

¿Es eficaz el tratamiento con sirolimus en la prevención secundaria de tumores cutáneos en pacientes trasplantados renales que están recibiendo inhibidores de la calcineurina?

Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al., for the TUMORAPA Study Group. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.

Análisis crítico: Carmen Vozmediano¹, Elisa Pereira¹, Luis G. Piccone¹, Domingo Hernández²

¹ Sección de Nefrología. Hospital General Universitario. Ciudad Real

² Sección de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11861

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio experimental, controlado, aleatorizado, abierto, en fase III, de grupos paralelos, comparando sirolimus (SRL) con fármacos inhibidores de la calcineurina (CNI), con un período de seguimiento de 2 años.

■ Asignación

- Aleatorizada. No se describe cómo se genera la secuencia de aleatorización.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Hospitalario de tercer nivel y multicéntrico europeo.

■ Pacientes

- Se reclutaron un total de 120 pacientes. Tratamiento inmunosupresor previo a la aleatorización: prednisona a dosis máxima de 10 mg/día, azatioprina a dosis máxima de 1 mg/kg/día o micofenolato mofetilo a dosis máxima de 1,5 g/día y ciclosporina (niveles sanguíneos: 75-125 ng/ml) o tacrolimus (niveles sanguíneos: 4-7 ng/ml).

Criterios de inclusión: Trasplantados renales con función renal estable y en tratamiento con CNI que hubieran tenido al menos un carcinoma cutáneo de células escamosas después del trasplante.

■ Criterios de exclusión:

- Trasplante multiorgánico.
- Historia de rechazo en los últimos 6 meses.
- Función deteriorada del injerto (Cockcroft-Gault < 30 ml/min/1,73 m²) o proteinuria > 1 g/día.
- Hiperlipidemia no controlada.
- Trastornos hematológicos o hepáticos.
- Tratamiento con retinoides.

■ Intervenciones

- Los pacientes fueron asignados a dos grupos de tratamiento:

1. Grupo SRL: se suspenden los CNI y se inicia tratamiento con SRL para mantener niveles sanguíneos entre 6 y 12 ng/ml.
2. Grupo CNI: continúan con tratamiento previo, ciclosporina o tacrolimus a las dosis descritas. En ambos grupos se mantuvieron los fármacos antiproliferativos (azatioprina o micofenolato mofetilo).

■ Variables de resultado

Principal: Incidencia de nuevos tumores cutáneos de células escamosas.

■ Secundarias:

- Tiempo hasta la aparición de un nuevo carcinoma cutáneo de células escamosas.
- Incidencia de otros tumores cutáneos diferentes al de células escamosas y de tumores no cutáneos.
- Función del injerto.

■ Tamaño muestral

- No se describe el cálculo del tamaño muestral ni se comentan las posibles pérdidas durante el seguimiento. Análisis por intención de tratar.

■ Ética y registro

- Protocolo aprobado por los Comités de Ética e Investigación de los centros participantes y por la Agencia Francesa de Seguridad de Productos de Salud. Los pacientes recibieron una descripción detallada del estudio y firmaron el consentimiento informado. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00133887.

■ Promoción y conflictos de interés

- Estudio realizado con el apoyo de Hospices Civils de Lyon y subvencionado por el Ministerio Francés de Salud, la Sociedad Francesa de Dermatología y los laboratorios Pfizer (previamente Wyeth). El grupo farmacéutico Pfizer no participó en el diseño del estudio, la recogida de datos, el análisis de estos, ni tampoco en la interpretación de los resultados.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No existen diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los pacientes aleatorizados.

Variable principal

Véase la tabla 1.

Tabla 1. Variables principales de resultado

Variable principal	Grupo SRL (n = 64)	Grupo CNI (n = 56)
Incidencia de nuevos tumores cutáneos de células escamosas (%)	14 (22)	22 (39)
RR (IC 95 %)	0,56 (0,32-0,98)	
RAR (%) (IC 95 %)	17,4 (1,1-33,7)	
RRR (%) (IC 95 %)	44 (2-68)	
NNT (IC 95 %)	6 (3-92)	

Grupo CNI: grupo de inhibidores de la calcineurina; Grupo SRL: grupo de sirolimus; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario para tratar; RR: riesgo relativo; RAR: reducción absoluta de riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variables secundarias

Incidencia de nuevos tumores cutáneos diferentes al carcinoma de células escamosas: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de nuevos tumores cutáneos diferentes al carcinoma de células escamosas entre los pacientes con SRL y los pacientes con CNI ($3,8 \pm 3,6$ vs. $5,9 \pm 6,5$, $p = 0,47$).

Incidencia de tumores no cutáneos: Un total de 6 pacientes presentaron tumores no cutáneos, 3 en el grupo de SRL y 3 en el grupo de CNI.

Función del injerto: No se produjeron episodios de rechazo agudo durante el período de estudio en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Efectos secundarios

La incidencia de efectos secundarios fue más elevada en el grupo de SRL que en el grupo de CNI (94 vs. 25 %). La reducción de la dosis de SRL o tratamientos específicos fueron suficientes para controlar dichos efectos, pero supuso la suspensión del fármaco en el 23 % de los pacientes del grupo de SRL. Los principales eventos adversos fueron edema, acné, aftas orales, proteinuria, dislipidemia, anemia y neumonitis, siendo esta última la principal causa de retirada de SRL. Los pacientes con protocolos de conversión rápida a SRL presentaron una mayor tasa de efectos secundarios frente a pacientes con protocolos de conversión progresivos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con trasplante renal funcionante que han presentado al menos un carcinoma cutáneo de células escamosas, la conversión de un CNI a SRL disminuye el riesgo de desarrollar nuevos tumores cutáneos de células escamosas y retrasa la aparición de dichas lesiones, frente a aquellos enfermos que continúan con CNI.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El cáncer de piel es una patología muy prevalente en los pacientes con trasplante renal, pudiendo llegar a afectar al 50 % de estos. El tratamiento inmunosupresor constituye un factor de riesgo de primera magnitud para su desarrollo. Estudios previos han demostrado que los fármacos anti-mTOR (*mammalian target of rapamycin*: sirolimus o everolimus) tienen propieda-

des antiproliferativas, lo que les confiere actividad antineoplásica, principalmente en tumores cutáneos. Por tanto, la conversión de un CNI a un fármaco anti-mTOR en pacientes con tumores de piel representa una estrategia terapéutica apropiada para minimizar estas complicaciones tumorales.

El estudio que se analiza es un ensayo clínico, fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico que tiene como objetivo principal investigar la eficacia de SRL en la prevención secundaria de tumores cutáneos en trasplantados renales que están recibiendo tratamiento con CNI. El objetivo está claramente definido, así como la intervención y la variable principal y las secundarias. La asignación a ambos grupos de tratamiento se realizó de forma aleatoria. Asimismo, las características basales de ambos grupos fueron similares, lo que confiere homogeneidad a la muestra, si bien no se especifica el cálculo exacto del tamaño muestral.

Los resultados muestran que los pacientes del grupo de SRL presentan un menor riesgo de desarrollar nuevos tumores cutáneos de células escamosas y además retrasa su aparición. Este efecto antitumoral es más evidente cuando el SRL se introduce después de un primer tumor cutáneo, frente a su conversión cuando han ocurrido varios tumores cutáneos previamente. Estos datos sugieren que, cuanto más precoz sea la conversión a SRL después de un tumor cutáneo, mayor será su eficacia para prevenir nuevos tumores.

Como era de esperar, el principal problema en el grupo experimental fue el importante número de efectos secundarios, que obligó a la suspensión del fármaco en el 20-30 % de los pacientes. La neumonitis fue la principal causa de suspensión. Una reducción de la dosis de SRL o protocolos de conversión progresivos pudieran disminuir la relación riesgo-beneficio. Con todo, no se encontraron diferencias en la tasa de rechazo agudo entre ambos grupos.

Este ensayo clínico aporta evidencia sobre los beneficios de la conversión precoz de un CNI a SRL para la prevención secundaria de tumores cutáneos de células escamosas en pacientes con trasplante renal. No obstante, la elevada tasa de efectos secundarios que supone el tratamiento con SRL puede limitar la eficacia de esta estrategia terapéutica en un elevado porcentaje de pacientes.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los pacientes con trasplante renal presentan un alto riesgo de desarrollar tumores cutáneos. La conversión precoz de un CNI a SRL en pacientes que ya han presentado un tumor de células escamosas disminuye el riesgo de desarrollar nuevos tumores cutáneos y retrasa su aparición. La elevada tasa de efectos secundarios de estos fármacos conlleva buscar estrategias para minimizar el riesgo-beneficio (dosis más bajas y/o protocolos de conversión progresivos).

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal.

Tema: Tumores cutáneos.

Tipo de artículo: Prevención secundaria.

Palabras clave: Trasplante renal. Tumores cutáneos. Carcinoma de células escamosas. Sirolimus. Inhibidores de calcineurina.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

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).