

## ¿Influye el régimen inmunosupresor en la supervivencia de receptores con hepatitis C que reciben un trasplante renal?

Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2008;85:1601-6.

Análisis crítico: Dolores Burgos Rodríguez, Domingo Hernández Marrero  
Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional, de cohortes, retrospectivo.
- Seguimiento prolongado, 10 años, y completo.

### ■ Fuentes de datos

Proceden de tres registros americanos activos: Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), Scientific Registry of Transplant recipients database (SRTR) y Medicare/Medicaid. Aunque son registros nacionales que se actualizan periódicamente, con un cumplimiento regular, no se mencionan la validación interna para la detección de valores perdidos e incongruentes, ni la validación externa, que garantiza la veracidad del registro. Tampoco se hace referencia a la independencia de la investigación de las personas que imputan o extraen los datos.

### ■ Variables analizadas

Se listan las variables incluidas, pero no se recogen algunas variables determinantes de la evolución, como el grado de severidad de afectación hepática, tratamiento antiviral previo y carga viral. Se analiza el régimen IS al alta postrasplante (análisis por ITT), pero no los cambios realizados, lo que dificulta la posibilidad de establecer una relación causa-efecto. Aunque se trata de un estudio de mortalidad, no se recoge como variable la causa de muerte.

### ■ Criterios de inclusión y periodo de estudio

Se estudian todos los primeros trasplantes renales solitarios realizados de 1995 a 2004, con un tamaño de la muestra que incluyó a 3.708 pacientes con virus de la hepatitis C (VHC +) y 75.629 pacientes sin esta infección (VHC -). No se identifican con claridad los criterios para recibir o no inducción, lo que induce a pensar si no recibieron inducción los pacientes con mayor comorbilidad o enfermedad hepática más avanzada. Periodo de estudio: desde la fecha del trasplante hasta la muerte del paciente, pérdida de seguimiento o final del periodo de observación.

### ■ Evaluación de la calidad

No se menciona la forma de desarrollar el modelo de regresión. Expresión adecuada en tablas, gráficas y

análisis de supervivencia. Los *hazard ratio* (HR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% se muestran claramente en el estudio, pero no se describe el manejo de los valores ausentes de las variables analizadas. El estudio muestra una definición clara de los objetivos, primario y secundarios.

### ■ Tratamiento de los resultados

Se plantea estudiar la asociación entre el uso de terapia con inducción y diferentes regímenes de inmunosupresión (IS) de mantenimiento con la supervivencia del paciente mediante un análisis de regresión de Cox. No se comenta si se testó adecuadamente la asunción de proporcionalidad, lo que puede ser uno de los puntos más problemáticos de la regresión de Cox. El modelo de Cox se construyó ajustándolo para características demográficas y clínicas, incluida la inmunosupresión. Se muestra una representación gráfica de los HR estratificada para el tiempo, que constituye una forma de expresar los efectos del tratamiento en función del tiempo de evolución, y que muestra que el efecto beneficioso de la inducción sobre la supervivencia se intensifica con el tiempo.

Aunque un 80% de los pacientes recibieron inducción en ambos grupos, hubiera sido deseable realizar un análisis de probabilidad de similitud (*propensity score*) para la utilización de tratamiento de inducción, y sus resultados mostrarlos en el modelo final de Cox, ajustado para otros factores de confusión. Esto evitaría el sesgo del uso de un determinado tratamiento en una población seleccionada.

Las curvas de supervivencia no muestran los pacientes en riesgo en cada tiempo.

No se cita el paquete estadístico utilizado.

Aunque no se menciona claramente si se realizaron interacciones con sentido biológico, la figura 1 del artículo que se comenta muestra la interacción realizada entre la presencia de VHC y la edad, demostrando un impacto menor de esta infección en la población de más edad (>50 años).

En cualquier caso, el modelo multivariante final muestra los HR y sus intervalos de confianza, de aquellas variables incluidas, el uso de inducción y diferentes regímenes IS, asociadas con la mortalidad.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Comparación basal de grupos: En el grupo de pacientes VHC(+) había más hombres y afroamericanos, habían permanecido en diálisis una media de 11 meses más antes del trasplante, y había más injertos de cadáver que en el grupo

VHC(-). El resto de las variables: edad donante-receptor, tratamiento antirrechazo con corticoesteroides, uso de corticoesteroides y presencia de diabetes fue similar en ambos grupos.

En el modelo de riesgo proporcional o estimativo de Cox, se muestra que la serología positiva para VHC otorga un riesgo relativo (RR) de 1,30 (IC 95%: 1,20-1,41,  $p < 0,0001$ ) para la muerte del paciente, comparado con los receptores con serología negativa para el VHC. Para este episodio adverso influyó de forma significativa la edad del receptor en el momento del trasplante ( $p < 0,0001$ ), siendo más marcado entre los pacientes jóvenes y menos marcado en los de más edad (interacción con la edad).

Globalmente, el uso de inducción en los pacientes VHC (+) se asoció a una reducción del riesgo de muerte, con un RR de 0,75 (IC 95%: 0,61-0,90,  $p = 0,003$ ), pero esta reducción de HR aparece a partir del segundo año del trasplante y no antes (análisis tiempo-dependiente de los efectos del tratamiento).

El riesgo de pérdida del injerto censurada por la muerte del paciente no se vio afectado por el uso de inducción (HR = 1,14; IC 95%: 0,92-1,42;  $p = 0,24$ ), pero la muerte con injerto funcionando sí se asoció de forma significativa con la terapia de inducción (HR = 0,71; IC 95%: 0,58-0,86;  $p = 0,0004$ ).

Un subanálisis no mostró diferencia entre los grupos con o sin inducción respecto a la función retardada del injerto, rechazo agudo o fallo del injerto.

Cuando se analizó el tipo de inducción, la reducción del riesgo de muerte fue significativa y de igual magnitud en ambos grupos: OKT3/ATGAM/TMG (HR = 0,79; IC 95%: 0,60-0,98;  $p = 0,03$ ) y Basiliximab/Daclizumab (HR = 0,82; IC 95%: 0,69-0,98;  $p = 0,03$ ).

Cuando se analizó el tipo de IS utilizada en receptores VHC (+), el uso de un determinado ACN (CsA/TAC) y el empleo o no de corticoesteroides no afectó a la mortalidad del paciente. Sin embargo, el uso de micofenolato de mofetilo (MMF) se asoció de forma significativa a una reducción del riesgo de mortalidad (HR = 0,77; IC 95%: 0,64-0,92;  $p = 0,005$ ).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Existe un aumento del riesgo de mortalidad, particularmente en los grupos más jóvenes en pacientes VHC(+), comparado con receptores VHC(-). En receptores VHC(+), el uso de terapia con inducción no aumentó el riesgo de mortalidad. En el grupo VHC(+), existe menor riesgo de mortalidad con inducción a partir del segundo año de trasplante y no en el grupo VHC(-). El uso de MMF se asoció a menor riesgo de mortalidad en el grupo VHC(+).

## ■ COMENTARIOS

En este estudio observacional de cohortes retrospectivo, los autores se plantean conocer la asociación entre el uso de terapia con inducción, diferentes regímenes de inmunosupresión y la supervivencia del paciente, mediante un análisis de Cox. Los autores presentan un estudio con seguimiento a 10 años, en el que se demuestra el aumento del riesgo de mortalidad en el grupo VHC(+) comparado con el grupo VHC(-), particularmente en los grupos más jóvenes. En el grupo VHC(+) el uso de terapia con inducción supuso un menor riesgo de mortalidad a partir del segundo año de trasplante y, en este grupo, el uso de MMF se asoció a menor riesgo de mortalidad.

El estado serológico positivo para el VHC se ha asociado con un aumento de la mortalidad y pérdida del injerto después del trasplante, en relación con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes postrasplante, sepsis y un mayor riesgo inmunológico (mayor tiempo en diálisis, mayores niveles de PARA, mayor número de trasplantes de cadáver, más afroamericanos, etc.)<sup>1</sup>. En este trabajo el hallazgo de que los pacientes más jóvenes VHC(+) trasplantados tienen mayor riesgo de mortalidad comparado con receptores VHC(-) es interesante, aunque conduce a pensar que el mayor riesgo cardiovascular asociado a pacientes de más edad, tanto VHC(+) como VHC(-), podría haber reducido el riesgo de mortalidad atribuible a la infección por VHC o enfermedad hepática. No podemos descartar en ningún momento la posibilidad de que existan diferencias en la gravedad de la enfermedad hepática o el genotipo del VHC; ya que estos datos no se recogen en el estudio. Éstas son algunas de las principales dudas que plantean cuando se analiza este trabajo.

El régimen IS óptimo en receptores VHC(+) no ha sido estudiado de forma rigurosa, y se ha demostrado que la replicación del VHC aumenta después del trasplante, probablemente como reflejo de un exceso de inmunosupresión. En el trasplante hepático, el uso de anticuerpos y corticoesteroides aumenta los niveles de ARN-VHC y el uso de MMF retrasa la recurrencia temprana de hepatitis C. Sin embargo, en el trasplante renal, el uso de inducción con anticuerpos no ha mostrado correlación con el nivel de viremia<sup>2</sup>, y el uso de MMF mantiene una buena supervivencia del injerto y del paciente a pesar del aumento