

¿Es eficaz la conversión de tacrolimus a ciclosporina A como tratamiento de la diabetes mellitus del postrasplante renal?

Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2018;7:1726-34.

Análisis crítico: **María Marques Vidas^{1,2}, Paula López Sánchez², José Portolés Pérez^{1,2*}**

¹ REDInREN RETIC 016/009/009 ISCIII RETYC. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

NefroPlus 2018;10(2):49-52

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico prospectivo, controlado, aleatorizado, estratificado, de grupos paralelos. Seguimiento de 12 meses.

■ Asignación



Aleatoria, no enmascarada.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Ámbito



Multicéntrico, con período de reclutamiento entre junio de 2008 y diciembre de 2012 en unidades de trasplante renal de Alemania y Bélgica.

■ Pacientes



Pacientes mayores de edad, receptores de primer o segundo trasplante renal al menos 6 meses antes de la inclusión, y en tratamiento con tacrolimus (TAC) desde el momento del trasplante renal, con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) postrasplante (DMPT) según los criterios de la American Diabetes Association de 2005, y en tratamiento con esteroides a dosis mínimas o sin estos en los 3 meses previos a la inclusión.

■ Intervenciones

Aleatorización centralizada, estratificada según el tipo de tratamiento antidiabético (ninguno/antidiabéticos orales/insulina), estatus serológico para el virus de la hepatitis C —VHC— (negativo/positivo) y tratamiento con esteroides (sí/no). Los pacientes asignados al grupo con TAC mantenían el mismo tratamiento con dosis ajustadas en función del régimen inmunosupresor (6-10 ng/ml en triple terapia y 6-12 ng/ml en biterapia). El grupo asignado a ciclosporina A (CsA) se convirtió a una dosis de inicio de 2-3 mg/kg/12 h a criterio del investigador, posteriormente ajustada a niveles C0 o C2: C0, 100-200 ng/ml o C2, 400-800 ng/ml, para

pacientes en triple terapia; C0, 150-250 ng/ml o C2, 600-1.000 ng/ml, en pacientes en biterapia. Se recomendó aumentar la dosis de MMF (micofenolato metilato) o de MPS-CE (micofenolato sódico con cubierta entérica) a 1.000 mg cada 12 h o a 720 mg cada 12 h, respectivamente, en el momento de la conversión a CsA para prevenir una posible disminución de la biodisponibilidad del fármaco en esta combinación.

■ Variables de resultado

Variable de resultado principal

Fue la resolución al año de la DMPT, definida como glucemia basal < 126 mg/dl o < 200 mg/dl a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa de 75 g, en ausencia de tratamiento hipoglucemiante.

Variables de resultado secundario

Fueron el efecto del cambio en el *control glucémico* estimado como glucemia basal, glucemia tras sobrecarga oral de glucosa y niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como la dosis de insulina y de otros fármacos hipoglucemiantes. Se registraron como variables de seguridad de la conversión la *tasa de rechazo agudo* y la *evolución de la función renal* estimada mediante creatinina sérica (Cs), tasa estimada de filtrado glomerular (TFGe-MDRD) y proteinuria. Aunque no figura en el diseño, se recogieron como efectos adversos (EA) o EA secundarios (EAS) los siguientes ítems: hipertensión arterial, fracaso renal agudo, cáncer, efectos secundarios de CsA (hiperplasia gingival o sobredosificación), efectos cardiovasculares, gastrointestinales, hematológicos, infecciones y otros.

■ Tamaño muestral



Inicialmente se diseñó con una potencia estadística del 90% y un error tipo I del 5% para detectar una tasa de remisión del 30% en el grupo con CsA, en comparación con una tasa hipotética de remisión espontánea de la DMPT del 10% en el grupo de TAC. Este estudio requería un número de 184 pacientes. Los autores se-

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

ñalan que, debido a una baja tasa de reclutamiento asociada a una sobreestimación de la tasa de remisión espontánea con TAC, se rediseñó el estudio en 2009, con una potencia del 80%. Se calculó un tamaño muestral de 44 pacientes por brazo, que se aumentó a 55 para compensar posibles pérdidas de seguimiento. El reclutamiento se cerró con 87 pacientes, sin que los autores explicaran la causa, aunque 2 pacientes del grupo de CsA se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión y un paciente del grupo control retiró su

consentimiento al conocer la asignación. Durante el estudio, un paciente falleció y uno de cada grupo retiró su consentimiento, y quedaron 41 pacientes en el grupo de CsA y 39 en el brazo de TAC.

■ Promoción

Financiación mediante becas a la investigación independiente de Novartis Alemania y Bélgica. No se especifica relación de la industria en el diseño, en la evaluación de resultados o en la elaboración del manuscrito.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Agrupados por edad, sexo, índice de masa corporal y porcentaje de pacientes sin esteroides; los grupos fueron homogéneos en las variables demográficas, con predominio de raza caucásica (el 84% en el grupo de CsA y el 88% en el grupo de TAC). En el grupo de TAC hubo un mayor porcentaje de intolerancia hidrogenocarbonada pretrasplante (el 12 frente al 7% en el grupo de CsA; $p = 0,48$), sin embargo, en el grupo de CsA hubo mayor porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de DM (el 17 frente al 8% en el grupo de TAC; $p = 0,32$). El grupo de CsA presentó peor perfil inmunológico, con mayor número de incompatibilidades HLA (3,1 frente a 2,3; $p < 0,05$) y una tendencia a mayor prevalencia de rechazos agudos previos (el 27 frente al 17%; $p = 0,42$). En cuanto al uso de esteroides y el porcentaje de tratamiento hipoglucemiante oral y/o uso de insulina, los grupos fueron homogéneos.

Variable principal

A los 12 meses, 14/41 pacientes del brazo de CsA (34,1%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 19,0-49,3) y 4/39 del TAC (10,2%; IC del 95%, 2,9-20,2) resolvieron la DMPT. Entre pacientes con tratamiento hipoglucemiante, ninguno en el brazo de TAC ha quedado libre de diabetes y 5/31 en el brazo de CsA sí lo está. La RAR (reducción absoluta de riesgo) fue del 23,9% (IC del 95%, 6,5-41,2%); la RRR (reducción relativa de riesgo) fue del 70,0% (IC del 95%, 17-89), y el número necesario para tratar (NNT) fue de 5 (IC del 95%, 3-16).

Variables secundarias

- *Control glucémico global.* Mejor control en el grupo de CsA, con niveles menores de HbA1c y tendencia a glucemias más bajas.
- *Dosis de insulina y otros tratamientos hipoglucemiantes.* No hubo cambios en la dosis de insulina en los pacientes que permanecieron insulinizados a lo largo del período de seguimiento. La proporción de pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina al final del seguimiento fue inferior en el grupo de CsA. Sin embargo, en el grupo de TAC, el porcentaje de pacientes sin necesidad de tratamiento hipoglucemiante disminuyó al final del estudio ($p = 0,001$).
- *Episodios de rechazo agudo.* Se registraron 4 pacientes que necesitaron tratamiento para rechazo agudo durante el período de seguimiento, 2 en cada brazo. No hubo diferencias en la graduación histológica del rechazo (*borderline* y "agudo celular") y ninguno requirió tratamiento de inducción con Ig antitímocítica.
- *Función del injerto.*
 - Cs y TFG: la Cs aumentó en ambos brazos a lo largo de los 12 meses de seguimiento, sin diferencias significativas entre los 2 brazos ($p = 0,92$), pero sí intragrupo (CsA, 1,41 frente a 1,61 mg/dl; $p < 0,0001$; TAC, 1,47 frente a 1,59 mg/dl; $p = 0,047$). Hubo una disminución espejo de la TFG, sin diferencias intergrupos.
 - Proteinuria: no se menciona en los resultados, a pesar de estar especificada como una variable de seguridad en el diseño del estudio.

Efectos secundarios

La conversión a CsA se asoció a un aumento de 10 mg/dl de lipoproteínas de baja densidad —LDL— ($p = 0,013$). No hubo efectos en el control de la presión arterial o del peso. Hubo un aumento del número de infecciones en el grupo de CsA ($n = 29$ frente a 15), sin significación estadística; de forma global, el número de EA y EAS fue superior en el grupo convertido a CsA, con un mayor porcentaje de EA y EAS declarados como relacionados con el fármaco en estudio. En el grupo de CsA, 2 pacientes suspendieron el fármaco debido a EA (hiperplasia gingival y deterioro de función renal) y en 6 casos se redujo la dosis. No hubo abandonos o disminución de la dosis del fármaco asociada a efectos adversos en el grupo de TAC.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La conversión a CsA logra la resolución de la DMPT o una mejoría significativa del control glucémico en un porcentaje significativamente superior respecto al tratamiento estándar con TAC. Los principales EA fueron el aumento en la tasa de infecciones y el incremento del cLDL (colesterol unido a LDL). La ausencia de resultados a largo plazo impide establecer la recomendación de la conversión de CsA de forma sistemática en los pacientes con DMPT.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La DMPT es una complicación frecuente en el trasplante renal y es una causa importante de pérdida del injerto y de morbimortalidad cardiovascular en el receptor. A pesar de ser objeto de algunos documentos de consenso relevantes¹, no existe acuerdo sobre el abordaje de la inmunosupresión una vez establecida la DMPT.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de la conversión a CsA en pacientes diagnosticados de DMPT, con un tiempo de seguimiento de 12 meses. Este no es un planteamiento novedoso, pero hasta la fecha no existían estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados para evaluar la eficacia de la conversión de TAC a CsA.

Los autores analizan el efecto de la conversión en un estudio caso-control, de grupos paralelos, aleatorizados y estratificados acorde a los principales puntos de confusión, como son la gravedad del trastorno hidrocarbonado (inferida según el tipo de tratamiento hipoglucemiante), el estatus serológico VHC y el uso de esteroides. Esta metodología resulta fundamental a la hora de obtener resultados interpretables, dado el carácter multifactorial de la DMPT.

Obtienen como resultado la resolución de la DMPT y/o un control de esta sin necesidad de fármacos en un porcentaje de pacientes relevante (34 y 39%, respectivamente) respecto al grupo control tratado con TAC (10 y 13%, respectivamente). Se debe reseñar la tasa de remisión espontánea de la DMPT en el grupo de TAC: ocurre exclusivamente en pacientes que entran en el estudio sin tratamiento farmacológico (solo dieta y estilo de vida), y esto podría estar en relación con la disminución de la dosis de TAC a lo largo del estudio (basal, 5,9 [desviación estándar —DE—, 5,3 mg/día] frente a 12 meses, 4,4 [DE, 4,0 mg/día]), aunque no se detectaron diferencias en los niveles valle del fármaco.

La conversión se realizó ajustando la dosis de MMF en el grupo de CsA para prevenir una posible disminución de la biodisponibilidad del fármaco. Esta pauta no se asoció con EA importantes y tampoco con episodios de rechazo agudo, a pesar del mayor riesgo inmunológico teórico del grupo convertido a CsA, o modificación de la función del injerto durante el tiempo de seguimiento.

Este estudio presenta varios puntos débiles: tiene un alto porcentaje de pacientes de raza caucásica, lo que limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones; no logra alcanzar el tamaño muestral planteado en el diseño (a pesar de lo cual se decide cerrar el reclutamiento sin que se justifique la causa), y por último presenta un seguimiento demasiado corto (12 meses) para poder evaluar la eficacia y seguridad de la conversión a CsA.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Es un estudio que aborda una patología muy relevante en el paciente trasplantado, con un diseño bien realizado, diseñado especialmente en lo referente a la estratificación de pacientes. Sin embargo, no logra extraer conclusiones que sean trasladables a la práctica clínica habitual debido a un tiempo de seguimiento y a un tamaño muestral demasiado ajustados para lograr este objetivo.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diabetes mellitus del postrasplante

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diabetes mellitus del postrasplante. Tacrolimus. Ciclosporina A. Conversión. Ensayo clínico. Rechazo agudo. Función del injerto. Infección. Efectos adversos

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharif A, Hecking M, De Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014;14:1992-2000.