

¿Es eficaz el tratamiento con fármacos bloqueantes de los receptores de la angiotensina II para prevenir la progresión de la fibrosis intersticial y de la enfermedad renal crónica en pacientes trasplantados renales?

Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:320-7.

Análisis crítico: **Beatriz Sánchez-Sobrino**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

NefroPlus 2013;5(1):70-3

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12211

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de losartán en la prevención o enlentecimiento de la expansión del compartimento intersticial a nivel de la corteza renal (indicador de fibrosis intersticial y atrofia tubular [IF/TA]) o de la pérdida del injerto renal por IF/TA en pacientes trasplantados renales. Seguimiento a 5 años.

■ Asignación

- Aleatorización en proporción 1:1 por bloques de 2-6 pacientes generados por ordenador y estratificada según edad del donante, filtrado glomerular (FG) estimado y presencia de rechazo agudo (sí/no) antes de la aleatorización.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Dos hospitales con programa de trasplante renal (TxR) en EE. UU.

■ Pacientes y evaluaciones

Se reclutaron un total de 153 pacientes. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento previo a la aleatorización: 100 % pacientes con inhibidores de la calcineurina (ICN: ciclosporina/tacrolimus) y micofenolato mofetilo; tratamiento de inducción: 82 % timoglobulina con suspensión de los esteroides a los 5 días del TxR y 18 % antagonistas de la interleucina 2 sin suspensión de esteroides. No se detallan niveles sanguíneos de ICN, aunque se refleja que fueron similares en ambos grupos durante todo el estudio.

Criterios de inclusión: 1.º o 2.º TxR solo o en combinación con trasplante de páncreas.

Criterios de exclusión:

- Creatinina plasmática $\geq 2,5$ mg/dl.
- Potasio sérico $> 5,4$ mEq/l.
- Estenosis documentada de la arteria del injerto

renal.

- Receptores de injertos procedentes de gemelos HLA-idénticos.
- Enfermedad renal primaria con alto riesgo de recidiva.

■ Evaluaciones

Basalmente antes de la aleatorización y anualmente durante la fase de tratamiento: registro de tensión arterial (TA), albuminuria (cociente albúmina/creatinina [alb/cro] en orina de primera hora de la mañana) y FG determinado mediante aclaramiento urinario de iotalamato.

Biopsia del injerto basal y a los 5 años. Se calculó la fracción de volumen cortical renal ocupado por intersticio (VvInt/C) mediante un sistema de recuento de puntos (número de puntos situado en el intersticio respecto al número de puntos ubicado en tejido cortical).

Determinación de proteinuria de 24 horas a los 5 años.

La adherencia al tratamiento se confirmó por recuento de comprimidos.

■ Intervención

En los 3 primeros meses tras el TxR, los pacientes fueron asignados a grupo de tratamiento con losartán (100 mg al día) o placebo.

En ambos grupos, el objetivo de TA sistólica fue < 130 mmHg y el de TA diastólica < 80 mmHg, utilizando calcioantagonistas como fármaco de primera elección, diuréticos como segunda elección y betabloqueantes como tercera línea. No se permitió el uso de inhibidores de la enzima de conversión (IECA) ni otros bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARAI).

■ Variables de resultado

Variable principal: variable combinada de pérdida del injerto por IF/TA o duplicación del VvInt/C en la biopsia realizada a los 5 años respecto a la biopsia basal del injerto renal.

Variables secundarias: variable combinada de

pérdida del injerto renal por cualquier causa o duplicación de VvInt/C a los 5 años, cambios anuales en albuminuria y FG medido por iotalamato, variable combinada de pérdida del injerto por cualquier causa, muerte o duplicación de la creatina sérica a los 5 años. Análisis conjunto e independiente de cada componente de las variables combinadas principal y secundarias.

■ Tamaño muestral



Para el cálculo del tamaño muestral, los investigadores estimaron que el tratamiento con losartán reduciría un 60 % la proporción de pacientes que alcanzarían el objetivo principal de pérdida del injerto por IF/TA o duplicación del VvInt/C. Teniendo en cuenta una tasa de abandono del 10 % y una pérdida por fallecimiento del paciente del 3,5 % en 5 años, se consideró que debían incluirse 136

pacientes en total para obtener una potencia del 90 % y un error tipo I (α) de 0,05.

Tras un análisis interno a los 2 años del estudio, se aumentó el tamaño muestral a 154 pacientes debido a que el número de biopsias no realizadas o con muestras inadecuadas fue superior al previsto y a que en un porcentaje de pacientes se prescribió IECA/ARAII prohibidos por el protocolo.

■ Promoción

Patrocinado por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. El investigador principal tuvo acceso pleno a todos los datos del estudio y respondió por la veracidad de estos. Medicación proporcionada por los laboratorios Merck. Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se cribaron 785 pacientes, de los cuales 336 firmaron el consentimiento y 153 fueron aleatorizados a losartán (77 pacientes) o placebo (76 pacientes). La muestra de la biopsia basal no fue adecuada para el análisis morfológico en 31 pacientes y no se pudieron realizar 12 biopsias de finalización del estudio por diferentes motivos. Únicamente 91 pacientes (47 en losartán y 44 en placebo) pudieron ser analizados para la variable principal y la variable secundaria de pérdida injerto por cualquier causa o duplicación VvInt/C. No existieron diferencias en las características basales entre los pacientes aleatorizados. Tampoco hubo diferencias clínicas ni demográficas entre los pacientes a los que se les pudo realizar la biopsia basal y a los 5 años y aquellos en los que no se obtuvo.

Tabla 1.

	Grupo losartán (n = 77)	Grupo placebo (n = 76)
Pérdida injerto por IF/TA o duplicación VvInt/C	6/47	12/44
RR (IC 95 %)		0,47 (0,19-1,14)
RAR (%) (IC 95 %)		14,5 (-1,7 a 30,8)
RRR (%) (IC 95 %)		53 (-14 a 81)
NNT (IC 95 %)		NNTB 7 (NNTH 58 a ∞ a NNTB 4)
Pérdida del injerto por cualquier causa o duplicación VvInt/C	7/48	15/47
RR (IC 95 %)		0,46 (0,20-1,02)
RAR (%) (IC 95 %)		17,3 (0,7 a 34)
RRR (%) (IC 95 %)		54 (-2 a 80)
NNT (IC 95 %)		6 (3 a 148)
Pérdida del injerto por cualquier causa, muerte o duplicación creatina sérica	19/77	24/76
RR (IC 95 %)		0,78 (0,47-1,30)
RAR (%) (IC 95 %)		6,9 (-7,3 a 21,1)
RRR (%) (IC 95 %)		22 (-30 a 53)
NNT (IC 95 %)		NNTB 15 (NNTH 14 a ∞ a NNTB 5)

IC intervalo de confianza; IF/TA: fibrosis intersticial y atrofia tubular; NNT número necesario para tratar; NNTB: número necesario para tratar para obtener un beneficio; NNTH: número necesario para tratar para ocasionar un daño; RAR reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR reducción relativa del riesgo; VvInt/C: fracción de volumen cortical renal ocupado por intersticio. Ver nota metodológica: Intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(Supl 5):33.

No hubo diferencias significativas en los resultados de la variable principal tras el ajuste por centro hospitalario y el tratamiento esteroideo de mantenimiento.

El VvInt/C aumentó de $0,03 \pm 0,9$ en grupo losartán y $0,06 \pm 0,08$ en grupo placebo ($p = 0,23$). Un incremento del 10 % en el VvInt/C se asoció a una disminución del FG de 18,2 ml/min en grupo placebo y de 3 ml/min en losartán ($p = 0,03$ para la diferencia en las pendientes). El tiempo medio para duplicar la creatinina fue mayor en grupo losartán comparado con placebo (1065 vs. 450 días, *hazard ratio* 7,28 [intervalo de confianza 95 % 2,22–32,78] $p < 0,01$). No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a la causa del fallecimiento, albuminuria, TA ni FG medido por iotalamato.

Adherencia al tratamiento

Mostraron un cumplimiento terapéutico adecuado el 87 % del total de los pacientes (no se especifica porcentaje en cada grupo).

Efectos adversos

1,71 evento/paciente en grupo losartán y 2,09 evento/paciente en placebo ($p =$ no significativa). 22,1 % de los pacientes con losartán presentaron hiperpotasemia (potasio plasmático $> 5,4$ mEq/l) comparado con 6,6 % del grupo placebo ($p = 0,01$). Solo se produjo un episodio de hiperpotasemia grave ($K > 6$ mEq/l) en el grupo losartán.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes trasplantados renales, el tratamiento con losartán durante 5 años no reduce de forma significativa el incremento del compartimento intersticial del injerto ni la pérdida de este por IF/TA.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

El desarrollo de IF/TA es una de las principales causas de pérdida de la función del injerto renal. Existe una clara relación entre el sistema renina-angiotensina (SRA) y el desarrollo de mecanismos estimuladores de la fibrosis, como los mediados por TGF- β (factor de crecimiento transformante beta). Los fármacos bloqueadores del SRA son más eficaces que otros antihiperintensivos en reducir la proteinuria y frenar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con FG disminuido. Algunos estudios, como el ensayo Diabiopsies en nefropatía diabética, sugiere que el uso de IECA (perindopril) previene la expansión del compartimento intersticial a nivel de la corteza renal independientemente de un control glucémico y de TA similar al del grupo control¹.

El estudio que se analiza es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que tiene como objetivo principal investigar la eficacia de un fármaco bloqueante del SRA (losartán) para enlentecer la pérdida de función renal en pacientes con TxR mediante una reducción en la progresión de la fibrosis en el compartimento intersticial. Los resultados muestran que el tratamiento con losartán no logra frenar de forma significativa la expansión del intersticio ni la pérdida del injerto renal por IF/TA.

Una posible explicación para la ausencia de beneficio de losartán (a diferencia de lo que ocurre en pacientes con ERC en riñones nativos) es el reducido número de pacientes que finalizaron el estudio (incluidas las dos biopsias renales) y el hecho de que, al cabo de 5 años, menos pacientes de los esperados alcanzaron el objetivo primario.

Según el cálculo del tamaño muestral realizado por los autores, la inclusión de 77 pacientes en losartán y 76 en placebo sería suficiente para disponer de 58 pacientes en cada grupo al finalizar el estudio y poder demostrar una diferencia en el objetivo primario. Finalmente, solo 47/77 en grupo losartán y 44/76 en placebo tuvieron muestras adecuadas en las biopsias. Además, en el diseño del estudio, los investigadores anticiparon que un 60 % de los pacientes con placebo alcanzarían el objetivo principal comparado con un 20 % del grupo losartán. A los 5 años de tratamiento, solo 6/47 (13 %) y 12/44 (27 %) de los pacientes con losartán o placebo respectivamente alcanzaron el objetivo de la variable principal.

Posibles explicaciones para esta tasa tan baja de eventos:

- Es un estudio de prevención primaria que incluye a pacientes de bajo riesgo: la mayoría (87 %) eran de raza blanca, 71 % de los injertos procedían de donante vivo y 86 % eran primeros TxR.

- Los pacientes no tenían proteinuria clínicamente significativa (alb/cro $23,6 \pm 10,3$ mg/g), factor que limita la potencia del estudio para analizar objetivos renales.
- No disponemos del porcentaje de pacientes con ciclosporina ni de los niveles sanguíneos de los inhibidores de la calcineurina (fármacos con conocido efecto profibrótico, sobre todo la ciclosporina). Probablemente, al tratarse de una población de bajo riesgo inmunológico, habrán estado expuestos a niveles menos elevados.
- Datos procedentes de publicaciones recientes en TxR con biopsia de protocolo² muestran una disminución progresiva en la prevalencia de fibrosis intersticial en los últimos años en comparación con publicaciones de años anteriores, en las que los autores se habían basado a la hora de diseñar el estudio y calcular el porcentaje de pacientes en cada grupo que alcanzarían el objetivo a los 5 años.

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

Ensayo clínico metodológicamente correcto, pero limitado en el número y características de los pacientes incluidos. No parece confirmarse que losartán ejerza un efecto beneficioso sobre la progresión de la IF/TA ni de la ERC, al menos en pacientes trasplantados renales de bajo riesgo. Sería recomendable realizar ensayos clínicos diseñados con información más actualizada, con un mayor objetivo de reclutamiento y que incluyan a pacientes con mayor riesgo de desarrollar ERC avanzada.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Progresión de la ERC

Palabras clave: Fibrosis intersticial. Bloqueo de los receptores de angiotensina II. Ensayo clínico

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

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. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, Maynard M, Zaoui P, Halimi S, et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1253-63.
2. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, et al. The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:698-707.