

¿La incidencia de función retrasada del injerto y de complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica en el trasplante renal de donante cadáver se ve afectada por la utilización de everolimus como tratamiento inmunosupresor de inducción?

Albano L, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. *Transplantation* 2009;88(1):69-76.

Análisis crítico: **Cristina Canal Girol, Joan Manuel Díaz Gómez**
Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, con un seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Asignación aleatoria, mediante un sistema generado por ordenador.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Multicéntrico.

■ Pacientes

- Se incluyeron 139 pacientes receptores de trasplante renal de donante cadáver con uno o más factores de riesgo de tener una función retrasada del injerto: edad del donante mayor de 55 años, edad del receptor mayor 60 años, tiempo de isquemia fría igual o superior a 24 horas o retrasplante renal.

Criterios de exclusión

Receptores de trasplante multiorgánico o trasplante previo no renal, injertos procedentes de donantes a corazón parado, ABO incompatibles o con prueba cruzada positiva, tasa de anticuerpos (PARA) igual o superior al 30%, receptores con índice de masa corporal mayor de 32 kg/m², virus de la hepatitis C positivo (donante o receptor), receptor con virus de inmunodeficiencia humana positivo, antígeno AgHBs positivo (donante o receptor).

■ Intervenciones

- Grupo inmediato (65 pacientes): everolimus (0,75 mg/12 h) desde el día 1 posterior al trasplante; grupo diferido (74 pacientes): ácido micofenólico durante las primeras 4 semanas posteriores al trasplan-

te y posteriormente sustituido por everolimus (0,75 mg/12 h). Todos los pacientes recibieron ciclosporina y corticoides desde el día 1 posterior al trasplante. Se aplicó tratamiento de inducción con anticuerpos antirreceptor de IL-2 a todos los pacientes. Se practicó una ecografía a la semana 4 del trasplante para evaluar la presencia de colecciones. Análisis estadístico efectuado según intención de tratar.

■ Variables de resultado

Variable principal. Variable compuesta por una de las siguientes: función retrasada del injerto, rechazo agudo confirmado por biopsia, pérdida del injerto, muerte del paciente o pérdida de seguimiento, complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica relacionadas con la cirugía del trasplante renal.

Variables secundarias. Función renal (filtrado glomerular), acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, suspensión precoz del tratamiento e interrupción del estudio.

■ Tamaño de la muestra

El cálculo se basó en presumir que el 55% de los pacientes del grupo inmediato pudiera experimentar la variable principal, y que pudiera haber una reducción del 25% en el grupo diferido comparado con el grupo inmediato. Con un poder estadístico del 80% y un valor alfa de 0,05, se requirió la aleatorización de 122 pacientes.

■ Promoción

El estudio está patrocinado por Novartis Pharma AG (Basilea, Suiza) y Novartis Pharma SAS (Rueil-Malmaison, Francia).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

No hay diferencias en las características de los receptores entre los dos grupos.

Variable principal	Grupo inmediato (n = 65)	Grupo diferido (n = 74)
Variable principal compuesta	55,4%	63,5%
RAR (%) (IC 95%)	8,1% (-8,2% a 24,4%)	
RRR (%) (IC 95%)	13% (-15% a 34%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 13 (NNTH 13 a ∞ a NNTB 5) ^a	
Función retrasada del injerto	24,6%	24,3%
RAR (%) (IC 95%)	-0,3% (IC: -14,6% a 14,0%)	
RRR (%) (IC 95%)	-1% (IC: -82% a 44%)	
NNT (IC 95%)	NNTH 344 (NNTB 8 a ∞ a NNTH 7) ^a	
Complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica	36,9%	37,8%
RAR (%) (IC 95%)	0,9% (IC: -15,2% a 17,0%)	
RRR (%) (IC 95%)	2% (IC: -50% a 37%)	
NNT (IC 95%)	NNTB 110 (NNTH 7 a ∞ a NNTB 6) ^a	

^aNNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño; Ver Nota metodológica: García López F. «Intervalo de confianza del número necesario para tratar». *Nefrología* 2006;26(Supl 5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la variable principal compuesta, en la función retrasada del injerto, ni en las complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica relacionadas con la cirugía del trasplante renal. Tampoco se observaron diferencias en el rechazo agudo confirmado por biopsia (el 10,8 frente al 9,5% en los grupos inmediato y diferido, respectivamente), la pérdida del injerto (el 7,7 frente al 4,1%), muerte del paciente (el 6,2 frente al 2,7%) o pérdida de seguimiento.

VARIABLES SECUNDARIAS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias: la media del filtrado glomerular entre los dos grupos fue similar a los 3 meses (inmediato: $52,7 \pm 20,4$ ml/min/1,73 m² frente a diferido: $48,8 \pm 19,6$ ml/min/1,73 m²); la suspensión precoz del tratamiento por acontecimientos adversos o pérdida del injerto tuvo un porcentaje similar (el 20 frente al 23%).

EFFECTOS SECUNDARIOS

La incidencia de acontecimientos adversos a los 3 meses fue similar en ambos grupos (el 98,5 frente al 100%), siendo mayoritariamente moderados y transitorios. El porcentaje de acontecimientos adversos severos fue similar (el 50,8 frente al 60,8%), de los cuales los más frecuentes fueron: infecciones (en el grupo inmediato) y trastornos urinarios y renales (en el grupo diferido).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes sometidos a trasplante renal con riesgo de presentar una función retrasada del injerto experimentan una similar recuperación de la función renal, cicatrización de la herida quirúrgica, eficacia y tolerancia a los 3 meses posteriores al trasplante, con una pauta inmunosupresora basada en corticoides, ciclosporina y everolimus, tanto si éste se introduce inmediatamente después del trasplante o a las 4 semanas.

■ COMENTARIOS

El everolimus es un inmunosupresor con propiedades antiproliferativas. En algunos estudios unicéntricos, el sirolimus se ha asociado con un aumento de la incidencia de función retrasada del injerto, así como de complicaciones de la cicatrización de

la herida quirúrgica. Este estudio, en cambio, no encuentra diferencias en estos dos aspectos al introducir el everolimus de forma precoz o tardía.

Una de las limitaciones del estudio es que, aunque el período de seguimiento es de 12 meses, los resultados expuestos en el artículo son los obtenidos del análisis primario realizado a los 3 meses. Además, se presenta el análisis *post hoc* de las complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica.

Aunque el análisis efectuado fue por intención de tratar, el porcentaje de pacientes en los que se suspendió precozmente el tratamiento fue similar en los dos grupos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables principales ni en las secundarias. La incidencia de rechazo agudo fue similar en ambos grupos con un grado de gravedad comparable, destacando que 3 de los 7 casos de rechazo en el grupo diferido aparecieron tras la conversión de ácido micofenólico a everolimus.

Aunque la incidencia de función retrasada del injerto fue similar en ambos grupos, la duración fue menor en el grupo diferido (7,6 días) comparado con el grupo inmediato (10,2 días), aunque el estudio destaca que no fue diseñado para evaluar este parámetro.

El filtrado glomerular a los 3 meses fue similar en los dos grupos, así como el grado de proteinuria, que fue documentada como efecto adverso en 4 pacientes (6,2%) del grupo inmediato y en cinco (6,8%) del grupo diferido (incluyendo 2 casos antes de la conversión de ácido micofenólico a everolimus).

Al analizar las complicaciones de la cicatrización de la herida quirúrgica los resultados no difirieron de forma significativa, tanto en el primer mes (cuando en el grupo diferido los pacientes recibían ácido micofenólico) como en el tercer mes, y las características en ambos grupos fueron similares; en el 87,5% de los casos fueron colecciones líquidas. Sin embargo, llama la atención que dichas complicaciones se catalogaron como acontecimientos adversos graves en 7 casos del grupo inmediato y en 4 casos del grupo diferido, a pesar de que sólo tuvo que suspenderse el tratamiento en un caso que pertenecía al grupo inmediato. La ecografía a las 4 semanas se practicó en 104 pacientes y puso de manifiesto colecciones líquidas perirrenales en un porcentaje similar en ambos grupos (inmediato: 36,7% frente a diferido: 34,5%).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina, corticoides y everolimus tiene una eficacia similar en pacientes sometidos a trasplante renal a corto plazo, tanto si el inhibidor de la señal de proliferación se introduce inmediatamente después del trasplante como si se inicia a las 4 semanas, sin implicar un enlentecimiento en la recuperación de la función renal ni un mayor número de complicaciones en la cicatrización de la herida quirúrgica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal.

Tema: Inmunosupresión.

Palabras clave: Trasplante renal. Everolimus. Función retrasada injerto. Complicaciones. Cicatrización.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alta.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(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).