

# ¿Mejora el régimen inmunosupresor basado en belatacept el riesgo cardiovascular y metabólico del paciente trasplantado renal, en comparación con ciclosporina?

Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, et al. Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation* 2011;91:976-83.

Análisis crítico: M. Dolores Martínez Esteban, Tamara Jiménez Salcedo, Elena Gutiérrez Vélchez, Domingo Hernández Marrero  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11282

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Dos ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos en fase III (BENEFIT y BENEFIT-EXT) con 3 grupos de tratamiento. Seguimiento a 3 años. En este artículo se muestran los resultados del perfil cardiovascular y metabólico a un año de seguimiento.

## ■ Asignación



Aleatorizada en proporción 1:1:1 usando un sistema de respuesta interactivo de voz y estratificado por centro de estudio.

## ■ Enmascaramiento



Cegado parcialmente; doble ciego respecto a la asignación de dosis de belatacept pero abierto sobre la asignación a grupo de belatacept o ciclosporina (CsA), debido a la necesidad de monitorizar niveles en los pacientes asignados al grupo de tratamiento con CsA.

## ■ Ámbito



Pacientes procedentes de 100 centros trasplantadores.

## ■ Pacientes



Hombres y mujeres  $\geq 18$  años de edad. En el estudio BENEFIT se incluían receptores de donante vivo y de donante cadáver con tiempo de isquemia fría  $\leq 24$  horas y se excluían donantes con criterios expandidos. BENEFIT-EXT incluye hombres y mujeres  $\geq 18$  años de edad que recibían riñones de donantes con criterios expandidos. En ambos estudios se excluyeron receptores con trasplantes de órgano sólido previo o simultáneo, pacientes con PRA  $\geq 50\%$  o pacientes con retrasplante y PRA  $\geq 30\%$ .

## ■ Intervenciones

Estudio BENEFIT: se aleatorizaron 686 pacientes, de los cuales se trasplantaron 666 (población por intención de tratar), asignados en proporción 1:1:1 a los siguientes grupos de tratamiento:

- Terapia más intensiva (MI): n = 219 pacientes.
- Terapia menos intensiva (LI): n = 226 pacientes.
- Ciclosporina: n = 221 pacientes.

Estudio BENEFIT-EXT: se aleatorizaron 578 pacientes, de los cuales se trasplantaron 543 (población por intención de tratar), asignados en proporción 1:1:1 a los siguientes grupos de tratamiento:

- Terapia más intensiva (MI): n = 184 pacientes.
- Terapia menos intensiva (LI): n = 175 pacientes.
- Ciclosporina: n = 184 pacientes.

Todos los pacientes recibieron inducción con belatacept (20 mg i.v. el día del trasplante y al 4.º día tras éste), micofenolato mofetilo (2 g al día v.o. en dos tomas) y corticosteroides (500 mg i.v. intraoperatorio y reducción progresiva de no menos de 2,5 mg/día a partir del día 15 postrasplante). Después del mes 12, se administraban dosis de mantenimiento de las medicaciones de estudio hasta el mes 36.

## ■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue el perfil cardiovascular y metabólico de los pacientes al año de seguimiento. Se analizó la medicación antihipertensiva, media de presión arterial sistólica y diastólica, incidencia de diabetes *de novo* postrasplante (NO-DAT) y cambios en el perfil lipídico respecto a los valores basales.

## ■ Tamaño muestral



Asumiendo que la supervivencia del paciente y del injerto es del 80% para el régimen de CsA y del 83% para belatacept a los 12 meses, se necesitaría una muestra de 180 sujetos por cada brazo para detectar un margen de no inferioridad del 10% entre cada régimen de belatacept y el régimen de CsA con un poder estadístico del 83%, y asegurándose de que la tasa absoluta de supervivencia del sujeto y del injerto no difiere entre belatacept y CsA más de 0,5% y que aún satisface el margen de no infe-

rioridad. Para el resultado de función renal, 180 sujetos por grupo tendrían un 98% de poder estadístico para detectar un descenso del 25% en la proporción de sujetos que llegan a la variable de resultado renal compuesto para cada régimen de belatacept, comparado con CsA, asumiendo que un 75% de los sujetos con CsA llegan a este resultado con un 25% de pérdidas por grupo. En general, con una muestra de 180 pacientes por grupo de tratamiento, se tendría un poder del 80% para detectar un régimen de belatacept que llegara a todas las variables primarias con un error tipo I con nivel de significación estadística del 0,05.

#### ■ Extracción de los datos

Estudio diseñado para ver si belatacept consigue mejor función renal con similar supervivencia del injerto y similar tasa de rechazo agudo que CsA. Posteriormente se hace un subestudio, que es el que nos ocupa, donde la variable de resultado es comparar el perfil de riesgo cardiovascular y metabólico de los pacientes tratados con belatacept vs. CsA.

#### ■ Análisis estadístico

Análisis por intención de tratar, definida como los pacientes aleatorizados que recibieron un trasplante. La cantidad de antihipertensivos se recogió como el número de medicación antihipertensiva que el paciente

tomaba en el mes 12 tras el trasplante. El análisis se realizó empleando un modelo de acumulación logística. Se calculó la *odds ratio* entre cada grupo de tratamiento con belatacept y CsA y el intervalo de confianza (IC) al 97,3%. Las diferencias entre cada grupo de tratamiento se evaluaron con el test de  $\chi^2$ . Los cambios de presión arterial (PA) se analizaron con análisis de covarianza con factor para cada grupo de tratamiento y la medida basal. La intensidad de tratamiento antidiabético se registró estratificando el tipo de medicación empleada: 1) sin insulina y sólo 1 antidiabético oral (ADO); 2) sin insulina y 2 o más ADO; 3) insulina, y se expresaba como la proporción de sujetos con 95% de IC dentro de cada grupo de tratamiento. Se realizó análisis *post-hoc* empleando modelos logísticos acumulativos con los grupos de tratamiento. Para analizar la incidencia de NODAT se empleó el modelo de efectos de aleatorios de Dersimonian Laird con objeto de estimar las diferencias entre los grupos de belatacept y CsA para un IC estimado del 97,3%. Los cambios en la concentración de lípidos respecto a los valores basales se analizaron con un modelo de covarianza para tratamiento y medida basal. No se imputaron los valores perdidos.

#### ■ Promoción

Estudio patrocinado por Bristol-Myers Squibb.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Peso medio de  $72 \pm 17$  kg en BENEFIT y  $75 \pm 16$  kg en BENEFIT-EXT. La media de peso basal era similar entre los distintos grupos de tratamiento, igual que la media del incremento de peso desde el momento basal al mes 12, que en el BENEFIT fue de 4-5 kg y en el BENEFIT-EXT de 1-3 kg entre grupos. La proporción de pacientes con historia de hipertensión arterial fue similar entre los grupos de los dos estudios, al igual que la historia de hábito tabáquico (29 a 34% entre los grupos). Había más pacientes en el grupo de CsA con historia de diabetes mellitus en el BENEFIT-EXT, en comparación con los grupos de belatacept (MI: 21 y LI: 16%).

### Variables principales

**Control de la PA:** al mes 12 de seguimiento, la PA diastólica y la sistólica fueron siempre inferiores en los regímenes de tratamiento con belatacept en comparación con CsA, a pesar de un tratamiento antihipertensivo más agresivo en este último grupo.

Estudio BENEFIT: 3 o más antihipertensivos, el 29% del MI, el 26% del LI y el 35% del CsA. Tanto el régimen de belatacept MI como LI se asociaron a una reducción del 30% en las probabilidades de requerir un mayor número de medicamentos antihipertensivos en el mes 12 ( $p < 0,02$  LI vs. CsA). Al comparar ambas estrategias terapéuticas con belatacept (MI y LI) y la terapia con CsA, se obtienen los siguientes resultados:

Necesidad de 3 o más fármacos antihipertensivos:

- Grupo MI vs. CsA: riesgo relativo (RR): 0,84 (0,64 a 1,10), reducción relativa del riesgo (RRR): 16% (-10 a -36%), número necesario de pacientes a tratar (NNT): 18 (7, -33).

- Grupo LI vs. CsA: RR: 0,75 (0,56 a 1), RRR: 25% (0 a 44%), NNT: 12 (6 a 425).

Estudio BENEFIT-EXT: 3 o más fármacos antihipertensivos en 43% del MI, 39% del LI y 52% del CsA. Los regímenes belatacept se asociaron con un 30% (MI) y 40% (LI) de reducción en las probabilidades de requerir un mayor número de fármacos antihipertensivos en el mes 12 ( $p < 0,011$ ; LI vs. CsA). Al comparar ambas estrategias terapéuticas con belatacept (MI y LI) y la terapia con CsA, se obtienen los siguientes resultados:

Necesidad de 3 o más fármacos antihipertensivos:

- Grupo LI vs. CsA: RR: 0,82 (0,66 a 1,2), RRR: 18 (-2 a -34%), NNT: 11 (6, -109).
- Grupo MI vs. CsA: RR: 0,74 (0,56 a 0,94), RRR: 18% (-2 a 34%), NNT: 8 (5, -33).

**Dislipemia:** los cambios producidos en los lípidos desde el inicio del tratamiento hasta el mes 12 en general fueron a favor de los regímenes con belatacept en comparación con CsA. Se consigue una menor elevación en niveles de colesterol total y ligado a lipoproteínas de baja densidad, así como una reducción de los niveles de triglicéridos.

Estudio BENEFIT: el 40% del MI, el 37% del LI y el 50% del CsA uno o más fármacos hipolipemiantes. Al comparar ambas estrategias con belatacept vs. CsA, se obtienen los siguientes resultados:

Necesidad de 1 o más fármacos hipolipemiantes:

- Grupo MI vs. CsA: RR: 0,8 (0,65 a 0,99), RRR: 20% (1 a 35%), NNT: 10 (6 a 127).
- Grupo LI vs. CsA: RR: 0,74 (0,60 a 0,92), RRR: 26% (8 a 40%), NNT: 8 (5 a 26).

Estudio BENEFIT-EXT: el 44% del MI, el 40% del LI y el 46% del CsA utilizan uno o más hipolipemiantes. Al comparar ambas estrategias con belatacept vs. CsA, se obtienen los siguientes resultados:

Necesidad de 1 o más fármacos hipolipemiantes:

- Grupo MI vs. CsA: RR: 0,96 (0,77 a 1,21), RRR: 4% (21 a -23%), NNT: 62 (9 a -12).
- Grupo LI vs. CsA: RR: 0,88 (0,69 a 1,11), RRR: 12% (11 a -31%), NNT: 18 (7 a -22).

**Diabetes de novo:** la incidencia de diabetes mellitus *de novo* fue significativamente menor en los regímenes de belatacept frente a CsA.

Estudio BENEFIT: el 7% del MI, el 4% del LI y el 10% del CsA desarrollaron diabetes *de novo* postrasplante. Al comparar ambas estrategias con belatacept vs. CsA, se obtienen los siguientes resultados:

Presentación de diabetes mellitus *de novo*:

- Grupo MI vs. CsA: RR: 0,73 (0,39 a 1,38), RRR: 27% (38 a 61%), NNT: 38 (13 a -39).
- Grupo LI vs. CsA: RR: 0,40 (0,19 a 0,85), RRR: 60% (15 a 81%), NNT: 17 (10 a 79).

Estudio BENEFIT-EXT: el 2% del MI, el 5% del LI y el 9% del CsA desarrollaron diabetes *de novo* postrasplante. Al comparar ambas estrategias con belatacept vs. CsA, se obtienen los siguientes resultados:

Presentación de diabetes mellitus *de novo*:

- Grupo MI vs. CsA: RR: 0,24 (0,08 a 0,67), RRR: 76% (33 a 92%), NNT: 15 (9 a 43).
- Grupo LI vs. CsA: RR: 0,56 (0,25 a 1,22), RRR: 44% (22 a -75%), NNT: 25 (11 a -83).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los resultados del estudio sugieren que, a los 12 meses de seguimiento, los regímenes de tratamiento inmunosupresor que incluyen belatacept se asocian con un mejor perfil de riesgo cardiovascular y metabólico frente a los que incluyen CsA, consiguiendo aquéllos cifras más bajas de PA y de lípidos séricos, así como menor incidencia de diabetes mellitus *de novo* postrasplante.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte con injerto funcionando en pacientes receptores de trasplante renal, y el uso de inmunosupresores, principalmente los inhibidores de la calcineurina, pueden contribuir a una mayor morbilidad en esta población. El belatacept, inhibidor selectivo de la coestimulación, puede mejorar el perfil de riesgo cardiovascular y metabólico frente a los inmunosupresores utilizados actualmente.

Tanto el estudio BENEFIT como el BENEFIT-EXT muestran que aquellas terapias que incluyen belatacept se asocian con mejor control de la PA y de los lípidos séricos, además de menor desarrollo de diabetes mellitus postrasplante frente a los que utilizan CsA.

La hipertensión arterial afecta a más del 80% de los pacientes trasplantados, resulta en ocasiones difícil de controlar y sus consecuencias pueden ser nefastas. El uso de CsA puede contribuir a la generación y mantenimiento de la elevación de PA a través de daño vascular (vasoconstricción y lesión endotelial) y daño renal (fibrosis intersticial y nefrotoxicidad crónica del injerto), lo que conduce a una menor supervivencia del paciente y del injerto. Por otro lado, la dislipemia es frecuente tras el trasplante renal (40%) y la CsA desempeña un papel importante en su génesis. Es por ello importante que los pacientes con alto riesgo cardiovascular mantengan unos niveles adecuados de PA y de lípidos, de acuerdo con las recomendaciones. Los resultados que se deducen de ambos estudios, BENEFIT y BENEFIT-EXT, sugieren que a los 12 meses de seguimiento el tratamiento con belatacept se asocia con menor PA comparado con el grupo de CsA, siendo las diferencias en la PA clínicamente significativas, y que hubo más pacientes en el grupo de CsA que precisaron cambios en el estilo de vida y en el tratamiento farmacológico para conseguir controlar la dislipemia. Como era de esperar, la incidencia de NODAT en el brazo de CsA fue similar tanto en el estudio BENEFIT como en el BENEFIT-EXT. Aunque la incidencia de NODAT puede variar en función del diseño del estudio y de los parámetros que la definan, la aparición de NODAT es frecuente en receptores de trasplante renal al año postrasplante, y se puede asociar con factores de riesgo previos tales como obesidad, edad, intolerancia a la glucosa previa y el uso de anticalcineurínicos. Evitar la aparición de NODAT tiene importantes implicaciones de carácter pronóstico, incluyendo la reducción del riesgo cardiovascular, y la mejoría en la supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente. Con todo, hubiera sido deseable la comparación del perfil de riesgo cardiovascular entre belatacept y tacrolimus, ya que es el anticalcineurínico más utilizado en la actualidad y confiere un mejor perfil cardiovascular que la ciclosporina. Sin embargo, no se analiza el tipo de medicación antihipertensiva e hipolipemiente, sino solamente el número de medicamentos, lo que puede conducir a erróneas interpretaciones en los resultados. A la espera de estudios futuros donde se compare el perfil de riesgo cardiovascular entre belatacept y tacrolimus y los fármacos potencialmente cardioprotectores, el empleo de belatacept mejora el perfil cardiovascular y esto puede ayudar a optimizar el manejo de la hipertensión, la dislipemia y la diabetes postrasplante, aunque queda por mostrar que tenga un impacto significativo en las tasas de supervivencia.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio demuestra que el belatacept confiere mejor perfil cardiovascular que el uso de ciclosporina en pacientes con trasplante renal tras 12 meses de seguimiento.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Trasplante renal.

**Subtema:** Riesgo cardiovascular e inmunosupresión.

**Tipo de artículo:** Tratamiento.

**Palabras clave:** Riesgo cardiovascular. Perfil metabólico. Belatacept. Ciclosporina. Trasplante renal.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

**Sistema GRADE** ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)).