto inmunosupresor de los propios fármacos quimioterápicos (incluido el rituximab) y la severa leucopenia/linfopenia asociada, que hacen altamente improbable la aparición de un rechazo durante la interrupción de la inmunosupresión.

Un aspecto diferente es la reintroducción de la inmunosupresión una vez finalizada la quimioterapia. Es difícil buscar el equilibrio en cada paciente entre el riesgo de presentar un rechazo por escasa inmunosupresión y el riesgo de recidiva del PTLD. No existe una guía clínica clara sobre la dosis o el tipo de inmunosupresor que hay que reintroducir. El autor propone la reintroducción con una reducción del 50 % de la dosis del inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y la supresión del fármaco coadyuvante (micofenolato o azatioprina). No observa diferencias significativas en el riesgo de disfunción renal a medio-largo plazo ni en el riesgo de pérdida del injerto con necesidad de reiniciar diálisis. La supervivencia del grupo de pacientes con PTLD es lógicamente menor en comparación con el grupo control sano.

En trasplante renal existe poca información. Además, los datos publicados suelen englobar otros trasplantes de órgano sólido y existen pacientes con formas de expresión del PTLD muy diferentes. En ocasiones, la reducción de la inmunosupresión es la forma única de tratar el PTLD, al tratarse de formas benignas con hiperplasia policlonal. Por tanto, es difícil comparar los resultados de este trabajo con la bibliografía<sup>1,2</sup>. No obstante, en un estudio reciente sobre 104 pacientes que desarrollaron un PTLD después de un trasplante renal o renopancreático, el análisis multivariante demostró que la retirada del inhibidor de la calcineurina fue el factor de riesgo más importante de pérdida del injerto (HR 3,07; IC 95 % 1,04-9,09;  $p = 0,04$ ) y muerte (HR 4,00; IC 95 % 1,77-9,04;  $p < 0,001$ )<sup>3</sup>.

El autor en este trabajo analiza un subgrupo relativamente homogéneo de pacientes con PTLD que requieren tratamiento con quimioterapia CHOP-*like*. El objetivo del estudio es adecuado y concreto. El método estadístico utilizado es robusto (análisis de regresión de Cox y modelo de riesgos competitivos). Se comparó con un grupo control bien seleccionado según edad, sexo, función renal y duración del trasplante. No obstante, la limitación principal del estudio es la muestra reducida (24 casos) que aumenta el error estadístico y el carácter retrospectivo del estudio.

Se hace necesaria la realización de estudios prospectivos bien controlados que evalúen diferentes opciones de reintroducción de la inmunosupresión incluyendo los inhibidores de mTOR.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En pacientes trasplantados renales con PTLD, la retirada de la inmunosupresión durante la administración de quimioterapia es un procedimiento seguro a corto plazo. La reintroducción reducida de la inmunosupresión (mitad de dosis de ciclosporina/tacrolimus y la supresión de micofenolato/azatioprina) no tiene un impacto negativo a medio o largo plazo sobre la función renal. El tamaño de la muestra y el diseño retrospectivo son insuficientes para analizar adecuadamente la repercusión real sobre la función del injerto renal o el riesgo de rechazo.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Síndrome linfoproliferativo postrasplante renal

**Subtema:** Retirada de la inmunosupresión

**Tipo de artículo:** Tratamiento. Pronóstico

**Palabras clave:** Inmunosupresión. Síndrome linfoproliferativo postrasplante renal (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*). Trasplante renal

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil (GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2011;11:336-47.
2. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and British Transplantation Society. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149:693-705.
3. Rabot N, Büchler M, Foucher Y, Moreau A, Debiais C, Machet MC, et al. CN1 withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Transpl Int* 2014;27:956-65.