

¿Aportan beneficios en cuanto a la tasa de efectos adversos, rechazo agudo y pérdida del injerto renal las combinaciones tacrolimus/sirolimus y ciclosporina/sirolimus frente a la pauta estándar actual de tacrolimus/micofenolato mofetilo?

Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1758-68.

Análisis crítico: Tamara Jiménez, Verónica López, Cristina Gutiérrez, Domingo Hernández
Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jul.11642

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, con una mediana de seguimiento de 8 años (rango 88 a 107 meses).

■ Asignación

- No se describe.

■ Enmascaramiento

- No ciego.

■ Ámbito

- Hospital Universitario en Miami, Florida, EE. UU.

■ Pacientes

- 150 pacientes de entre 14 y 78 años que reciben su primer trasplante renal de un donante cadáver o donante vivo no HLA idéntico; fueron aleatorizados inmediatamente antes del trasplante a uno de los 3 grupos de estudio.

■ Intervenciones

Tres grupos de tratamiento inmunosupresor, tacrolimus/sirolimus (TAC/SRL), tacrolimus/micofenolato mofetilo (TAC/MMF) y ciclosporina/sirolimus (CSA/SRL). Todos los pacientes recibieron terapia de inducción con daclizumab y corticosteroides de mantenimiento.

■ Variables de resultado

No se especifica cuál es la variable principal. Se evalúa rechazo agudo definido por biopsia, pérdida de injerto, efectos adversos y mortalidad. La función retrasada del injerto se definió como la necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante. Se recogió la incidencia de diabetes mellitus (DM) *de novo* postrasplante, definida por necesidad de tratamiento con insulina y/o hipoglucemiantes orales durante al menos 30 días en pacientes sin an-

tecedentes de DM. Se documentaron todas las infecciones y complicaciones postrasplante que requirieran hospitalización.

■ Tamaño muestral

- No se detalla el cálculo del tamaño muestral en la publicación.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Comparación de medias por ANOVA y *t* de Student y de proporciones por χ^2 . La incidencia de rechazo agudo, pérdida del injerto, muerte con injerto funcional, mortalidad, DM *de novo* y violaciones de protocolo se analizaron con curvas de tiempo hasta el evento por Kaplan-Meier y se comparan con test de rangos logarítmicos. Se ajustó por un método modificado de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se realizaron análisis multivariable de riesgos instantáneos de Cox para variables dependientes de tiempo y análisis de covarianza para otras variables de resultado, como filtrado glomerular (FG) estimado. El seguimiento del paciente se censuró para el primer evento que ocurriera, pérdida del injerto, muerte, pérdida de seguimiento (12 pacientes con injerto funcional) o fecha de cierre del estudio (1 de mayo de 2009).

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por el Comité de Ética e Investigación del centro. Los pacientes otorgaron consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el ensayo. No consta el número de registro en clinicaltrials.gov en la publicación.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores reconocen haber recibido financiación por parte del laboratorio Astellas para la realización de este ensayo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hay diferencias estadísticamente significativas salvo en cuanto a la edad del receptor, siendo mayor el número de pacientes < 45 años en el grupo TAC/SRL (68%), seguido por TAC/MMF (58%) y, por último, CSA/SRL (44%), con una $p = 0,05$.

Rechazo agudo

La incidencia de rechazo agudo comprobado por biopsia del injerto renal fue globalmente de 35 pacientes (24%), 25 (17%) de los episodios que ocurrieron durante los primeros 36 meses y 10 (7%) episodios a partir de entonces. La tasa de rechazo agudo (tabla 1) fue significativamente menor en el grupo TAC/MMF (12%) que en los grupos TAC/SRL (30%) o CSA/SRL (28%). Estas diferencias se observan en los 36 primeros meses postrasplante ($p = 0,05$).

Tabla 1. Incidencia de rechazo agudo y de fallo del injerto (censurado por muerte e injerto nunca funcionante)

	TAC/SRL (n = 50)	TAC/MMF (n = 50)	CSA/SRL (n = 50)
Rechazo agudo (%)	15/50 (30)	6/50 (12)	14/50 (28)
RR (IC 95%)	0,40 (0,17 a 0,95)		0,43 (0,18 a 1,03)
RAR (IC 95%)	18 (2,4 a 33,6)		16 (0,6 a 31,4)
NNT	6 (3 a 42)		7 (4 a 157)
Fallo del injerto (%)	10/50 (20)	9/50 (18)	10/50 (20)
RR (IC 95%)	0,90 (0,40 a 2,02)		0,90 (0,40 a 2,02)
RAR (IC 95%)	2,0 (-13,4 a 17,4)		2,0 (-13,4 a 17,4)
NNT/NNH	50 (6 a infinito, -8 a infinito)		50 (6 a infinito, -8 a infinito)

CSA/SRL: ciclosporina/sirolimus; IC: intervalo de confianza; NNH: número necesario tratar para daño; NNT: número necesario tratar para beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; TAC/MMF: tacrolimus/micofenolato mofetilo; TAC/SRL: tacrolimus/sirolimus.

En el análisis multivariante de Cox para la tasa de rechazo agudo se establece la persistencia del efecto beneficioso del grupo de tratamiento TAC/MMF ajustado a los efectos desfavorables de la raza no caucásica ($p = 0,0004$), edad menor del receptor ($p = 0,0006$) y edad de donante > 50 años ($p = 0,02$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en cuanto al desarrollo de un segundo episodio de rechazo agudo: TAC/MMF 6%, TAC/SRL 6% y CSA/SRL 8% ($p = 0,94$).

Lesiones crónicas del injerto renal: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos de tratamiento a lo largo de los 8 años del seguimiento: TAC/SRL 58%, TAC/MMF 46% y CSA/SRL 52% ($p = 0,57$).

Fallo del injerto

Desarrollaron fallo del injerto renal 29 pacientes, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos de tratamiento (tabla 1). Si se excluyen a aquellos pacientes con mal cumplimiento terapéutico, se observa una tendencia no significativa de menor número de eventos de fallo del injerto renal en el grupo TAC/MMF (6%) que en TAC/SRL (12%) y CSA/SRL (14%) ($p = 0,51$).

Función renal del injerto

Se observa una mejor función renal en el grupo de tratamiento TAC/MMF al comparar la media geométrica de la creatinina (Cr) y la media del FG con los grupos TAC/SRL y CSA/SRL a los 12, 24 y 84 meses del seguimiento, alcanzando en ambas variables significación estadística ($p = 0,03$, $0,02$ y $0,04$ para Cr y $p = 0,02$, $0,005$ y $0,09$ para el FG). No se observan diferencias en cuanto a la proteinuria, aunque sí una menor tendencia en el grupo de TAC/MMF. Se muestra una asociación significativa entre mayor edad del donante y un menor FG. Aun cuando se analizan los datos teniendo en cuenta ambos tipos de donantes (< o > 37,5 años), persiste una diferencia significativa a los 12, 24 y 36 meses en el grupo TAC/MMF respecto a un mejor FG ($p = 0,0009$, < $0,0001$ y $0,008$).

Infecciones

El porcentaje de pacientes con infecciones que requirieron hospitalización fue similar en los tres grupos de tratamiento: 40% en el grupo TAC/SRL, 30% en TAC/MMF y 42% en CSA/SRL ($p = 0,41$). Se observa una tendencia a menor tasa de infecciones virales en el grupo TAC/MMF (6%) frente a TAC/SRL (20%) y CSA/SRL (20%) ($p = 0,02$).

Muerte con injerto renal funcionante

Se observaron importantes diferencias en los tres grupos en cuanto a las tasas de muerte con injerto renal funcionante y mortalidad global ($p < 0,01$ y $p < 0,002$), especialmente tras 36 meses postrasplante ($p < 0,008$ y $p < 0,0007$). Las tasas de riesgo de muerte con injerto renal funcionante y cualquier muerte son significativamente mayores para el grupo TAC/SRL (26 y 34%, respectivamente), comparadas con TAC/MMF (12 y 14%) y CSA/SRL (4 y 6%). Las diferencias entre el grupo CSA/SRL frente a TAC/MMF no alcanzaron significación estadística. Teniendo en cuenta las causas de la muerte, al censurar aquellas secundarias a neoplasias no se observan diferencias significativas en cuanto a la tasa de riesgo de muerte en los tres grupos de tratamiento: TAC/SRL 22%, TAC/MMF 14% y CSA/SRL 6% ($p = 0,07$). Tampoco se observan diferencias significativas en la tasa de riesgo de pérdida del injerto: TAC/SRL 48%, TAC/MMF 32% y CSA/SRL 28% ($p = 0,17$).

Al comparar cada grupo de tratamiento con las otras dos opciones terapéuticas, solo observamos diferencias significativas en el grupo CSA/SRL frente a TAC/SRL:

- Grupo CSA/SRL frente TAC/SRL: riesgo relativo (RR): 0,15 (0,04 a 0,65), reducción relativa del riesgo (RRR): 85% (35 a 96), reducción absoluta del riesgo (RAR): 22% (8,7 a 35,3), número necesario tratar para beneficio (NNT): 5 (3 a 12).

Mortalidad

Al comparar cada grupo de tratamiento con las otras dos opciones terapéuticas, solo se observan diferencias significativas en el grupo CSA/SRL frente a TAC/SRL y TAC/MMF frente a TAC/SRL:

- Grupo TAC/MMF frente a TAC/SRL: RR: 0,41 (0,19 a 0,91), RRR: 59% (9 a 81), RAR: 20% (3,7 a 36,3), NNT: 5 (3 a 27).
- Grupo CSA/SRL frente a TAC/SRL: RR: 0,18 (0,06 a 0,56), RRR: 82% (44 a 94), RAR: 28% (13,3 a 42,7), NNT: 4 (3 a 8).

Diabetes *de novo* tras trasplante renal y dislipemia

La tasa de riesgo de DM *de novo* no fue significativamente diferente en los tres grupos de tratamiento, pero se observa un porcentaje menor en el grupo TAC/MMF (19%) que en TAC/SRL (32%) y CSA/SRL (31%) ($p = 0,16$). En cuanto a la terapia antilipemiente, se observa un menor porcentaje de pacientes con dicha medicación a los 12, 36 y 84 meses en el grupo TAC/MMF (18,3 y 39%) frente a TAC/SRL (56,7 y 55%) y CSA/SRL (87,8 y 79%) ($p < 0,0001$, $p = 0,007$ y $p = 0,007$).

Al comparar cada grupo de tratamiento con las otras dos opciones terapéuticas, solo observamos diferencias significativas en el grupo TAC/MMF frente a TAC/SRL, y TAC/MMF frente a CSA/SRL:

- Grupo TAC/MMF frente a TAC/SRL: RR: 0,32 (0,16 a 0,52), RRR: 68% (38 a 84), RAR: 38,5% (20,5 a 56,4), NNT: 3 (2 a 5).
- Grupo TAC/MMF frente a CSA/SRL: RR: 0,20 (0,11 a 0,39), RRR: 80% (61 a 89), RAR: 69,2% (54,4 a 84), NNT: 2 (2 a 2).

Rechazo y violación del protocolo

La tasa de violación del protocolo fue significativamente mayor en los grupos TAC/SRL (68%) y CSA/SRL (78%), en comparación con TAC/MMF (18%) ($p < 0,0001$). Al censurar a los pacientes teniendo en cuenta la violación del protocolo, continuamos observando de forma significativa una menor tasa de rechazo agudo en el grupo TAC/MMF ($p = 0,01$).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del injerto entre los tres grupos. Las mayores diferencias obtenidas muestran que la combinación TAC/MMF es significativamente superior, ya que se observa una menor tasa de rechazo agudo, de disfunción renal, de dislipemia y de violaciones del protocolo, con una tendencia no significativa a un menor porcentaje de infecciones y un menor número de eventos de fallo del injerto renal al excluir a aquellos pacientes con mal cumplimiento terapéutico.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los inhibidores de la calcineurina (TAC y CSA) son fármacos inmunosupresores potentes, eficaces en disminuir la incidencia de rechazo agudo en el trasplante de órganos sólidos. Sin embargo, contribuyen a la pérdida del injerto debido a su efecto nefrotóxico intrínseco e irreversible. En las dos últimas décadas, se han empleado como tratamiento coadyuvante fármacos no nefrotóxicos como el MMF e inhibidores de la señal de proliferación (SRL y everolimus), cuyo efecto beneficioso sobre el músculo liso vascular puede contribuir a minimizar el daño del injerto renal. En este estudio se evalúan los resultados a largo plazo de diferentes regímenes inmunosupresores de inicio. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, si bien no se define cómo se lleva a cabo la aleatorización o si existe o no enmascaramiento. Tampoco se determina cuál es la variable principal del estudio. Los autores utilizan para el valor de Cr en suero la media geométrica que aporta como ventajas la consideración de todos los valores de la distribución y una menor sensibilidad que la media aritmética a los valores extremos.

Se observa en el grupo TAC/MMF una menor tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia en los primeros 36 meses posttrasplante, mejor función renal mantenida a lo largo del seguimiento, menor tasa de dislipemia, de infecciones víricas que requieren hospitalización y menores violaciones del protocolo, alcanzando la significación estadística en comparación con TAC/SRL y CSA/SRL. Además se evidencia una menor tendencia al desarrollo de DM *de novo* en dicho grupo. Se añade a estos resultados un beneficio del grupo CSA/SRL en cuanto a la tasa de muertes de cualquier causa y muertes con injerto renal funcionando que alcanza significación estadística.

En otros estudios aleatorizados no se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de rechazo agudo entre TAC/SRL y TAC/MMF, al contrario de lo observado en este trabajo. Los autores justifican dicha diferencia por niveles subterapéuticos de SRL a los 6 meses posttrasplante.

A pesar de los beneficios observados con el tratamiento TAC/MMF, no se encontraron diferencias en la supervivencia del injerto entre los 3 grupos de tratamiento. En espera de futuros estudios que ayuden a establecer la mejor pauta inmunosupresora que evite el efecto nefrotóxico de los fármacos anticalcineurínicos, este estudio apoya los resultados del estudio ELITE-Symphony.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio sugiere que la terapia inmunosupresora de mantenimiento con TAC/MMF confiere una menor tasa de rechazo agudo y efectos adversos que la terapia con TAC/SRL o CSA/SRL, aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto renal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Trasplante renal.

Subtema: Inmunosupresión.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Tacrolimus. Sirolimus. Ciclosporina. Rechazo agudo. Supervivencia.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

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).