



Hacia una inmunosupresión basada en la evidencia científica

J. Pascual

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La aparición en los últimos años de diversos agentes inmunosupresores útiles en la prevención del rechazo del injerto renal está llevando a los clínicos preocupados de este tratamiento a una actitud cada vez más extendida: como quiera que se amplían las posibilidades y no existe mejor criterio o evidencia para proponer una pauta como más eficaz y segura que otra, personalicemos, es decir, individualicemos el tratamiento, de modo que no existan límites a la discrecionalidad o a la subjetividad a la hora de prescribir los inmunosupresores. Se tiende en multitud de opiniones recientes hacia la individualización como camino hacia mejores resultados, sin concretar en qué debe basarse esa estrategia. Bajo la apariencia de la individualización, se trata de no utilizar, minimizar o retirar precozmente los inmunosupresores clásicos o habituales y utilizar, maximizar y mantener los que se acaban de registrar. Se afirma que deben evitarse o retirarse precozmente los *esteroides* pero no se dice en quién sí y en quién no, más bien se sugiere que en todo receptor; se afirma que deben utilizarse dosis bajas de *anticalcineurínicos*, o incluso evitarse, pero no se dice en base a qué criterio, más bien se sugiere que en todo receptor. Para todo ello no se aportan evidencias científicas relevantes, todo se basa en la presunción de supuestos efectos indeseables frente a posibilidades de fármacos recientes cuya toxicidad a largo plazo no es menor, simplemente se desconoce.

Por el contrario, en nuestra opinión, no debe tenderse a la individualización caprichosa e intuitiva, sino al desarrollo de ensayos que contesten preguntas básicas aún sin respuesta definitiva¹. En un reciente comentario editorial en la *Revista*, en la que se afirma que caminamos «hacia una inmunosupresión personalizada», se concluye en su último párrafo que la inmunosupresión podría iniciarse con el uso de anticuerpos antilinfocito asociados a un an-

ticalcineurínico y micofenolato o rapamicina, como métodos para evitar los esteroides². Este consejo se hace sin aportar evidencia científica de la eficacia y seguridad de tal pauta. Por un lado, la inducción con anticuerpos antilinfocitarios en el trasplante renal habitual ha tenido siempre dudosa indicación, que va desapareciendo incluso en unidades que clásicamente la han utilizado ante el desarrollo de los nuevos agentes de inducción, más específicos y seguros³. Por otro lado, los defensores de la idea de que el agente anticalcineurínico debe evitarse o al menos minimizarse, lo definen así, como «un anticalcineurínico», y no todos ellos son equivalentes, ni eficaces ni seguros en la misma forma. Ciclosporina neoral y tacrolimus, que son los fármacos de este tipo disponibles en la actualidad, tienen eficacia y seguridad diferentes, y con ellos se han conseguido los éxitos más relevantes en supervivencia del injerto y del enfermo a corto y largo plazo. Es imprescindible seguir utilizándolos y profundizar en sus diferencias para tratar de aplicarlos cada vez mejor. Por el momento, no utilizarlos en un receptor de trasplante renal es inaceptable salvo en el contexto de un ensayo clínico con un consentimiento adecuadamente informado, porque la incidencia de rechazo agudo en su ausencia es muy elevada⁴ y los resultados a largo plazo, desconocidos. Más aún, su retirada a los pocos meses sin mayor motivo que eludir una hipotética nefrotoxicidad que no es clínica o histológicamente evidente, sino más bien una posibilidad, no es más que un esnobismo al que la inmensa mayoría de los clínicos responsabilizados de los receptores de trasplante renal no se plegarán.

En el editorial aludido previamente, se concluye que a partir del tercer mes la inmunosupresión debe consistir en mínimas dosis de anticalcineurínicos y micofenolato o rapamicina, libre de esteroides². De nuevo esta pauta se aconseja como intuitivamente positiva, pero carecemos de la más mínima evidencia que sugiera que esta opción es mejor que cualquiera de otras ocho o diez que podríamos desarrollar aquí. Asegurar que 5 mg diarios de prednisona son más indeseables a largo plazo que 1.000 o 1.500 mg diarios de micofenolato es, cuando menos, aventurado.

Correspondencia: Dr. J. Pascual
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km. 9,100
28034 Madrid
E-mail: jpascual@hrc.insalud.es

Cuando desarrollemos el concepto de personalización hablemos de individualización: grupo de receptores de edad avanzada, grupo con alto riesgo de función retardada, grupo con alto riesgo inmunológico, grupo de receptores diabéticos, grupo de receptores virus C positivos, niños, etc. Busquemos la inmunosupresión más adecuada a cada uno de esos grupos en el contexto de ensayos clínicos potentes, con objetivos contundentes para evidenciar eficacia y seguridad diferenciadas. Seamos más críticos con los ensayos clínicos que nos proponen las empresas que comercializan estos fármacos para pactar con ellos el diseño y evitemos que busquen siempre el éxito fácil y comercial, por encima del científico. Y seamos muy prudentes a la hora de aconsejar pautas basadas en fármacos que aún se están desarrollando, sin reconocer sus toxicidades. Por mucho que nos empeñemos, aún no disponemos de fármacos eficaces a corto y largo plazo y sin toxicidad relevante (tabla I).

Ante la presión de los departamentos de *marketing* de las empresas farmacéuticas con productos

inmunosupresores, hoy más que nunca resulta imprescindible desarrollar actividades relacionadas con la búsqueda de la evidencia científica en el terreno de la inmunosupresión en el trasplante renal: los pilares pueden ser la formulación de preguntas adecuadas, el desarrollo de revisiones sistemáticas y el impulso de la investigación clínica de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual J: Tratamiento inmunosupresor inicial en trasplante renal. *Nefrología* 18 (Supl. 6): 104-108, 1998.
2. Grinyó JM: Hacia una inmunosupresión personalizada. *Nefrología* 21: 232, 2001.
3. Pascual J, Ortuño J: Nuevos inmunosupresores de inducción en trasplante renal. *Med Clin (Barc)* 117: 147-157, 2001.
4. Vincenti F, Ramos E, Brattstrom C, Cho S, Ekberg H, Grinyo J, Johnson R, Kuypers D, Stuart F, Khanna A, Navarro M, Nashan B: Multicenter trial exploring calcineurin inhibitors avoidance in renal transplantation. *Transplantation* 71: 1282-1287, 2001.

Tabla I. Toxicidad potencial de los fármacos utilizados como inmunosupresores en trasplante renal

	Medular	Gastrointestinal	Estética	Lípidos	Diabetes	Renal	Infecciones	Neoplasias
Esteroides	--	+/-	+	+	+	--	+	+/-
AC Antilinfoc.	+++	--	--	--	--	+/-	+++	+++
AC AntilL-2R	--	--	--	--	--	--	--	--/?
Neoral	--	+/-	++	++	+	++	+	+
Tacrolimus	--	+/-	+/-	+	++	++	+	+
Micofenolato	++	+++	--	--	--	--	++	+/?
Rapamicina	++	+	--	+++	--	+/-*	++	+/?

AC: Anticuerpos.

*Nefrotoxicidad evidenciada en utilización sinérgica con ciclosporina.