

¿Es seguro y eficaz el uso de células madre autólogas mesenquimales como alternativa al uso de inmunosupresión de inducción con anticuerpos en el trasplante renal de donante vivo ABO compatibles y *cross-match* negativo?

Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1169-77.

Análisis crítico: Nuria Montero, Marta Crespo, Julio Pascual
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Dec.11860

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, unicéntrico con 15 meses de seguimiento (enero de 2008 a mayo de 2009).

■ Asignación

- Aleatorizada y abierta. No se puede evaluar si existe sesgo de selección, dado que utilizan un ordenador (STATA 9.0, StataCorp) para generación de la secuencia de aleatorización (bajo riesgo), pero no especifican la técnica para implementar la secuencia generada.

■ Enmascaramiento

- No queda claro si se respeta el doble o el triple ciego. Sí se especifica que los grupos se identificaron como A, B o C para «preservar el enmascaramiento durante el análisis estadístico», pero no definen si se enmascara, ni cómo, al paciente y al clínico.

■ Ámbito

- Hospitalario unicéntrico, Fuzhou General Hospital, Xiamen University, China.

■ Pacientes

- Reclutados inicialmente 186 pacientes con los siguientes criterios de inclusión:
 - a) Trasplante renal de donante vivo emparentado.
 - b) Consentimiento informado.
 - c) ABO compatible y *cross-match* HLA negativo.
 Los criterios de exclusión incluían:
 - a) Uso de transfusiones sanguíneas (previo o después del trasplante).
 - b) Infecciones sistémicas activas.
 - c) Tratamiento antineoplásico previo.
 - d) Embarazo.
 - e) Obesidad (índice de masa corporal > 28 kg/m²).
 - f) Alteraciones bioquímicas: colesterol total ≥ 300

mg/dl, triglicéridos ≥ 400 mg/dl, leucocitos ≤ 3·10³/μl o plaquetas ≤ 75 x 10³/μl.

■ Intervenciones

Los pacientes fueron asignados a tres grupos de tratamiento: Grupo A (n = 53): células madre mesenquimales (MSC) (1-2 x 10⁶/kg i.v. el día 0 y el día 14) y dosis estándar de tacrolimus (0,12 mg/kg para mantener niveles 8-12 ng/ml en el primer trimestre, 5-8 ng/ml en el segundo y 3-7 ng/ml a partir del tercero) o ciclosporina 6,5 mg/kg (niveles 2 horas posdosis matutina de 1000-1200 ng/ml en el primer trimestre, 800-1000 ng/ml en el segundo y 600-800 ng/ml a partir del tercero).

Grupo B (n = 53) (1 exclusión del análisis final por pérdida de seguimiento): igual que el anterior, pero con tacrolimus o ciclosporina en dosis reducida (el 80 % de la dosis del grupo A).

Grupo C (n = 53) (2 exclusión del análisis final por pérdida de seguimiento): anticuerpo contra receptor interleucina (IL)2 basiliximab (20 mg i.v. el día 0 y el día 4) y dosis estándar de tacrolimus o ciclosporina (como en el grupo A). En todos los grupos se asoció también: Micofenolato mofetil oral (2 g/día si peso paciente ≥ 80 kg; 1,5 g/día si < 80 kg). Corticoides: metilprednisolona 6 mg/kg i.v. del día 0 al 3, 240 mg/día 4, 160 mg/día 5 y 80 mg/día 6; del día 7 al 14, 30 mg/día de prednisona; bajando hasta 20 mg/día en el primer trimestre, 10-15 mg/día en el segundo y 5-10 mg/día a partir del tercero.

Ante episodios de rechazo, los pacientes fueron tratados de forma similar con bolus de metilprednisolona y, en caso de rechazo corticorresistente, con Inmunoglobulina anti-linfocito T humano de conejo (ATG).

■ Variables de resultado

Variable resultado principal

Incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia (y severidad histológica por Banff). Filtrado glomerular estimado por MDRD en el primer año.

VARIABLES SECUNDARIAS

Supervivencia del paciente y del injerto al año.
Incidencia de efectos adversos (incluyendo infecciones oportunistas).

Tamaño muestral

Inicialmente fue de 186 pacientes, aunque al final se aleatorizaron 159. Basado en una incidencia de rechazo agudo en el primer año del 30 % y asumiendo un descenso del riesgo de rechazo del 7,5 % con células madre mesenquimales, se esti-

mó la necesidad de 53 pacientes por grupo para una potencia del 80 % con error tipo I de 0,05 (test de independencia de χ^2).

Ética y registro

Protocolo aprobado por el Comité de Ética e Investigación clínica del Fuzhou General Hospital, China. Los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el ensayo. Registrado en clinicaltrials.gov con el número NCT00658073.

RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

No hubo diferencias significativas en edad, sexo, compatibilidad HLA, seroestatus citomegalovirus donante-receptor, anticuerpos reactivos a panel de linfocitos (PRA), tiempo en diálisis, causa de enfermedad renal, tiempo de cirugía o tiempos de isquemia fría y caliente.

VARIABLES PRINCIPALES DE RESULTADOS

Véase la tabla 1.

Tabla 1. Variables principales de resultado

	Grupo A (n = 53) Dosis estándar ICN	Grupo C (n = 51) Control	Grupo B (n = 52) Baja dosis ICN
Incidencia de rechazo agudo al año por biopsia	8	13	9
RAR (%) (IC 95%)	-10,4 (-25,8 a 5)		-8,2 (-24,0 a 7,6)
RRR (%) (IC 95%)	-40,8 (-73,2 a 30,8)		-32,1 (-68,2 a 44,8)
NNT (IC 95%)	-10 (-4 a 20)		-12 (-4 a 13)
FGe ml/min/1,73 m ² (diferencia media respecto al control (IC 95 %)			
- a los 7 días	24,4 (11,9 a 37,0) ^a		22,4 (10,8 a 34,0) ^a
- a los 6 meses	1,2 (-7,9 a 10,3)		1,1 (-9,3 a 11,6)
- al año	9,1 (1,6 a 16,5) ^a		4,0 (-2,9 a 10,9)

FGe: filtrado glomerular estimado; IC: intervalo de confianza; CNi: inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina); NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo. ^a p < 0,05.

VARIABLES SECUNDARIAS

La supervivencia del paciente al año fue en todos los grupos, del 100 %.

La supervivencia del injerto fue similar, con pérdida del injerto en:

- 1 paciente (1,9 % [intervalo de confianza -IC- 95 %, 0 a 5,5]) en el grupo A.
- 2 pacientes (3,8 % [IC 95 % 0 a 9]) en el grupo B.
- 1 paciente (2,0 % [IC 95 % 0 a 5,7]) en el grupo control.

Efectos secundarios

Se observó una menor incidencia de efectos adversos en los grupos de MSC (A y B) con una reducción relativa del riesgo de 24,3 % (IC 95 % 37,2 a 8,8), una reducción absoluta del riesgo de 20,5 % (IC 95 % 34,1 a 6,9) y un número necesario de pa-

cientes para tratar de 5 (de 3 a 14). En particular, hubo una menor incidencia de infecciones oportunistas (cándida, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple) en el grupo B (MSC-baja dosis de inhibidores de la calcineurina) comparada con la del grupo control (razón de riesgos 0,28 [IC 95 % 0,10 a 0,76]; $p = 0,01$). No hubo diferencias respecto a leucopenia, linfopenia, otras infecciones como neumonía, nasofaringitis, infecciones urinarias o flebitis, proteinuria, hematuria, retraso en la cicatrización de heridas o linfocele.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de MSC comparado con los anticuerpos contra receptor-IL-2 como terapia de inducción en el trasplante renal de donante vivo emparentado confiere menor incidencia de rechazo agudo en los 6 primeros meses, menos infecciones oportunistas y mejor función del injerto al año sin comprometer la supervivencia del paciente o injerto.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Está justificada la búsqueda de nuevas estrategias que permitan mejorar la supervivencia a corto y largo plazo en trasplante renal. A pesar de la progresiva mejoría de estos parámetros en los últimos años, el rechazo agudo y crónico continúan siendo causas frecuentes de disfunción renal y pérdida del injerto. Las estrategias terapéuticas más recientes buscan nuevos mecanismos de acción que permitan aumentar la eficacia inmunosupresora minimizando los efectos secundarios. Las MSC aparecen como potencial agente terapéutico por sus propiedades tanto inmunomoduladoras como de reparación tisular, por su capacidad de migración a las zonas dañadas de los tejidos y como estimulantes de la reparación mediante la secreción de factores antifibróticos y proangiogénicos^{1,2}.

Este ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y unicéntrico comparó durante un año un régimen basado en inducción con MSC (con dos grupos diferentes basados en dosis plena o reducida de inhibidores de la calcineurina [CNI]) frente a una terapia estándar de inducción con anti-IL-2. No hubo diferencias en la primera variable de resultado principal, definida como el rechazo agudo durante el primer año, si bien los pacientes que recibieron MSC tuvieron menor grado de severidad, efecto beneficioso atribuible a la acción antiinflamatoria celular de las MSC. Sí se observaron diferencias significativas en la segunda variable principal de resultado, la función renal al primer año, que resultó mejor en el grupo de MSC y dosis plena de CNI que en el grupo control. La diferencia fue muy evidente a los 7 días, sugiriendo una acción beneficiosa muy precoz, que permite un cierto efecto, mucho más discreto, al final del primer año. El significado clínico de esta discreta mejoría es necesario confirmarlo a más largo plazo.

Durante el año de seguimiento, el perfil de seguridad de la nueva terapia parece favorable, ya que permitió observar una menor tasa de infecciones oportunistas en el grupo de MSC y dosis reducidas de CNI. Es decir, el efecto beneficioso en función renal solo se observa con dosis plenas, grupo en el que no se detecta reducción de infecciones, mientras que el efecto beneficioso en reducción de infecciones solo se observa en el grupo de dosis más baja de CNI, en el que no se detecta el beneficio en función renal. Aunque en el artículo original los autores omiten información sobre las posibles diferencias de profilaxis antibiótica que pudieran justificar diferencias en infecciones, en una carta posterior los autores confirman una idéntica profilaxis en los 3 grupos². También se omite en el artículo original la información sobre posible aparición de neoplasias malignas, si bien en la referida carta posterior se confirma que no apareció ninguna durante el año de seguimiento en ninguno de los 3 grupos². Este hecho es de gran relevancia y deberá confirmarse a largo plazo, ya que la terapia con MSC en ratones se ha asociado de modo muy claro con un efecto favorecedor del desarrollo de metástasis³.

En resumen, se trata de un ensayo clínico aleatorizado, metodológicamente correcto, pero limitado a un subtipo de trasplante renal específico que aporta una nueva opción de tratamiento inmunosupresor efectivo y seguro al año del trasplante. No parecen confirmarse en esta experiencia efectos beneficiosos que permitan asegurar que esta terapia deba ser de elección en el paciente estándar. Será necesario esperar nuevos datos de seguimiento a largo plazo con relación a la función del injerto, seguridad y supervivencia.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de MSC como terapia de inducción podría conferir mejor función del injerto sin más riesgo de rechazo, disminuyendo el riesgo de infecciones oportunistas. Se requieren más ensayos clínicos para corroborar la hipótesis. Será igual-

mente muy importante evaluar este efecto a largo plazo y comprobar que esta terapia no se asocia a una mayor incidencia de neoplasias.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Trasplante renal.

Subtema: Terapia de inducción.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Células madre mesenquimales. Ensayo clínico. Terapia de inducción. Rechazo agudo. Trasplante renal.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(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).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoogduijn MJ, Popp FC, Grohnert A, Crop MJ, van Rhijn M, Rowshani AT, et al. Advancement of mesenchymal stem cell therapy in solid organ transplantation (MISOT). *Transplantation* 2010;90:124-6.
2. Riella LV, Chandraker A. Stem cell therapy in kidney transplantation. *JAMA* 2012;308:130-1.
3. Reinders ME, Fibbe WE, Rabelink TJ. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy in renal disease and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:17-24.