

¿Es alemtuzumab una terapia de inducción más eficaz y segura que la terapia de inducción convencional en trasplante renal cuando se lleva a cabo una retirada precoz de esteroides?

Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, et al., for the INTAC Study Group. Alemtuzumab induction in Renal transplantation. *N Eng J Med* 2011;364(20):1909-19.

Análisis crítico: M. José Pérez Sáez, Marta Crespo, Julio Pascual
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar. Barcelona

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11283

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, controlado, con mediana de seguimiento de 36 meses.

■ Asignación

- Aleatoria.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Realizado en 30 centros hospitalarios de Estados Unidos.

■ Pacientes

- Se seleccionaron 474 pacientes que recibieron trasplante renal de vivo o de cadáver. Se aleatorizó a los pacientes a recibir alemtuzumab (n = 234) o terapia de inducción convencional (n = 240) (basiliximab, n = 171, o timoglobulina, n = 69) según el riesgo inmunológico; alto riesgo si PRA > 20%, raza negra o retrasplante. Se excluyeron trasplantes de donante con criterio expandido, corazón parado, isquemia fría > 36 h, *crossmatch* positivo y antígenos de histocompatibilidad idénticos.

■ Intervenciones

Los pacientes de bajo riesgo inmunológico (n = 335) recibieron alemtuzumab, 30 mg en dosis única en el momento del trasplante, o basiliximab, dos dosis de 20 mg el día 0 y el día 3 o 4. Los de alto riesgo inmunológico (n = 139) recibieron la misma dosis de alemtuzumab o timoglobulina, 1,5 mg/kg de peso en 4 dosis los días 0, 1, 2 y la última el 3 o 4. Se realizó una retirada precoz de esteroides en todos los pacientes (antes del día 5).

■ Tamaño muestral

- Se estimó una n de 500 pacientes para una potencia del 85% con un error alfa del 5%.

■ Variables de resultado

Principal: incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia (definido según la clasificación de Banff) entre los distintos grupos a los 6, 12 y 36 meses.

Secundarias: supervivencia de paciente e injerto, seguridad del fármaco (infecciones, neoplasias y perfil de riesgo cardiovascular).

■ Promoción

Realizado por el laboratorio farmacéutico Astellas. El diseño del estudio, análisis y publicación fue promovido conjuntamente por académicos y por la compañía farmacéutica.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias significativas en edad, raza, sexo del receptor, tipo de donante, retrasplantes, número de disidentidades, PRA, tiempo de isquemia fría, retraso en la función del injerto o terapia inmunosupresora de mantenimiento (tacrolimus + ácido micofenólico). Hubo más donantes varones en el grupo de alemtuzumab (p = 0,04).

La variable principal se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Variable principal: rechazo demostrado por biopsia a los 12 meses

	Grupo alemtuzumab (n = 234)	Grupo convencional (n = 240)
Incidencia % (p < 0,001)	5	17
RAR % (IC 95%)	12,0 (6,4 a 17,5)	
RR (IC 95%)	0,30 (0,16 a 0,56)	
RRR % (IC 95%)	70 (44 a 84)	
NNT (IC 95%)	9 (6-16)	
Pacientes de alto riesgo	Grupo alemtuzumab (n = 70)	Grupo timoglobulina (n = 69)
Incidencia % (p = 0,53)	10	13
Pacientes de bajo riesgo	Grupo alemtuzumab (n = 164)	Grupo basiliximab (n = 171)
Incidencia % (p < 0,001)	3	20

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variables secundarias

El rechazo «tardío» (de los 12 a 36 meses) es más frecuente en el grupo de alemtuzumab que en el de tratamiento de inducción convencional (8 vs. 3%, p = 0,03). No hubo diferencias entre ambos grupos en supervivencia del injerto, supervivencia del injerto censurado por muerte y en supervivencia del paciente.

Efectos secundarios

Se describe una tasa similar de infecciones y neoplasias entre ambos grupos (alemtuzumab y terapia de inducción convencional), con mayor número de infecciones graves y neoplasias graves en el grupo de alemtuzumab. El perfil metabólico es el mismo en ambos grupos.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La inducción con alemtuzumab con retirada precoz de esteroides en receptores de trasplante renal de bajo riesgo inmunológico es superior a la terapia de inducción convencional con basiliximab en la prevención del rechazo agudo confirmado por biopsia en el primer año postrasplante.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico aleatorio multicéntrico cuyo objetivo es demostrar la superioridad de alemtuzumab en terapia de inducción en trasplante renal en cuanto a prevención de rechazo agudo celular confirmado por biopsia cuando se realiza una retirada precoz de esteroides. Se aleatoriza a los pacientes a recibir o no alemtuzumab y posteriormente se estratifica a los pacientes en alto/bajo riesgo inmunológico, recibiendo basiliximab (bajo) o timoglobulina (alto). Es decir, son dos ensayos en uno, ya que comparan alemtuzumab con basiliximab en pacientes con bajo riesgo inmunológico y alemtuzumab con timoglobulina en los de alto riesgo. Este diseño de estudio es novedoso con respecto a publicaciones previas en las que se seleccionan con frecuencia únicamente pacientes de bajo riesgo inmunológico, y de forma muy ocasional sólo a los de alto riesgo inmunológico.

En cuanto a los resultados, demuestran la superioridad de alemtuzumab en la prevención del rechazo agudo confirmado por biopsia en el primer año postrasplante con respecto a basiliximab en pacientes de bajo riesgo inmunológico con retirada muy precoz de esteroides. En el grupo de alto riesgo, demuestran la no inferioridad de alemtuzumab frente a timoglobulina en el mismo supuesto.

Hay que destacar aquí que se trata de una población muy seleccionada con exclusión de donante con criterio expandido y a corazón parado, por lo que la incidencia de rechazo agudo es baja. Sin embargo, los resultados en «rechazo tardío» no son tan positivos, ya que los pacientes del grupo alemtuzumab rechazan más que los de terapia de inducción convencional (tanto basiliximab como timoglobulina). ¿Es menos duradero el efecto de inducción con alemtuzumab que con otras terapias? Además, atendiendo al rechazo mediado por anticuerpos, los autores realizan un análisis *post-hoc* revisando la positividad de

C4d en sus biopsias, sin encontrar diferencias entre ambos grupos, aunque son pocos los casos que se dan y es un análisis retrospectivo.

En relación con los efectos secundarios conocidos de la inmunosupresión, a pesar de que en tasa total de infecciones y neoplasias no existen diferencias, los pacientes que reciben alemtuzumab presentan más neoplasias reportadas como «graves». El grupo con alemtuzumab desarrolla menos infecciones de forma global que el que recibe timoglobulina, pero más infecciones graves que el grupo de bajo riesgo inducido con basiliximab. Se desconoce la profilaxis antibiótica recibida en los distintos grupos. ¿Recibe el grupo de alemtuzumab una profilaxis más potente, similar a la empleada en la inducción con timoglobulina, o más conservadora, como la empleada en la inducción con basiliximab?

Aunque se trata de un ensayo bien diseñado y realizado, a largo plazo parece que los resultados dejan de ser tan prometedores para alemtuzumab en cuanto a eficacia en la prevención del rechazo agudo y con resultados confusos en cuanto a la seguridad del propio fármaco. Además, quedan lagunas en el terreno del rechazo mediado por anticuerpos en los pacientes que reciben esta terapia de inducción no empleada en España.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Alemtuzumab demuestra la no inferioridad con respecto a timoglobulina en pacientes de alto riesgo inmunológico y la superioridad con respecto a basiliximab en los de bajo riesgo en la prevención de rechazo agudo celular en el primer año postrasplante de una cohorte de pacientes muy seleccionada, a los que se retira de manera precoz los esteroides. A largo plazo, la incidencia de rechazo con alemtuzumab es mayor que con terapia convencional y no se investiga el valor en la prevención del rechazo mediado por anticuerpos. Los pacientes tratados con alemtuzumab muestran a los 3 años igual supervivencia del injerto y del paciente que los tratados con terapia convencional, si bien presentan mayor número de neoplasias graves en comparación con los que reciben inducción convencional y mayor número de infecciones graves en comparación con aquellos que reciben inducción con basiliximab.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Trasplante renal.

Subtema: Terapia de inducción.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Ensayo clínico. Trasplante renal. Terapia de inducción. Rechazo agudo. Alemtuzumab. Basiliximab. Timoglobulina.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).