

¿El micofenolato mofetil y el sirolimus tienen similar eficacia y seguridad en los receptores de trasplante renal que reciben una pauta inmunosupresora basada en tacrolimus y corticoides?

Sampaio EL, Pinheiro-Machado PG, García R, Felipe CR, Park SI, Casarini DE, et al. Mycophenolate mofetil vs. sirolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Clin Transplant* 2008;22:141-9.

Análisis crítico: **Cristina Canal Girol, Joan Manel Díaz Gómez**
Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio abierto, aleatorizado, unicéntrico, prospectivo con un seguimiento de un año.

■ Asignación

- Aleatoria, mediante un sistema generado por ordenador.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Unicéntrico.

■ Pacientes

- Cien pacientes con primer trasplante renal de donante vivo o de donante cadáver. Exclusión: HLA idénticos, injertos procedentes de donantes a corazón parado, ABO incompatibles o con *cross-match* positivo.

■ Intervenciones

- Grupo 1 (50 pacientes): Micofenolato Mofetil (MMF) (2 g/día vía oral divididos en dos dosis); grupo 2: Si-

rolimus (SRL) (15 mg/día los dos primeros días post-trasplante; 5 mg/día hasta el día siete; 2 mg/día hasta cumplir el año post-trasplante). Todos los pacientes recibieron la misma dosis de corticoides y de tacrolimus. No se realizó tratamiento de inducción. Análisis realizado por intención de tratar.

■ Variables principales

Rechazo agudo comprobado por biopsia, pérdida del injerto o muerte del paciente.

■ Variables secundarias

Gravedad y tiempo en detectarse el rechazo agudo, necesidad de requerir anticuerpos antilinfocitarios, supervivencia de injerto y paciente, seguridad (constantes vitales, efectos adversos, infecciones, neoplasias, parámetros hematológicos y bioquímicos).

■ Tamaño muestral

No calculado.

■ Promoción

El estudio está patrocinado por Janssen-Cilag Farmacéutica, Sao Paulo, Brasil.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

No hay diferencias en las características de los receptores entre los dos grupos.

Variable principal	Grupo I (MMF) (n = 50)	Grupo II (SRL) (n = 50)
Variable principal: rechazo agudo	12%	14%
RAR (%) (IC 95%)	0,86 (IC 0,31 a 2,37)	
RRR (%) (IC 95%)	14% (-137 a 69%)	
NNT (IC 95%)	50 (7 a -9)	

No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables principales: rechazo agudo (12 vs. 14%), pérdida de injerto (2 vs. 0%), muerte del paciente (6 vs. 2%), ni tampoco con la variable principal compuesta (20 vs. 16%).

Variables secundarias

No hay diferencias significativas en las variables secundarias en cuanto a eficacia: episodios de rechazo no graves; sólo un 5% de la muestra global requirió tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios (2 vs. 3%); la media de tiempo en detectar el rechazo agudo mediante biopsia renal fue de 38 días (12 vs. 60); supervivencia de injerto (92 vs. 98%) y del paciente (94 vs. 98%).

Retrospectivamente, se observaron concentraciones plasmáticas de MMF más bajas en los pacientes que sufrieron un rechazo agudo comparados con los que no lo tuvieron. No se observaron diferencias en las concentraciones de SRL entre los pacientes con y sin rechazo.

Efectos secundarios

Los pacientes del grupo de MMF presentaron unas presiones arteriales diastólicas más bajas, unos niveles de colesterol plasmático más bajos, un recuento leucocitario más bajo, un nivel de creatinina plasmática más bajo (aunque con aclaramiento calculado de creatinina similar) y una menor proteinuria. No se detectaron diferencias significativas en cuanto a número de infecciones, toxicidad gastrointestinal, complicaciones urológicas ni eventos cardiovasculares.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes trasplantados renales, la pauta de inmunosupresión basada en tacrolimus y corticoides en combinación con MMF o SRL es eficaz y consigue una baja tasa de rechazo agudo y una buena supervivencia de injerto y paciente al año. No obstante, el uso del MMF se relaciona con un perfil de seguridad superior, con mejor función renal y menores factores de riesgo cardiovascular a largo plazo.

■ COMENTARIOS

Los anticalcineurínicos son la base fundamental del tratamiento de prevención del rechazo agudo en trasplante renal, pero los tratamientos adyuvantes también han demostrado un impacto importante en la reducción del rechazo agudo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia, objetivándose una baja incidencia global de rechazo agudo confirmado por biopsia renal, siendo habitualmente no graves histológicamente y requiriendo tratamiento con anticuerpos antilinfocitarios solamente un 5% de los pacientes. Cabe destacar que se observaron concentraciones plasmáticas de MMF menores en los pacientes que sufrieron un rechazo agudo comparados con los que no lo tuvieron, no así con SRL. No obstante, estos datos se obtuvieron al analizar las concentraciones plasmáticas de forma retrospectiva. Debe mencionarse que la pauta de dosificación de SRL permitió alcanzar los niveles plasmáticos deseados rápidamente. Sin embargo, el tamaño de la muestra no es suficiente para detectar de forma significativa episodios de rechazo agudo a largo plazo.

En cuanto a la función renal, aunque los pacientes con MMF tuvieron una menor creatinina plasmática al año, el aclaramiento calculado de creatinina fue igual que en los pacientes con SRL. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes con retraso de la función del injerto, a pesar de que es conocido que la asociación de anticalcineurínico con SRL puede potenciar la nefrotoxicidad del primero.

Además, en el grupo de SRL se detectó más pacientes con proteinuria (52 vs. 10,7%) y un nivel de proteinuria mayor, dato que podría tener una connotación negativa en cuanto a la supervivencia del injerto a largo plazo. También debe mencionarse que cuatro pacientes del grupo de SRL tuvieron que suspender el tratamiento por microangiopatía trombótica, lo que corroboró el hecho de que, a pesar de conocerse que los anticalcineurínicos son un factor de riesgo para el desarrollo de este efecto adverso, el SRL aumenta significativamente su incidencia.

No obstante, a pesar de observar un peor perfil de seguridad en el grupo de SRL, donde un mayor porcentaje de pacientes tuvieron que modificar el protocolo de tratamiento, el tamaño de la muestra no tiene un poder suficiente como para poder detectar mayor incidencia de otras complicaciones como el desarrollo de diabetes mellitus, infecciones o de complicaciones quirúrgicas.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento inmunosupresor basado en tacrolimus y corticoides con MMF o SRL tiene una eficacia similar en pacientes trasplantados renales a corto plazo. Sin embargo, con MMF se obtiene un mejor perfil cardiovascular.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal.

Tema: Inmunosupresión.

Palabras clave: Micofenolato mofetil. Sirolimus. Rechazo agudo.

NIVEL DE EVIDENCIA: Ib.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)