

Inmunosupresión óptima en pacientes con alto riesgo de diabetes postrasplante renal

Nombres: Raquel Herrera Cubas
Martín Rodríguez Pérez

Tutorizado por el Dr. Armando Torres Ramírez (Servicio de Nefrología del HUC)

Índice

Resumen.....	pág. 2
Introducción y justificación.....	pág. 3
Hipótesis del de trabajo y Objetivos.....	pág. 7
Material y métodos.....	pág. 9
Tratamiento administrado.....	pág. 11
Variables de eficacia y seguridad.....	pág. 11
Determinación del tamaño muestral.....	pág. 13
Resultados.....	pág. 13
Conclusión.....	pág. 22
Bibliografía.....	pág.22
¿Qué he aprendido realizando el TFG?.....	pág. 25

RESUMEN

La diabetes postrasplante representa una complicación habitual como consecuencia del tratamiento inmunosupresor actual. Este trabajo es un ensayo clínico independiente prospectivo, multicéntrico, controlado y randomizado en el que se estudia tres pautas inmunosupresoras diferentes en pacientes con factores de riesgo. El objetivo es comparar los beneficios de cada pauta respecto a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa al año, así como la efectividad de cada tratamiento en la tasa de rechazo agudo, función renal, y supervivencia del injerto y paciente.

Posttransplant Diabetes-Mellitus represents an usual complication secondary to current immunosuppressive therapy. This is an independent, prospective, multicentric, controlled and randomized clinical trial which studies three different immunosuppressive regimens in patients with risk factors. The main objective is to compare the benefits of each regimen related to alterations in glucose homeostasis a year later, and to compare the effectiveness of each treatment in the acute transplant rejection, renal function and graft and patient survival.

Palabras clave: diabetes, postrasplante, renal, inmunosupresión.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica consiste en una anomalía persistente durante al menos 3 meses de la estructura o función renal, que se manifiesta por la presencia de marcadores de daño renal o por la existencia de una TFG $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

El tratamiento de elección de la enfermedad renal crónica avanzada es el trasplante renal.

El donante cadáver debe hallarse libre de infecciones, enfermedad neoplásica, antecedentes de nefropatía o hipertensión arterial grave y ser seronegativo para el VIH, VHB y VHC.

Al receptor de un trasplante renal se le efectúa diálisis inmediatamente antes de la intervención para evitar la hiperpotasemia y la sobrecarga de volumen en el postoperatorio inmediato. Además de esto, también es iniciado el tratamiento inmunosupresor.

La base de la inmunosupresión moderna consiste en la administración de anticalcineurínicos (ciclosporina, actualmente Tacrolimus por su menor tasa de rechazo agudo) junto con micofenolato mofetil (MMF) como adyuvante, más dosis reducidas de esteroides, con o sin inducción según el riesgo inmunológico del receptor.

Complicaciones del trasplante renal

- Rechazo del injerto:
 - Rechazo hiperagudo: en las primeras 24 horas después del trasplante. Se debe a la presencia de anticuerpos linfocitotóxicos circulantes preformados. Debe sospecharse en casos de anuria brusca a las pocas horas del trasplante.
 - Rechazo agudo: a partir del cuarto día del trasplante y, sobre todo, durante el primer trimestre. Puede ser túbulo-intersticial o vascular en función de si está implicada predominantemente la inmunidad celular o la humoral, respectivamente.
 - Rechazo crónico: meses o años después del trasplante. Se caracteriza por endarteritis fibrosa, glomérulos isquémicos y fibrosis intersticial. Recientemente se ha demostrado que la forma más frecuente es el Rechazo

Humoral Crónico caracterizado por la presencia de anticuerpos anti-HLA donante-específicos, y glomerulopatía del trasplante.

- Infecciones: hay un aumento de las infecciones oportunistas como consecuencia del tratamiento inmunosupresor.
 - Tempranas: bacterianas, infección por CMV, infección por VEB, infección por BK virus.
 - Tardías.
- Neoplasias: las más frecuentes son las cutáneas, seguidas de linfomas, sarcoma de Kaposi, carcinoma de pulmón, carcinoma de mama y los carcinomas renales, de tubo digestivo y otros. La elevada prevalencia de neoplasias se ha asociado al tratamiento inmunosupresor.
- Enfermedad cardiovascular/metabólicas:
 - Cardiopatía isquémica coronaria aguda: es una causa importante de mortalidad en los pacientes trasplantados, debido a los factores de riesgo cardiovasculares que estos presentan.
 - Diabetes de novo posttrasplante: aparece en un 25 % de los receptores al año del trasplante. Ésta será tratada en profundidad posteriormente a lo largo de esta memoria.

Definición de DMPT y conceptos relacionados.

Una de las complicaciones más comunes tras el trasplante renal es la aparición de alteraciones en la homeostasis de la glucosa (diabetes de novo e intolerancia a la glucosa), lo cual condiciona negativamente la supervivencia del injerto y paciente y supone un aumento del riesgo cardiovascular.

La diabetes de novo post-trasplante se define como: paciente que en lista de espera presenta una glucemia basal inferior a 126 mg/dl **sin recibir tratamiento hipoglucemiante** pero tras el trasplante renal debuta con hiperglicemias. Sin embargo, muchos de estos pacientes presentan mientras están en lista de espera factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 como edad mayor de 45 años o un perfil de insulinoresistencia, es decir, sobrepeso/obesidad, elevación de los triglicéridos o del cociente TG/HDL-c, criterios de síndrome metabólico, y disminución de la adiponectina. Es por ello que se sospecha que estos pacientes poseen alteraciones de la homeostasis de

la glucosa previos al trasplante (intolerancia a la glucosa o diabetes oculta) y para detectarlos sería necesario hacer un estudio con sobrecargas de glucosa.

También hay que tener en cuenta que en el periodo inmediato post-trasplante, los pacientes presentan hiperglicemias sin que ello signifique que el paciente vaya a ser diabético. Esto se debe en parte al síndrome general de adaptación al estrés por el que pasa al organismo tras la cirugía y las dosis iniciales de esteroides.

La diabetes post-trasplante debe diagnosticarse según los criterios ADA: HbA1c ($\geq 6,5\%$), glucemia basal en ayunas (GB) (≥ 126 mg/dl), glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl. Todas ellas repetidas en dos ocasiones, salvo cuando existan signos inequívocos de DM2 en cuyo caso una glucemia al azar de ≥ 200 mg/dl, es suficiente.

Y los criterios ADA para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa son: una glucosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl, y con niveles >140 mg/dl de glucosa posprandial (medidos a las 2 horas después de una toma de 75 g de glucosa por vía oral) pero sin llegar a 200 mg/dl.

Patogénesis de la DMPT.

Como se ha mencionado, los anticalcineurínicos Ciclosporina (CsA) y Tacrolimus (Tacro) junto con micofenolato mofetil (MMF) como adyuvante, más dosis reducidas de esteroides, constituyen la base de la inmunosupresión moderna. Tacro es superior a CsA en términos de rechazo agudo, función renal, y dislipidemia, pero induce DMPT con más frecuencia que CsA.

No todos los pacientes tratados con Tacro tienen el mismo riesgo de desarrollar diabetes, siendo aquellos con un fenotipo de insulinoresistencia los más vulnerables al efecto diabetógeno de este fármaco. Así, en un estudio realizado en la CA Canarias, la incidencia de DMPT fue superior en pacientes con Tacro con respecto a CsA solamente en aquellos pacientes que tenían niveles de Triglicéridos >200 mg/dl antes del trasplante, es decir, en pacientes que tenían un fenotipo de insulinoresistencia¹. Esto ha sido comprobado en un estudio con ratas Zucker obesas e insulinoresistentes a las que se les administró a unas Tacro y a otras CsA, siendo la incidencia de diabetes del 100% y 40% respectivamente².

Tanto Tacro como CsA son inhibidores de la Calcineurina, una fosfatasa ubicua que regula la función de la célula beta por dos mecanismos principales:

a) mediante la defosforilación del factor de transcripción NFAT, traslocándolo al núcleo, donde favorece la transcripción de un conjunto de genes que regulan la producción de Insulina y la proliferación de la célula beta

b) a través de la activación de CREB (cAMP-responsive element binding protein) un factor de transcripción clave para la función y supervivencia de la célula beta, mediante la defosforilación del coactivador de CREB (TORC2/CRTC2).

Por lo tanto, la calcineurina es fundamental en la regulación de la producción de insulina, y en la proliferación y supervivencia de las células beta. Se cree que las diferencias entre CsA y Tacro pueden deberse a un diferente grado de inhibición local de la Calcineurina, que repercute en la vía NFAT, en la vía TORC2/ CRTC2, o en ambas.

Globalmente, en el contexto del Trasplante Renal, podemos afirmar que por un lado, los esteroides empeoran la insulinoresistencia incrementando así la demanda de insulina. Y por otro, los anticalcineurínicos (Tacrolimus y Ciclosporina A) inhiben directamente la secreción de insulina, siendo este efecto notablemente más profundo para Tacrolimus que para Ciclosporina A. La hiperglicemia resultante produce glucotoxicidad en la célula beta cerrando así un círculo vicioso. Por tanto, un rasgo típico de la DMPT es su rapidez de instauración, de tal manera que en un estudio multicéntrico español el 77,4% de los casos de DMPT se desarrollaron en los 3 primeros meses del trasplante y el 15,3% entre los 3 y los 12 meses³

Grupos de riesgo para desarrollar DMPT.

- Edad > 60 años
- IMC >27
- VHC
- Perfil de insulinoresistencia detectada por la presencia de hipertrigliceridemia (>150mg/dl) o HDL-c < 40, criterios de síndrome metabólico, y disminución de la adiponectina.^{4,5}

En definitiva, podemos decir que la edad y la presencia de componentes de síndrome metabólico son los factores de riesgo más importantes y es en estos pacientes en los que hay que individualizar mejor el tratamiento inmunosupresor.

También hay que tener en cuenta una serie de factores de riesgo tras el trasplante que influyen en la aparición de DMPT:

- Uso/dosis de corticosteroides.
- Ganancia de peso.
- Tipo de anticalcineurínico (Tacrolimus más diabetógeno que CsA).
- Uso de betabloqueantes.
- La combinación anticalcineurínico/anti m-TOR (3, 6-9).

Otros factores como historia familiar de diabetes, hipomagnesemia, inducción con basiliximab, e infección por CMV son más controvertidos.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

La DMPT afecta negativamente a la supervivencia de injerto y paciente, e incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares^{6,7}. Por su parte, la intolerancia a la glucosa se relaciona con una mayor ateromatosis subclínicas.

El tratamiento actual con anticalcineurínicos favorece la aparición de alteraciones de la homeostasis de la glucosa. Diferentes estudios in vitro e in vivo han demostrado que Tacro produce un mayor defecto de síntesis y secreción de insulina que CsA^{9,10}, efecto que es reversible al retirar el fármaco. En receptores de un trasplante renal, Tacro induce un mayor defecto secretor de insulina que CsA, el cual es dosis dependiente¹¹.

Pero la aparición de DMPT se asocia, no solo al inmunosupresor administrado, sino también a los factores de riesgo antes mencionados. Pocos son los estudios donde se valore si el efecto más diabetógeno del Tacro vs CsA es universal, o si solo ocurre en aquellos pacientes con factores de riesgo.

Recientemente en un estudio de cohorte histórica realizado en Canarias, se observó que Tacro resultó más diabetógeno que CsA solo en los pacientes con hipertrigliceridemia y

un perfil de resistencia a la insulina pretrasplante. En los receptores sin este perfil la incidencia de DMPT fue más baja y similar entre Tacro y CsA₁. Es por ello que la población diana de este estudio serán los pacientes con factores de riesgo

La minimización de la dosis de esteroides, o incluso su omisión, en receptores inmunosuprimidos con Tacro + MMF ha disminuido la incidencia de DMPT. Así, en la serie de Abramowicz et al¹² en el que los esteroides se utilizaron a dosis reducidas suspendiéndose al sexto mes, el 6.6% de los receptores desarrolló DMPT al año del trasplante, definida por la necesidad de tratamiento hipoglucemiante. En lo que se refiere a la supresión de esteroides, Boots et al¹³ compararon la supresión total de esteroides a la semana del trasplante con una reducción gradual y supresión total a los 3-6 meses. Observaron que la DMPT definida de nuevo por la necesidad de tratamiento hipoglicemiante, se redujo desde el 30.3% al 8%¹³. En el estudio de Rostaing et al¹⁴ se compara un régimen basado en Tacro + MMF sin esteroides contra un régimen similar más esteroides; se demostró que la omisión de esteroides redujo la incidencia de DMPT tratada con insulina desde un 5.4% a un 0.4%, aunque la “hiperglicemia” durante los 6 primeros meses fue similar en ambos grupos (15.8% vs 13.1%). Finalmente, en el estudio de Kumar et al¹⁵ los esteroides se suspendieron completamente a las 48 horas del trasplante y la incidencia de DMPT definida por criterios de la ADA basados en glucemia basal, fue de 8.2% en los afroamericanos y 6% en los sujetos de raza blanca. En los estudios mencionados hasta ahora en los que se disponía de un grupo control con esteroides, la utilización de Tacro + MMF sin esteroides no incrementó la tasa de rechazo agudo ni la supervivencia de injerto y paciente^{13,14}. Por tanto, se puede concluir que existen evidencias razonables de que minimizando o suspendiendo completamente de manera precoz los esteroides, se reduce de manera significativa la incidencia de DMPT en pacientes que reciben Tacro, por lo menos cuando la definimos como necesidad de tratamiento hipoglucemiante. Y esto ocurre sin modificarse los resultados del trasplante a corto y medio plazo. Obviamente, esta afirmación sería aplicable a receptores sin riesgo inmunológico.

Sin embargo, se ha demostrado que muchos pacientes que no cumplen los criterios de diabetes según la glucemia basal, sí presentan una diabetes oculta que se manifiesta al dar una sobrecarga de glucosa al paciente^{3,16}. Por ello, en este estudio se harán sobrecargas orales de glucosa de forma periódica.

Por tanto, teniendo en cuenta las ventajas de CsA vs Tacro y de la supresión precoz de esteroides en términos de DMPT, cabe preguntarse cuál de las siguientes alternativas es más idónea para nuestra población diana con elevado riesgo de DMPT: Tacro con supresión total de esteroides a la semana, y Tacro o CsA con dosis reducidas de esteroides que se suspenden al final del 5º mes.

Objetivos

- Objetivo primario: En pacientes con alto riesgo de desarrollar DMPT se comparará la incidencia de alteraciones de la homeostasis de la glucosa al ser tratados con tres regímenes de inmunosupresión diferente: uno basado en Tacrolimus y supresión rápida de esteroides y los dos restantes con Tacro vs CsA con dosis reducidas de esteroides y supresión a los 6 meses.
- Objetivos secundarios: Entre los 3 brazos, se comparará la función renal, la incidencia de rechazo agudo y la supervivencia de injerto y paciente al año del trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño

Se trata de un Ensayo Clínico randomizado, multicéntrico, prospectivo, abierto, de 3 brazos, de 1 año de duración. Las combinaciones de inmunosupresores de los brazos del estudio son utilizadas rutinariamente en la práctica clínica. Se trata por tanto de un EC fase IV en las condiciones habituales de uso. El protocolo fue aprobado por cada uno de los Comités de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de los 9 centros de trasplante españoles participantes (EUDRACT 2008-005617-22).

Los pacientes fueron randomizados por aleatorización simple con un ratio de 1:1:1 y la asignación del grupo de tratamiento se realizó a través de un programa informático. Se incluyeron pacientes con bajo riesgo inmunológico y alto riesgo de DMPT. Para obtener los datos de eficacia se incluyeron 5 visitas en el diseño del estudio: la primera y cuarta semana y los meses 3, 6 y 12 postrasplante.

Los datos de seguridad fueron registrados desde inicio del ensayo, en cada visita del mismo y además en todas las consultas rutinarias según práctica clínica del proceso de trasplante renal. El reclutamiento de pacientes fue interrumpido el 18/01/2014, cuando se planificó la realización de un análisis intermedio por observar inconsistencias con los datos de seguridad del estudio, en concreto una mayor tasa de rechazos en el brazo 3 (CsA), lo que motivó la interrupción estudio.

Criterios de inclusión

- a) Receptores con enfermedad renal crónica terminal que reciben un primer trasplante.
- b) Ausencia de diabetes pretrasplante.
- c) Ausencia de riesgo inmunológico según criterio del investigador y PRA<50%.
- d) Ausencia de infección por virus C o/y B
- e) Aceptación de contracepción eficiente en las mujeres durante el estudio.

Adicionalmente se debe cumplir uno de estos “Criterios Metabólicos”:

- Edad del receptor ≥ 60 años.

ó

- Edad del receptor entre 45 y 59 años de edad más uno de estos dos criterios metabólicos:

- Triglicéridos pretrasplante ≥ 200 mg/dl, la combinación de un IMC >27 y triglicéridos >150 mg/dl, o la combinación de HDL-c <40 mg/dl en varones ó 50 mg/dl en mujeres y TG >150 mg/dl.

Criterios de exclusión

- a) Presencia de diabetes tipo 1 o 2 pretrasplante según criterios de la ADA.
- b) Edad del receptor menor de 45 años.
- c) Retrasplante renal
- d) PRA $\geq 50\%$

- e) Presencia de infección por virus C o/y B.
- f) Trasplante doble renal y de cualquier otro órgano.

Tratamientos administrados

La inmunosupresión posttrasplante está basada en un anticalcineurínico (Tacro o CsA) y corticosteroides.

Tras el trasplante, los pacientes fueron divididos en tres brazos:

- Brazo 1: Tacrolimus + MMF + corticosteroides con retirada rápida a la semana.
- Brazo 2: Tacrolimus + MMF + dosis reducidas de corticosteroides hasta los 6 meses con retirada posterior.
- Brazo 3: CsA + MMF + dosis reducidas de corticosteroides hasta los 6 meses con retirada posterior.

Además, los tres grupos recibieron 2 dosis de basiliximab (simulect) de 20 mg los días 0 y 4 para disminuir el riesgo de rechazo. Éste es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano recombinante dirigido contra la cadena α del receptor de la IL-2 (anti CD25).

Método de asignación de los pacientes a cada brazo

Para asignar a los pacientes a cada brazo se realizó una aleatorización de tipo simple por lo que cada paciente tiene la misma probabilidad de ser asignado a cualquiera de los grupos de tratamiento. Tras firmar el consentimiento informado, los pacientes fueron randomizados a uno de los brazos en proporción 1:1:1.

El paciente no recibía la medicación hasta que el proceso de registro y aleatorización no finalizase.

Variables de eficacia y seguridad

- Diabetes de novo (DMPT) o intolerancia a la glucosa al año del trasplante según los criterios de la ADA (DMPT: glucemias basales ≥ 126 mg/dl, o ≥ 200 mg/dl

- tras sobrecarga oral de glucosa, o necesidad de tratamiento hipoglucemiante; intolerancia a la glucosa: 140-199mg/dl de glucemia tras sobrecarga de glucosa).
- Tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia, tipo de rechazo (celular o humoral), y severidad (corticorresistente o no). Las biopsias se realizarán por causa clínica (no se contemplan biopsias de protocolo).
 - Filtrado glomerular calculado (MDRD y Jelliffe) y proteinuria a los 3, 6 y 12 meses.
 - Cifras de tensión arterial y número de hipotensores niveles de lípidos y necesidad de hipolipemiantes, y aumento de peso e IMC.
 - Episodios de nefrotoxicidad por anticalcineurínicos comprobados por biopsia.
 - Supervivencia del injerto y paciente al final del estudio.

Se consideran eventos de gravedad aquellos que a) resulten en muerte o pongan en peligro la vida, b) provoquen ingreso hospitalario o alarguen hospitalización, c) produzcan malformaciones congénitas, d) los que resulten en una discapacidad/incapacidad relevante o persistente, e) rechazo agudo.

El Brazo 1 del estudio, el experimental, pudo tener un mayor riesgo de rechazo agudo al suspenderse rápidamente los corticosteroides (1 semana). Sin embargo, en dos ensayos clínicos comparando esta estrategia con el mantenimiento de corticosteroides en sujetos que reciben Tacrolimus más MMF, la tasa de rechazo agudo y la supervivencia del injerto fueron similares al año del trasplante^{1,2}. En otro estudio donde se compararon receptores afroamericanos con receptores de raza blanca inmunosuprimidos con tacrolimus y MMF más retirada rápida de esteroides a las 48 horas del trasplante la tasa de rechazo agudo fue del 16% y 14% respectivamente, cifras similares a las observadas en la práctica clínica actual³. Además, el riesgo de rechazo agudo en este estudio se minimiza si tenemos en cuenta que solo se incluyen sujetos de edad igual o superior a 45 años, sin riesgo inmunológico, y que recibieron inducción con un anticuerpo anti-CD25 (Basiliximab). No obstante, el rechazo agudo es considerado un efecto adverso severo en el presente estudio.

El Comité de Seguridad estaba compuesto por los investigadores responsables de cada centro participante en el estudio y periódicamente analizaban los Efectos Adversos Graves, sobretodo el rechazo agudo.

Métodos estadísticos y determinación del tamaño muestral.

Se realizó un análisis por intención de tratar.

La realización de un análisis intermedio estaba planificada ya que, por un lado, no se descartaba que el tamaño muestral fuese insuficiente al introducir en el estudio el criterio de la sobrecarga oral de glucosa para la estimación de la reducción en la incidencia de DMPT. Por otro lado, la tasa de rechazo agudo podía ser superior en los brazos 1 y 3 siendo un motivo adicional de seguridad para realizar el análisis intermedio.

En el análisis intermedio se incluyó 98 pacientes que habían cumplido los 12 meses de duración a fecha de febrero de 2013. Las conclusiones del análisis fueron:

- Tacrolimus con retirada rápida de esteroides a la semana del trasplante (brazo 1): mayor tasa de Rechazos Agudos con misma tasa de DMPT y sin ninguna ventaja con respecto a la minimización de esteroides con retirada al 6º mes.
- CsA: redujo casi 5 veces la tasa de DMPT al año del trasplante con respecto a Tacrolimus en cualquiera de sus dos variantes (Brazo 1: 28.6%, Brazo 2: 27.6%, Brazo 3: 5.9%). Sin embargo producía una mayor tasa de Rechazos Agudos (Brazo 1: 14.3%, Brazo 2: 3.4%, Brazo 3: 25%).
- La función renal y la supervivencia de injerto y paciente fue similar en los tres brazos.
- La conversión a Tacrolimus tras un periodo inicial de tratamiento con CsA no incrementó el riesgo de DMPT.

Con estos resultados, se decidió parar el reclutamiento y continuar normalmente con las visitas de los pacientes que no habían cumplido aún el año de trasplante. Finalmente se incluyeron en el estudio 44 pacientes en el Brazo 1, 42 en el Brazo 2, y 42 en el Brazo 3.

RESULTADOS

Datos demográficos, antropométricos, clínicos y metabólicos basales

Los tres brazos eran comparables basalmente con respecto a la edad y función renal del donante, la edad del receptor, el género, la raza, el tiempo de diálisis y tiempo de isquemia

fría así como el resto de características metabólicas y la tasa de anticuerpos anti-HLA medidos mediante CDC.

La historia familiar de diabetes fue más frecuente en el Brazo 3; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0'1$). Ocurre la misma situación con los valores de glucemia en ayunas, los cuales fueron algo mayores en el brazo 2, si bien las diferencias tampoco fueron significativas ($p=0'09$).

Los pacientes del brazo 3 mostraron mayor número de incompatibilidades HLA-ABDR que el brazo 1 ($p=0'01$). Sin embargo, ninguno mostró anticuerpos anti-HLA frente al panel ≥ 25 %.

La tasa de retraso en la función del injerto fue alta (52%), correspondiente a la alta frecuencia de donantes con criterios expandidos

Más del 90 % de los receptores eran de raza caucasiana.

En cuanto a los donantes, todos fueron de cadáver excepto 1 perteneciente a un donante vivo.

Duración del estudio

La duración del estudio fueron 12 meses.

Alteraciones de la homeostasis de la glucosa

Primera semana

Desde la primera semana (desde día 3 al 7 del trasplante) ya se observó que la glucemia media (mg/dL) era menor en el Brazo 3 y, que dicha disminución, era estadísticamente significativa.

Brazo 1	105'5 ± 23'5	
Brazo 2	109'5 ± 18'6	P = 0'005
Brazo 3	93'7 ± 15'8	

Sin embargo, durante este período precisó tratamiento con insulina una proporción de pacientes similar (29'5 %; 35'7 %; 23'8 % respectivamente; $p = 0'5$).

Primer mes

Al igual que pudo observarse la primera semana, en el primer mes la glucemia basal fue significativamente inferior en el brazo 3 (CsA).

	N	Media	D.E.
Brazo 1	43	108'4	26'5
Brazo 2	40	103'1	22'5
Brazo 3	40	91'2	14'3
Total	123	101'1	22'8

Brazo 1 vs Brazo 3: $p = 0'002$

Brazo 2 vs Brazo 3: $p = 0'05$

Sin embargo, los tres grupos precisaron tratamiento con antidiabéticos orales o insulina en proporciones similares: 18'6 %; 27'5 % y 12'5 % respectivamente ($p = 0'24$).

Tercer mes

En el tercer mes no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que precisaron tratamiento con insulina y/o ADO y tampoco se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con Diabetes Mellitus Postrasplante, si bien se observó una proporción inferior en el Brazo 3 (CsA).

Sin embargo, en la proporción de pacientes con una SOG patológica, se observaron diferencias significativas **a favor del** brazo 3 (CsA) con respecto a los otros dos (presencia de intolerancia a la glucosa o DMPT oculta).

Proporción de pacientes con DMPT a los 3 meses del trasplante

	N (%)	IC 95 %	P
Brazo 1	13/42 (31 %)	19'1-46 %	$p = 0'3$
Brazo 2	14/40 (35 %)	22-50'5 %	
Brazo 3	8/39 (20'5 %)	10'8-35'5 %	

Pacientes que precisaron tratamiento con insulina y/o ADO

	N (%)	IC 95 %	P
Brazo 1	7/42 (16'7 %)	8'3-30'6 %	$p = 0'38$
Brazo 2	7/40 (17'5 %)	8'8-32 %	
Brazo 3	3/39 (7'7 %)	2'7-20'3 %	

Parámetros metabólicos a los tres meses del trasplante en función del brazo de tratamiento asignado.

		N	Media	Desviación típica	p
Glucemia Basal	Brazo 1	42	105,76190	17,218551	0,01 (b)
	Brazo 2	40	100,02500	18,578299	
	Brazo 3	39	94,66667	14,043791	
	Total	121	100,28926	17,225194	
HbA1c (%)	Brazo 1	41	5,4122	,48846	0,02 (c)
	Brazo 2	38	5,6447	,69114	
	Brazo 3	38	5,2947	,38411	
	Total	117	5,4496	,55002	

La glucemia basal y la HbA1c fueron significativamente inferiores en el brazo 3 (CsA).

1 Año

Los datos obtenidos al año muestran que la DMPT es significativamente más frecuente en los Brazos 1 y 2 que en el 3 (p=0.02)

	No DMPT	DMPT	Total
Brazo 1	27 (65,9%)	14 (34,1%) IC95%: 21,6-49,5%	41 (100%)
Brazo 2	30 (76,9%)	9 (23,1%) IC95%: 12,7-38,3%	39 (100%)
Brazo 3	35 (92,1%)	3 (7,9%) IC95%: 2,7-20,8%	38 (100%)

Cambios en la inmunosupresión

A lo largo del estudio se realizaron cambios en la inmunosupresión en función de las indicaciones de la práctica clínica. Por ello, el análisis estadístico se realizó por intención de tratar, evitando de esta forma los sesgos de las desviaciones del protocolo.

Esteroides

Tras un rechazo agudo, leucopenia, compensación de la inmunosupresión tras minimización o supresión del MMF o anticalcineurínico, dolor por osteoporosis que no cede con paracetamol y otras indicaciones de la práctica clínica, se permite continuar o añadir los esteroides después de la primera semana en el brazo 1 y del 6º mes en los brazos 2 y 3.

Al año del trasplante, la proporción de pacientes libres de esteroides fueron las reflejadas en la siguiente tabla:

	N	%	IC 95 %
Brazo 1	35/41	85'4 %	72-93 %
Brazo 2	19/39	49 %	33'9-63'8 %
Brazo 3	13/38	34'2 %	21'2-50'1 %

En aquellos pacientes con Tacrolimus y supresión rápida de esteroides (brazo 1), no se observó ninguna ventaja sobre su minimización en la incidencia de DMPT al año del trasplante.

También destaca que aquellos pacientes que recibieron CsA (brazo 3), tuvieron una menor tasa de DMPT a pesar de haber recibido tratamiento para algún rechazo agudo y de permanecer con esteroides a dosis bajas.

Cambio de anticalcineurínico

En el brazo 3, un total de 9 pacientes fueron convertidos de CsA a Tacrolimus tras desarrollar un rechazo agudo (n=8) y tras nefrotoxicidad por anticalcineurínico comprobada por biopsia (n=1).

Ninguno de los 9 pacientes cumplía criterios de DMPT en el momento de la conversión. En la visita del año del trasplante, ninguno de los pacientes desarrolló DMPT por cifras de glucemia basal o necesidad de tratamiento con insulina o ADO. Uno de estos pacientes

mostró una SOG normal a los 3 meses; sin embargo, en la visita del año se detectó una Diabetes desenmascarada (Glucosa basal: 104 mg/dL; Glucosa a los 120 min: 206 mg/dL).

Por lo tanto, ninguno de estos pacientes desarrolló una DMPT franca al convertirlos a Tacrolimus tras haber recibido una primera etapa con CsA.

Supresión de anticalcineurínico y conversión a anti-mTOR

Tras nefrotoxicidad a anticalcineurínicos o aparición de neoplasias se convirtieron a anti-mTOR un total de 7 pacientes: 1 del brazo 1, 3 del brazo 2 y 3 del brazo 3.

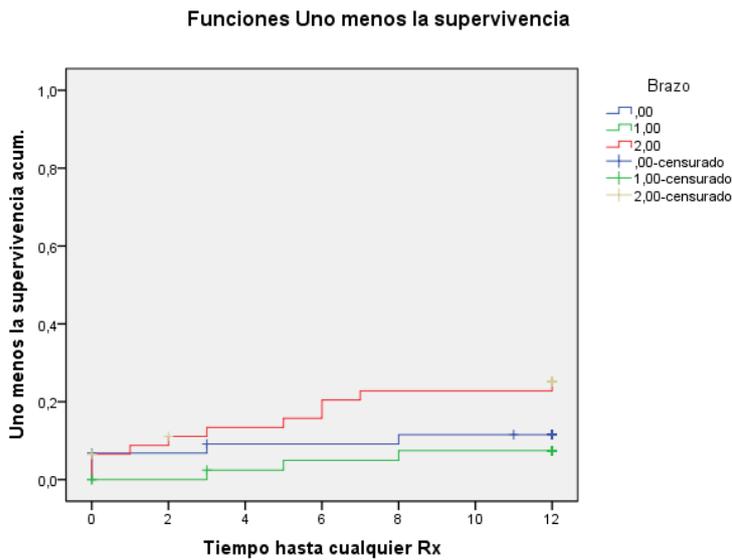
De estos 7 pacientes, 3 pacientes fueron convertidos de CsA a Everolimus y ninguno de estos cumplía criterios de DMPT en el momento de la conversión ni tampoco al año del trasplante. Solo se realizó SOG al año en uno de estos tres pacientes, siendo los resultados normales (Glucosa basal: 83 ng/dL; Glucosa a 120 min: 122 mg/dL).

Los 4 restantes fueron convertidos de Tacrolimus a Everolimus y, de estos, uno de ellos recibía tratamiento con insulina y ADO y los tres restantes no cumplían criterios de DMPT en el momento de la conversión. En la visita del año, ninguno cumplía criterios de DMPT. Tres de los pacientes tenían una SOG al año, siendo normal en uno y propia de intolerancia en los otros dos.

Análisis de rechazos

	N	%	IC 95 %
Brazo 1	5/44	11'4	4'95-24
Brazo 2	2/42	4'8	1'3-15'8
Brazo 3	9/42	21'4	11'7-36

Tal y como puede observarse, la tasa de pacientes con algún rechazo agudo fue superior en el brazo 3, pero estas diferencias no fueron significativas ($p = 0'07$). Sin embargo, al realizar la tasa acumulativa de rechazo agudo durante el estudio, se observó que ésta fue significativamente mayor en el brazo 3 ($p = 0'038$).



Severidad de los Rechazos Agudos

El brazo 3 (CsA) no solamente sufrió más Rechazos Agudos, tal y como se acaba de constatar, sino que además dichos rechazos fueron más severos que en los otros dos brazos.

Supervivencia del injerto al año

Causas de pérdida del injerto

N Causas de pérdida	
Brazo 1	N = 1: S. urémico hemolítico
	N = 2: Exitus con injerto funcionando.
	N = 2: Trombosis del injerto en postoperatorio inmediato.

Brazo 2	3	N = 1: Pielonefritis aguda del injerto.
		N = 1: Exitus con injerto funcionando.
		N = 1: Trombosis del injerto en postoperatorio inmediato.
Brazo 3	4	N = 1: Rechazo agudo. N = 2: Exitus con injerto funcionando.

Entre los tres brazos no se observaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del injerto al año ($p = 0'9$).

Supervivencia del paciente al año

Causas de Exitus

	N	Causas de exitus
Brazo 1	2	N = 1: Muerte súbita.
		N = 2: Neumonía.
Brazo 2	1	Shock origen incierto.
Brazo 3	2	N = 1: Muerte súbita.
		N = 1: Sepsis.

En cuanto a la supervivencia del paciente al año, tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres brazos ($p = 0'84$).

Función renal al año

Filtrado estimado

	N	Filtrado estimado (mL/min)
Brazo 1	41	51'9 ± 21
Brazo 2	39	47'4 ± 14
Brazo 3	38	44'6 ± 20'6

No se observaron diferencias significativas en cuanto al filtrado estimado ($p = 0'2$).

Proteinuria

	N	Proteinuria (mg/día)
Brazo 1	39	208 ± 269
Brazo 2	36	241 ± 387
Brazo 3	36	343'2 ± 558'5

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la proteinuria ($p = 0'4$). En cuanto a la proporción de pacientes con proteinuria ≥ 300 mg/día, tampoco se observaron diferencias significativas ($p = 0'7$).

	N	%	IC 95 %
Brazo 1	9/39	23'1	12'7-38'3
Brazo 2	7/36	19'4	9'8-35
Brazo 3	10/36	27'8	15'9-44

El uso de CsA en los pacientes de riesgo para desarrollar DMPT se asoció en una reducción en la tasa de DMPT con respecto a la administración de Tacrolimus. Sin embargo, esto tuvo lugar a expensas de aumentar la tasa de Rechazo agudo y su gravedad.

Por otra parte, en los pacientes que fueron convertidos de CsA a Tacrolimus tras sufrir un rechazo agudo no aumentó el riesgo de DMPT. Esto abre las puertas a la investigación de nuevas estrategias que permitan retrasar el uso de Tacrolimus en una primera etapa posttrasplante sin que esto suponga un incremento del riesgo de rechazo agudo.

CONCLUSIÓN.

Este estudio es el primero en explorar una individualización de la inmunosupresión para evitar la aparición de DMPT incorporando el criterio de SOG y focalizado en la población de riesgo pretrasplante.

Al ser un análisis por intención de tratar, se acerca mucho al mundo real de la práctica clínica del trasplante renal.

El estudio dio lugar a las siguientes conclusiones:

- En un grupo de pacientes sin riesgo inmunológico y con elevado riesgo de desarrollar DMPT, un régimen inmunosupresor basado en CsA, MMF, esteroides durante 6 meses e inducción con Basiliximab, disminuye más de un 50 % la tasa de DMPT al año con respecto a Tacrolimus (con retirada rápida de esteroides o a los 6 meses).
- A pesar de conseguir un mejor control metabólico, la CsA produce una mayor tasa y severidad de Rechazo Agudo, por lo que no es una alternativa en los pacientes de riesgo.
- En pacientes que reciben Tacrolimus como base de la inmunosupresión, la retirada rápida de esteroides no ofrece ninguna ventaja en lo referente a alteraciones del metabolismo de la glucosa al año pero incrementa ligeramente la tasa de rechazo agudo.
- Una vez pasada una primera etapa con CsA, la conversión posterior a Tacrolimus no incrementó el riesgo de DMPT, por lo que deben investigarse nuevas estrategias de individualización de la inmunosupresión que permitan retrasar el uso de Tacrolimus en las primeras semanas o meses del trasplante, sin que esto suponga un aumento del rechazo agudo.

BIBLIOGRAFÍA.

Torres A, Hernández D, Moreso F, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1304-1315. Published 2018 Jul 11. doi:10.1016/j.ekir.2018.07.009

Torres A, Hernández D, Osuna A, Pallardó L, Díaz JM, Moreso F, Gómez Alamillo C, Díaz Corte C, Valdes F: Inmunosupresión optima en pacientes con alto riesgo de diabetes de *novo* tras el trasplante renal: Un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado y randomizados. DMPT01, 2015

1. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, Hortal L, Gallego R, García JJ, Checa M, Morales A, Salido E, Hernández D, Torres A: The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1436-41. Epub 2007 Nov 19.

2. Silvia Velazquez: Modelo experimental de diabetes inducida por anticalcineurínicos: Análisis de sus mecanismos. Tesis Doctoral. Mayo de 2008. Universidad de La Laguna. (Manuscrito en preparación).

3. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, Silva I, Domínguez R, Gonzalez-Cotarruelo J, Bayes B, Lauzurica R, Ibernón M, Moreso F, Delgado P, Torres A: Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008 Apr 27;85(8):1133-8.

4. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, Hortal L, Gallego R, García JJ, Checa M, Morales A, Salido E, Hernández D, Torres A: The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1436-41. Epub 2007 Nov 19.

5. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmartí A, Espinal A, Serra A, Navarro M, Bonal J, Romero R: Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Feb;7(2):416-22. Epub 2007 Jan 4.

6. Bloom RD, Crutchlow MF: New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3 Suppl 2:S38-48. Review.

7. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T: The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):588-95.

8. Alvarez A, Fernandez J, Porrini E, Delgado P, Pitti S, Vega MJ, González-Posada JM, Rodríguez A, Pérez L, Marrero D, Luis D, Velázquez S, Hernández D, Salido E, Torres A: Carotid atheromatosis in nondiabetic renal transplant recipients: the role of prediabetic glucose homeostasis alterations. *Transplantation*. 2007 Oct 15;84(7):870-5.
9. Paty BW, Harmon JS, Marsh CL, Robertson RP: Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from HIT-T15 cells and Wistar rat islets. *Transplantation*. 2002 Feb 15;73(3):353-7.
10. Hernández-Fisac I, Pizarro-Delgado J, Calle C, Marques M, Sánchez A, Barrientos A, Tamarit-Rodríguez J: Tacrolimus-induced diabetes in rats courses with suppressed insulin gene expression in pancreatic islets. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2455-62.
11. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM: Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation*. 2005 Jun 15;79(11):1465-9.
12. Abramowicz D, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, Kuypers D, Mourad M, Meurisse M, Wissing M: Efficacy and cardiovascular safety of daclizumab, mycophenolate mofetil, tacrolimus, and early steroid withdrawal in renal transplant recipients: a multicenter, prospective, pilot trial. *Clin Transplant*. 2005 Aug;19(4):475-82
- 13 . Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, Van Suylen RJ, Van Hooff JP: Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. 2002 Dec 27;74(12):1703-9.
14. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, Margreiter R, Capdevilla L, Lang P, Vialtel P, Ortuño-Mirete J, Charpentier B, Legendre C, Sanchez-Plumed J, Oppenheimer F, Kessler M; CARMEN Study Group: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2005 Apr 15;79(7):807-14.
15. Anil Kumar MS, Ranganna K, Malat GE: Chronic Steroid Therapy Versus Steroid Withdrawal Plus Pulse Steroid Therapy for Rejection in Kidney Recipients with Basiliximab Therapy. *Am J Transplant*. 2008 Jul 23;8(8):1761-1762.
16. Delgado P, Diaz JM, Silva I, Osorio JM, Osuna A, Bayés B, Lauzurica R, Arellano E, Campistol JM, Dominguez R, Gómez-Alamillo C, Ibernón M, Moreso F, Benitez R, Lampreave I, Porrini E, Torres A: Unmasking glucose metabolism alterations in stable renal transplant recipients: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):808-13. Epub 2008 Mar 5.

17. Helen Karakelides, Brian A. Irving, Kevin R. Short, Peter O'Brien and K. Sreekumaran Nair: Age, Obesity, and Sex Effects on Insulin Sensitivity and Skeletal Muscle Mitochondrial Function. *Diabetes* 2010; 59(1): 89-97.
18. Sharif A, Baboolal K: Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Jul;6(7):415-23.
19. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. *Am J Transplant.* 2003; 3(2):178-85.
20. Hernández D et al *Transplantation* 84:706-14, 2007

¿Qué he aprendido realizando el TFG?

Al realizar el Trabajo de Fin de Grado he aprendido aspectos fundamentales sobre investigación.

El primero de todos y fundamental es que se requiere un trabajo metódico y bastante paciencia para conseguir buenos resultados y transformar datos estadísticos en conclusiones fiables para la práctica clínica.

Además, ha resultado bastante útil el seguir todo el proceso desde cómo se inicia una hipótesis clínica hasta llegar a diseñar un ensayo para estudiar dicha hipótesis; el estudio previo de las investigaciones relacionadas hechas hasta el momento, aprender a establecer criterios de inclusión y exclusión de un ensayo, como dividir los brazos del estudio para que nos permitan llegar a conclusiones y las fases en las que se puede dividir el ensayo, los recursos con los que hay que contar. Todo esto es una labor fundamental de la figura del investigador a la hora de comenzar cualquier ensayo.

También ha sido valioso ver el desarrollo del ensayo, desde lo que se plantea inicialmente a cómo van evolucionando los pacientes y el cómo es necesario ir adaptándose. Y por último, el trabajar con los datos que se vayan obteniendo, como agruparlos, las herramientas estadísticas disponibles, como leerlos y saber qué buscar.

En este TFG hemos trabajado con el concepto de ensayo clínico, consistente en un estudio prospectivo y experimental en el que se selecciona una muestra y se divide aleatoriamente en dos o más brazos que reciben una intervención terapéutica diferente. He aprendido las

diferentes fases posibles, tratándose este estudio de un ensayo en fase IV, ya que sirve para evaluar interacciones entre medicamentos ya comercializados.

También he aprendido todos los procesos por los que tiene que pasar un ensayo clínico para su autorización (entre ellos, la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y un informe del Comité Ético de Investigación Clínica del centro sanitario en cuestión) y las diferencias entre la figura del promotor e investigador.

Nuestro tutor también nos mostró el funcionamiento de un cuaderno de recogida de datos electrónico, con las variables a introducir en cada una de las visitas. En este caso, los datos ya habían sido recogidos al realizar este trabajo, por lo que no pudimos llevarlo a cabo nosotros mismos, pero sí efectuamos el análisis de las variables basales así como del resto de variables del estudio en la visita de inclusión, la visita de una semana post-trasplante, a los tres meses post-trasplante, a los seis meses post-trasplante y al año post-trasplante. Aprendimos los diferentes tipos de variables (cualitativas o categóricas y cuantitativas) y la importancia de saber el tipo para llevar a cabo el contraste de hipótesis (por ejemplo, en cualitativas dicotómicas frente a cuantitativas se realiza t de student mientras que si no son dicotómicas, se realiza ANOVA).

Además, también fue recalcada la diferencia entre variables primarias y secundarias. En nuestro caso, la variable primaria es la presencia de DMPT o Intolerancia a la Glucosa al año según los criterios ADA mientras que las variables secundarias son el rechazo agudo, el filtrado glomerular y proteinuria, las cifras de TA y número de hipotensores, niveles de lípidos y necesidad de hipolipemiantes y aumento de peso.

También hemos aprendido la diferencia entre un análisis por intención de tratar y un análisis por protocolo, siendo este caso un análisis por intención de tratar ya que aunque algunos pacientes cambiaron de inmunosupresor, finalmente fueron analizados como pertenecientes al brazo de origen.

Para llevar a cabo todo este análisis, hemos utilizado el SPSS y hemos aprendido nociones básicas en su uso y la importancia de tener un fichero con todas las variables recogidas y con las fechas bien señaladas, siendo éstas muy importantes para poder realizar curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.