



# Coste de los fármacos inmunosupresores de mantenimiento en el trasplante renal

M. A. Gentil, M. López, G. R. Algarra, P. Pereira, F. González Roncero, J. Toro, M. Martínez y J. Mateos  
Servicio de Nefrología. Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

**Método:** Hemos estudiado el coste de la inmunosupresión de mantenimiento (ISM) en 405 trasplantes renales con duración superior a un año, agrupándolos en función de la combinación de fármacos empleada y de que la ISM fuese la indicada inicialmente (ISM primaria) o una adaptación posterior. Se recogieron también datos clínicos básicos, niveles valle de fármacos y el uso y coste de la medicación asociada.

**Resultados:** las dosis medias en mg/kg/día y los niveles valle en ng/ml fueron: ciclosporina (Cs),  $2,7 \pm 0,9$  y  $123 \pm 5$ ; tacrólimus (T),  $0,09 \pm 0,06$  y  $7,3 \pm 2,9$ ; mofetilmicofenolato (MMF),  $21,6 \pm 6,8$  y  $3,3 \pm 2,4$ . La proporción de pacientes con dosis de EST inferiores a 5 mg/día entre los pacientes tratados con MMF fue de 60% en la asociación con Cs y 73% con T. El coste debido a esteroides (EST) y azatioprina (AZA) es muy pequeño; los costes medios por paciente y día de Cs, T y MMF, fueron de 7,08, 12,59 y 9,53 euros, respectivamente. Los costes anuales por pacientes según la pauta resultaron, en miles de pesetas: EST + AZA, 34; Cs con o sin AZA y/o EST: 475; T con o sin AZA y/o EST: 768; Cs más MMF con/sin EST: 1.021; T más MMF con/sin EST: 1.200. En los casos de ISM primaria, la diferencia entre las dos pautas con MMF disminuye hasta perder significación estadística (1.199 y 1.072 miles de pesetas). Esto se debe al empleo de dosis de MMF un 50% mayores en los casos tratados con Cs, pese a lo cual no existía diferencia en el nivel valle de MMF. El empleo de hipolipemiantes (con un coste anual medio de 75.000 pesetas) es mucho menor en las pautas con T en comparación con Cs (13,8% vs 41,4%,  $p < 0,001$ ). No demostramos diferencias significativas entre T y Cs en cuanto a empleo de hipotensores y frecuencia de diabetes postrasplante insulín-dependiente.

**Conclusiones:** Las pautas de ISM con T son más caras las que basadas en Cs, pero la diferencia se reduce en la combinación con MMF, debido al empleo de menores dosis de MMF en la asociación de T con MMF. La gran importancia económica de la ISM justificaría la dedicación de mayor volumen de recursos a la racionalización de las pautas actualmente aplicadas.

**Palabras clave:** **Trasplante renal. Inmunosupresión. Economía. Estudios de coste.**

Recibido: 5-IX-2001.  
En versión definitiva: 23-I-2002.  
Aceptado: 23-I-2002.

**Correspondencia:** M. A. Gentil  
Servicio de Nefrología  
Hospital U. Virgen del Rocío  
C/ Manuel Siurot s/n.  
41013Sevilla  
E-mail: mgentil@cica.es

## THE COST OF IMMUNOSUPPRESSION MAINTENANCE DRUGS IN KIDNEY TRANSPLANTS

### SUMMARY

**Method:** We calculated the cost of maintenance immunosuppression (ISM) in 405 kidney transplant patients under treatment for more than one year, classifying them according to the combination of drugs used and whether the ISM continued to be the same as initially indicated (primary ISM), or a later adaptation. Basic clinical data were also acquired on the through levels of drugs and the use and cost of the associated medication.

**Results:** The mean doses in mg/kg/day and the trough levels in ng/ml were: cyclosporin (Cs),  $2.7 \pm 0.9$  and  $123 \pm 5$ ; tacrolimus (T),  $0.09 \pm 0.06$  y  $7.3 \pm 2.9$ ; Mycophenolate mofetil (MMF),  $21.6 \pm 6.8$  and  $3.3 \pm 2.4$ . The proportion of patients with doses of steroids (EST) below 5 mg/day among patients treated with MMF was 60% in association with Cs and 73% with T. The cost related to EST and azathioprine (AZA) is very low; the mean cost per patient and day for Cs, T and MMF, was 7.08, 12.59 and 9.53 euros, respectively. The annual cost per patient depending on treatment was, in euros: EST + AZA, 204; Cs or without AZA and/or EST: 2,555; T with or without AZA and/or EST: 4,616; Cs plus MMF with/without EST: 6,136; T plus MMF with/without EST: 7,212. In cases of primary ISM, the difference between the two treatments with MMF drops so, low that it loses statistical significance (7,206 and 6,443 euros). This is because the dose of MMF is 50% higher in cases treated with Cs, even though there is no difference in the trough level of MMF. The use of hypolipidemic agents (with a mean annual cost of 451 euros) is much lower in treatments with T in comparison with Cs (13.8% vs 41.4%,  $p < 0.001$ ). No significant differences could be established between T and Cs regarding the use of hypotensive agents and the frequency of posttransplant insulin dependent diabetes.

**Conclusions:** The treatment of ISM with T is more expensive than Cs based treatment, but the difference is reduced in combination with MMF because of the use of lower doses of MMF in the association of T with MMF. The considerable economic impact of ISM would justify the provision of greater resources to the rationalisation of the treatments currently being applied.

*Key words:* **Kidney transplant. Immunosuppression. Economy. Cost studies.**

### INTRODUCCIÓN

El coste de la inmunosupresión durante el post-operatorio inmediato del trasplante renal (TR) ha sido objeto de múltiples estudios, muchas veces dirigidos específicamente a justificar el empleo de los nuevos fármacos desde el punto de vista de su relación coste-beneficio<sup>1-8</sup>. En cambio, a pesar de que la vida media de los TR de cadáver supera los 10 años en la mayoría de los programas, apenas si contamos con análisis sobre el coste de la inmunosupresión de mantenimiento (ISM) a largo plazo<sup>9-12</sup>. En el presente trabajo pretendemos aportar algunos datos básicos para iniciar el análisis de la cuestión en un ámbito que resultará familiar a muchos lectores: la consulta externa de un programa de trasplante de mediano tamaño.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Desde la introducción de la Cs en 1985, la pauta de ISM en nuestro servicio consistió en esteroides (EST), azatioprina (AZA) y ciclosporina (Cs) (después, ciclosporina microemulsión), procediéndose a la retirada de EST o AZA solo en casos muy seleccionados. A partir de 1997 comenzamos a emplear mofetil microfenolato (MMF) en combinación inicial con Cs y EST como pauta habitual, aunque algunos pacientes recibieron tacrólimus (T) como parte de ensayos clínicos; en 1999 la pauta base de ISM se cambió a T en combinación inicial con MMF y EST. En los casos favorables tratados con MMF y cualquier anticalcineurina, se planteó la retirada de EST. La conversión a MMF es la estrategia más frecuentemente aplicada en los casos de nefropatía cró-

nica del TR y se acompaña en muchos casos de una reducción importante de las dosis de Cs. También se ha aplicado la conversión a MMF como paso previo a la retirada de esteroides en pacientes tratados con Cs y buena función renal, para evitar el riesgo de rechazo agudo tardío. No ha habido conversiones de T a Cs motivadas por el desarrollo de diabetes postrasplante, pero ésta sí era un estímulo para indicar la reducción o retirada de EST. En general, los niveles terapéuticos perseguidos en el postoperatorio tardío han sido: Cs, 75-150 ng/ml, T, 5-10 ng/ml y micofenólico, 2-4 ng/ml, aunque lógicamente existen gradaciones en función de la pauta de ISM y de la situación clínica del paciente. Los hipolipemiantes se prescriben de acuerdo con los criterios admitidos para la población general y con independencia de la pauta de ISM.

Para este estudio analizamos la totalidad de los pacientes seguidos de forma regular en nuestra consulta externa a 30 de noviembre de 2000 y con al menos 1 año de duración del TR. Se excluyeron únicamente 3 casos por pautas de tratamiento muy atípicas, quedando 405 casos para análisis. El 59% eran varones y la edad media fue de  $45,7 \pm 13,2$  años. Duración media del TR:  $81 \pm 59$  meses. El 2,5% de los casos eran TR de donante vivo.

De la base de datos de seguimiento de los pacientes extrajimos los siguientes datos, referidos a la última revisión efectuada: duración del trasplante, datos clínicos básicos (tensión arterial sistólica y diastólica, peso, hemoglobina, número de leucocitos y neutrófilos, y creatinina sérica), ISM (fármacos y dosis diaria indicada), medicación concomitante (insulina o antidiabéticos orales, eritropoyetina, hipolipemiantes, hipotensores y diuréticos). También se obtuvieron los niveles valle de Cs (RIA monoclonal), T (ELISA) y ácido micofenólico (ELISA), determinados en la misma fecha o (en algunos casos de MMF) en la revisión más próxima en el tiempo bajo idéntica dosificación.

Para el análisis comparado se establecieron los siguientes grupos de pacientes en función de la ISM indicada en el momento del estudio: I, Azatioprina + esteroides (AZA); II, ciclosporina con/sin azatioprina y/o esteroides (Cs ± AZA); III, ciclosporina + MMF con/sin esteroides (Cs + MMF); IV, tacrólimus con/sin azatioprina y/o esteroides (T ± AZA); V, tacrólimus + MMF con/sin esteroides (T + MMF).

Por otro lado se clasificaron los casos como de *ISM primaria* si la pauta actual era la misma que la indicada inicialmente (según intención de tratar en el momento del TR) o como *ISM modificada* si no era así. Los casos de ISM modificada correspondían sobre todo a pautas de rescate en pacientes con nefropatía crónica en los que se había sustituido la

AZA por MMF (la mayor parte) o la Cs por T (rechazos agudos severos). El resto se trataba de modificaciones inducidas por efectos secundarios de los fármacos prescritos en primer lugar o para prevención de los mismos (retirada de esteroides).

El coste diario y anual de los fármacos se calculó a partir de la dosis diaria indicada y los precios vigentes en la fecha del estudio, con IVA, según etiquetados de los envases (o Vademecum Internacional 2000 para la medicación concomitante) expresándolo en pesetas por paciente y día o año. En un pequeño grupo de pacientes que empleaban deflazacort u otros esteroides, se transformaron las dosis al equivalente en prednisona, pero manteniendo los costes de la medicación realmente empleada. En otro grupo tratado con la nueva formulación de micofenolato ERL080, se asignaron las dosis y costes equivalentes de MMF comercial.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 10,0, aplicando según conviniera las pruebas de Student, ANOVA, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis o  $\chi^2$  (Pearson), con significación estadística para un nivel de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Dosificación y coste de los fármacos inmunosupresores

En la tabla I mostramos la dosificación, niveles valle y coste por paciente-día de cada uno de los fármacos inmunosupresores por separado, con independencia de la combinación empleada. No había diferencias significativas en los niveles valle de MMF ni de T según se tratara de ISM primaria o modificada, pero sí en los de Cs que mostraba un menor valor medio en los casos de ISM modificada ( $99,3 \pm 54,5$  vs  $128,8 \pm 51,3$   $p < 0,001$ ). El coste diario del T era cercano al doble del de Cs, y el de MMF intermedio entre ambos. El coste de los EST y de la AZA resulta casi despreciable en comparación con el de los fár-

**Tabla I.** Dosificación y coste de los fármacos por separado

Fármaco	Nº Pacientes	Dosis día (mg)	Dosis/peso (mg/kg/día)	Nivel valle	Coste/día (pts.)
Esteroides	338	$8,0 \pm 2,5$	$0,11 \pm 0,04$	-	$23 \pm 25$
Azatioprina	165	$88,5 \pm 25,7$	$1,20 \pm 0,36$	-	$56 \pm 16$
Ciclosporina	304	$194,0 \pm 57,6$	$2,66 \pm 0,92$	$123 \pm 53$	$1.178 \pm 348$
Tacrólimus	65	$5,7 \pm 3,3$	$0,085 \pm 0,06$	$7,3 \pm 2,9$	$2.094 \pm 1.202$
Micofenolato	159	$1.551,9 \pm 451,0$	$21,63 \pm 6,79$	$3,3 \pm 2,4$	$1.586 \pm 461$

**Tabla II.** Dosificación y niveles de fármacos según pauta de inmunosupresión

Pauta de ISM	Nº Pacientes	Nº (%) de ISM primaria	Dosis/media (mg/kg/día)		Nivel valle (ng/ml)	
			Cs o T	MMF (1)	Cs o T (2)	MMF (3)
I - AZA	36	36 (100)	-	-	-	-
II - Cs ± AZA	182	180 (99)	2,77	-	127,9	-
III - Cs + MMF	122	65 (53)	2,48	23,57	115,7	3,22
IV - T ± AZA	28	24 (86)	0,085	-	7,16	-
V - T + MMF	37	30 (81)	0,085	16,90	7,44	3,37

(1) III vs V, p < 0,001 (2) II vs III, p : 0,052; IV vs V, p : NS. (3) III vs V, p : NS.

macos modernos. El coste medio por enfermo y día de la ISM para el conjunto de los 405 pacientes resultó de  $1.882 \pm 1.112$  pts., lo que supone un coste medio anual de 686.930 pts. por paciente.

En la tabla II se detallan las dosis medias y niveles de los distintos fármacos, en función de la pauta aplicada. No hubo diferencias significativas en los niveles de MMF entre las distintas pautas que lo incluían, ya fuese para el conjunto de pacientes o estratificados por ISM primaria / modificada. La dosis y niveles de T eran similares con o sin MMF (pautas IV y V). Para el conjunto de pacientes, la dosis y nivel de Cs en la pauta II (Cs ± AZA) eran mayores que en la III (con MMF). Este último hallazgo era enteramente atribuible al menor consumo de Cs en los casos de ISM modificada, que se tratan casi todos con la pauta III. Efectivamente, si comparamos según el tipo de indicación, los casos de ISM modificada recibían dosis significativamente inferiores de Cs ( $2,19 \pm 0,69$  vs  $2,77 \pm 0,83$  mg/kg/día, p : 0,000), generando menores niveles valle (ver arriba). Por otro lado, si la comparación entre las pautas II y III se limita a los casos de ISM primaria, las dosis y niveles medios de Cs son casi idénticos con o sin MMF.

El coste del tratamiento con T con o sin AZA (pauta IV) es 1,6 veces mayor que el de Cs con o sin AZA (II): 0,77 y 0,48 millones de pts./año (fig. 1). En cambio cuando se trata de pautas con MMF, la asociación con T resulta solo algo más cara (aunque con significación estadística) que la pauta con Cs + MMF (1,20 y 1,02 millones de pts./año, respectivamente). Esta diferencia se acorta hasta dejar de ser estadísticamente significativa si nos limitamos a los casos de ISM primaria (1,19 y 1,07 millones de pts./año, p: 0,10). En esta situación influyen dos hechos. Por una parte, las dosis de MMF empleadas con Cs son casi un 50% mayores que con T (pese a lo cual, los niveles valle alcanzados son similares; ver tabla II). Por otro lado, la pauta de Cs + MMF

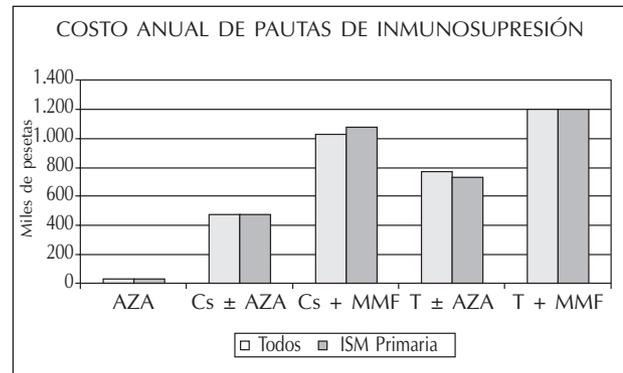


Fig. 1.—

en ISM primaria induce mayor coste por Cs que en la ISM modificada como hemos justificado antes por las mayores dosis: 1,18 vs 0,95 millones de pts./año, p: 0,000, mientras que el gasto en MMF permanece constante.

La figura 2 ilustra las grandes diferencias entre las distintas pautas en ISM primaria respecto al empleo de EST. La proporción de pacientes libres de EST o en vías de estarlo (dosis inferior a 5 mg/día) fue muy reducida o nula en las pautas sin MMF, aunque los pacientes con T se mantenían en dos tercios de los casos con una dosis baja (5 mg/día). En las pautas con MMF la proporción de retiradas completas o en curso ascendía a 60% con Cs y a 73% con T, sin diferencia significativa (p: 0,15); no obstante, hay que tener en cuenta que el tiempo de evolución de los pacientes con T + MMF era la mitad que con Cs (tabla III) y es posible que los EST puedan ser retirados en algunos casos adicionales. Además la dosis media diaria de EST tendía a ser menor con T + MMF que con Cs + MMF (1,91 vs 2,69 mg/día, p: NS).

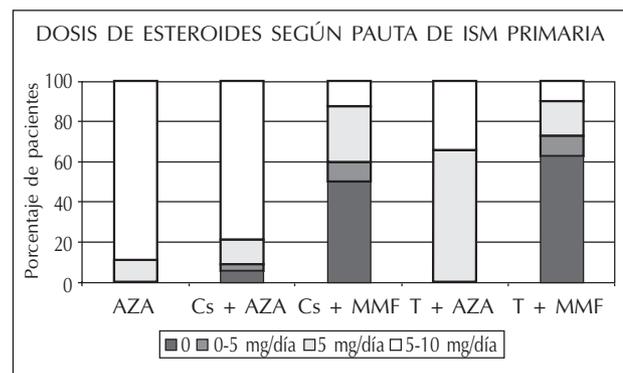


Fig. 2.—

**Tabla III.** Datos clínicos según pauta primaria de inmunosupresión de mantenimiento

Pauta	Duración de TR (meses)	TA sistólica	TA diastólica	Creatinina (mg/dl)	Hemoglobina (g/l)	Leucocitos (N°/mm <sup>3</sup> )	Neutrófilos (N°/mm <sup>3</sup> )
I - AZA	211,4	130,4	79,7	1,25	14,2	7.239	4.327
II - Cs ± AZA	88,9	137,8	85,4	1,55	13,9	8.072	4.754
III - Cs + MMF	32,6	135,1	84,2	1,64	13,5	7.283	4.217
IV - T ± AZA	25,5	134,8	82,5	1,63	15,2	8.315	4.402
V - T + MMF	16,2	133,5	82,4	1,56	13,8	7.472	4.370
p (ANOVA)	0,000	0,3	0,069	0,023	0,002	0,031	0,19

La tabla III expone los datos clínicos medios con las distintas pautas, solo para casos de ISM primaria. Esta comparación debe ser contemplada como una mera orientación del estado clínico actual de los pacientes, puesto que en absoluto estamos manejando poblaciones comparables: los grupos II y especialmente el I, representan en gran medida a los supervivientes con mejor función de nuestra cohorte histórica (las nefropatías crónicas han tendido a convertirse a MMF, saliendo de este análisis). Admitidas estas grandes limitaciones, podemos resaltar algunas tendencias: la excelente situación del grupo I de pacientes de larga evolución restantes de la era *pre-ciclosporina*; cifras tensionales algo más altas en los tratados con Cs; cifras más bajas de hemoglobina y leucocitos en los casos con MMF, quizá reflejo de una mayor mielodepresión.

En el conjunto de casos, un 73,8% de pacientes precisaba tratamiento hipotensor y 37,8% fármacos hipolipemiantes; 8,7% habían desarrollado diabetes postrasplante (5,9%, insulín-dependientes).

No hubo diferencias significativas entre las diversas pautas primarias de ISM en cuanto a proporción de uso de hipotensores o número de fármacos empleados (tabla IV). En los pacientes con pautas de ISM primaria con MMF el gasto medio en hipotensores y diuréticos fue de 42.811 pesetas anuales, con cifras muy parecidas con Cs o T.

La frecuencia de diabetes mellitus con necesidad de insulina era máxima en la «pauta clásica», pacientes muy antiguos con dosis elevadas mantenidas de EST. Si se comparan el conjunto de los pacientes en ISM primaria que toman Cs con los de T (con /sin AZA o MMF), se observa en éstos una tendencia aparente a mayor frecuencia de diabetes post-TR (12% vs 5,4%, en total; 4% vs 2,9% con necesidad prolongada de insulina, p = 0,06). Sin embargo esta comparación está sesgada por nuestra práctica de convertir a MMF antes de retirar los esteroides en pacientes tratados primariamente con Cs ± AZA, excluyendo así de este pri-

mer análisis a bastantes pacientes que ya habían desarrollado diabetes. De hecho cuando la comparación se repite para el total de pacientes (ISM primaria + modificada), no hay diferencia en la frecuencia de uso actual de insulina entre Cs y R (5% en ambos).

La frecuencia de empleo de hipolipemiantes en los pacientes con T (13,8%) fue la tercera parte que la de los tratados con Cs (41,4%, p < 0,001). El coste del tratamiento hipolipemiante con estatinas (fluvastatina o atorvastatina) osciló entre 17.852 y 265.250 pesetas anuales por paciente con dislipemia. Para todos los casos con ISM primaria con MMF, el coste medio anual por paciente de los hipolipemiantes resultó de 6.340 con T y 16.611 pesetas Cs (p < 0,01).

El tratamiento con eritropoyetina fue necesario solamente en 16 pacientes (4% del total). Pero si consideramos la fracción de pacientes con función muy reducida (creatinina sérica > 3 mg/dl), la frecuencia de necesidad de eritropoyetina fue considerable (8 de 27 enfermos, 30%). Dado el pequeño número de pacientes y el sesgo en el uso de la ISM, no fue posible establecer una relación evidente con el tipo de inmunosupresión.

**Tabla IV.** Tratamiento concomitante según pauta primaria de inmunosupresión de mantenimiento

Pauta ISM	Hipotensores (a)		Diabetes post-trasplante (%)		Uso de hipolipemiantes
	% de empleo	N° fármacos	NID (b)	Insulina	
I - AZA	66,7	1,50	0	13,9	50,0
II (Cs ± AZA)	71,6	1,66	2,2	2,8	45,6
III (Cs + MMF)	73,8	1,69	3,3	3,3	32,3
IV (T ± AZA)	66,7	1,81	4,2	0	12,5
V (T + MMF)	73,3	1,50	11,5	7,7	16,7
p	NS	NS	0,016		0,001

(a) Incluye diuréticos. Excluido el uso de IECA a bajas dosis para poliglobulia en normotensos.

(b) No insulín-dependiente: tratados sólo con dieta o (pocos casos) con antidiabéticos orales.

## DISCUSIÓN

El impacto de los fármacos modernos sobre el coste de la inmunosupresión es abrumador. En comparación con la *pauta clásica* de AZA y EST, la introducción de una anticalcineurina multiplica el coste de la ISM entre 14 (Cs) y 22 veces (T). Si además se añade MMF, el incremento se duplica. Así, en un programa de tamaño intermedio como el nuestro, el coste de la ISM supera los 300 millones al año, constituyendo con mucho el capítulo económico principal en la asistencia a largo plazo de estos enfermos. Carecemos de datos sobre prácticas de inmunosupresión en España como para extrapolar con seguridad estas cifras al conjunto del país. No obstante, ya en 1999 se registraron en Cataluña proporciones de uso de T del 14% y de MMF del 27% entre los trasplantados en seguimiento; en los trasplantes realizados ese año, 77% recibió MMF y 47% T<sup>13</sup>. Podemos suponer pues que la actitud media no debe estar muy alejada de la nuestra y en ese caso el coste para toda España, con más de 14.000 pacientes trasplantados, debe rondar los 10.000 millones de pts. anuales. Se trata por tanto de una cuestión de envergadura económica respetable.

Obviamente los datos derivados de nuestra contabilidad «doméstica» están fuertemente influenciados por nuestra interpretación particular de la práctica de la inmunosupresión. Otros enfoques en cuanto a combinaciones o dosificaciones de fármacos darán lugar a economías de los programas de trasplante más o menos distintas en términos absolutos. Pero hay ciertos aspectos que creemos se van a reproducir de forma bastante generalizada, sobre todo, los relativos al coste comparativo de las pautas. En este sentido el dato más llamativo de nuestro análisis quizá sea la escasa diferencia encontrada entre las dos pautas más en boga hoy día en nuestro país, las asociaciones de MMF con una u otra anticalcineurina, que incluso se acorta al tener en cuenta el tratamiento con hipolipemiantes. Este hallazgo, un tanto inesperado a la vista del precio más elevado del T, parece deberse a la distinta interacción farmacológica de las dos anticalcineurinas con el MMF<sup>14-15</sup>. Si asumimos que el nivel valle de MMF guarda una correlación razonablemente buena con el área bajo la curva, los pacientes con T obtienen una similar exposición al MMF con una dosis de este fármaco un 50% inferior. Un efecto de este tipo era el buscado por ciertas estrategias como el empleo de ketoconazol o diltiazem para disminuir los requerimientos de Cs<sup>16</sup>, cuyo uso no se ha generalizado pese a su conveniencia económica. En el caso de la combinación T con MMF la ventaja eco-

nómica podría obtenerse con naturalidad y de forma estable a largo plazo.

Por otra parte, las diferencias de coste de esas nuevas pautas de ISM con respecto a las basadas en Cs con o sin AZA, son muy grandes. Es inevitable preguntarse: ¿está justificado este gran incremento de gasto? En términos de relación coste-efectividad (o cualquier otra proporción coste/rendimiento socio-sanitario) es preciso comenzar por demostrar la eficacia a largo plazo. La mejora en la prevención del rechazo agudo parece claramente demostrada en el caso del MMF en sus distintas combinaciones con Cs y sobre todo con T. Como consecuencia de la disminución de las cargas asociadas al tratamiento de las crisis, se neutraliza el incremento básico de coste por inmunosupresión, hasta el punto de proporcionar unos costes totales similares o incluso inferiores durante el primer año<sup>1-3</sup>. Un efecto similar se ha comunicado también con respecto a la utilización inicial de T, con el que se obtiene una disminución significativa en los costes por rehospitalización, atribuida a la menor frecuencia y severidad de los rechazos agudos<sup>4</sup>. Lo mismo ocurre con otras terapias caras como los nuevos anticuerpos anti-IL2R<sup>6-8</sup>. Estos cálculos brutos habría que matizarlos con estimaciones más refinadas basadas en índices que miden la calidad de vida (índice de calidad de vida relacionada con la salud, año de vida ajustado por calidad)<sup>9</sup>. Así, al evitar el rechazo agudo o determinados efectos secundarios (por ejemplo, alteraciones en el aspecto facial) se obtienen ganancias adicionales en sobrevida de calidad.

El problema estriba en que tras ese primer año, nos enfrentamos a una larga evolución del paciente con su injerto funcionando que en la mayor parte de nuestros programas supera ya afortunadamente los 10 años de media. Durante ese período la relación fundamental a establecer es entre ISM y vida media del órgano, que a su vez depende fundamentalmente de la incidencia y progresividad de la nefropatía crónica del injerto y de la sobremortalidad del receptor (sobre todo por patología cardiovascular). En ese terreno la situación es mucho más nebulosa. Los ensayos comparativos asignan una ventaja muy pequeña a las nuevas pautas, del orden del 3% a los 3 años en el caso del MMF<sup>17</sup>. También se han comunicado, a partir de datos de grandes registros de pacientes, alargamientos de la vida media asociados al uso de T<sup>18</sup> y, más recientemente, al MMF<sup>19</sup>, que parece tener una influencia beneficiosa en el curso de la nefropatía crónica<sup>20</sup>. Queda por ver si se confirman estos datos a más largo plazo, cuál es su cuantía exacta y si no se dan efectos inesperados (por ejemplo, incrementos de mortalidad por inmunosupresión excesiva a largo plazo). Una vez dis-

ponibles tales datos podrá establecerse con precisión un balance respecto al coste-beneficio, puesto que éste en definitiva dependerá en gran parte del ahorro obtenido por años de diálisis evitados<sup>10</sup>.

Por otra parte, es imprescindible que se avance en la definición de la combinación ideal en cuanto a fármacos y dosis, y sobre todo, en la individualización de la ISM. Seguramente una determinada fracción de los receptores puedan tolerar indefinidamente el injerto con menores niveles de ISM. Como prueba de ello tenemos el grupo de pacientes (presente en todos los programas antiguos de trasplante) que ha sobrevivido mucho tiempo con excelente función del injerto solo con EST y AZA. Hay ya diversos estudios terminados o en curso que suprimen alguno de los fármacos más costosos: suspensión precoz del MMF o su sustitución por AZA<sup>21</sup>, o regímenes sin anticalcineurina<sup>22,23</sup>. También se están proponiendo sistemas más precisos de monitorización e individualización de dosis<sup>24,25</sup>. Ambos tipos de iniciativas pueden conducir a pautas que sin perder eficacia, reduzcan los costes directos o los inducidos por efectos secundarios.

Respectos a estos últimos, se ha insistido en las consecuencias negativas del uso prolongado de EST, con una repercusión económica importante: cataratas, fracturas, dislipemia y sobre todo hipertensión<sup>26</sup>. Nuestros datos confirman el gran potencial de retirada de esteroides de las nuevas pautas, pero las posibles ventajas (o inconvenientes) a largo plazo en términos de morbi-mortalidad están por demostrar: sobre este arduo asunto volveremos más abajo. Aunque nuestro estudio no es apropiado en absoluto para hacer comparaciones clínicas, parece confirmar la ventaja de T frente a Cs respecto a la dislipemia<sup>27</sup>. El coste de los hipolipemiantes osciló en nuestro programa entre las 17.852 y las 265.250 pts. por paciente y año. Una reducción de su empleo puede contribuir a acortar la ya escasa diferencia entre las dos pautas con MMF analizadas. Por otro lado, el aparente mayor efecto diabetógeno del T parece amortiguarse a la larga, quizá influido por el menor uso de EST, aunque de nuevo este tipo de estudio no permite extraer conclusiones precisas al respecto. El análisis de estos aspectos colaterales debe ser muy tenido en cuenta, porque la repercusión de las pautas de ISM sobre los factores de riesgo vascular afecta simultáneamente al coste de la terapia y al beneficio a largo plazo en forma de supervivencia y calidad de vida del receptor.

En nuestro servicio hemos adoptado una estrategia general de reducción o retirada de esteroides en los casos favorables tratados con MMF que posiblemente sea compartida por otros equipos de trasplante del país. El objetivo perseguido es la elimi-

nación del cortejo de problemas unido a la terapia corticoidea prolongada, que ahora parece alcanzable con las nuevas pautas<sup>28-30</sup>. De hecho, en nuestra experiencia esta postura no se ha asociado a una incidencia significativa de rechazo agudo ni a otros efectos indeseados a corto plazo. Pero debemos mantener una cierta reserva sobre los resultados a largo plazo<sup>31,32</sup>, sobre todo por un aspecto particular bien patente en nuestros casos: los regímenes libres de esteroides se basan por ahora en mantener niveles de anticalcineurinas similares a los empleados con pautas sin MMF. Ante esto, resulta algo incongruente que nuestra reacción más frecuente ante la nefropatía crónica sea introducir el MMF pero manteniendo los esteroides y disminuyendo las anticalcineurinas. Si estas dudas las trasladamos al terreno de la relación coste/beneficio, la oscuridad es casi absoluta por el momento.

En la búsqueda de la perfecta ISM nos enfrentamos a un grave problema logístico: la demostración de mejoras a largo plazo en la vida media del injerto exige muestras muy grandes y seguidas a plazos largos, encareciendo extraordinariamente el desarrollo de los estudios. De esta forma el principal promotor actual de la investigación en el campo de la inmunosupresión, la industria farmacéutica, puede no encontrar compensación, mientras que el mayor beneficiario potencial del posible ahorro generado por la pauta ideal, el sistema asistencial estatal, quizá carezca del impulso y la tradición organizativa necesarias. En este escenario pueden producirse situaciones indeseables. Por ejemplo, pueden promoverse eficazmente pautas que consigan ligeras mejoras a costes desorbitados; ciertos fármacos baratos, como los esteroides y la azatioprina, quedan «huérfanos», sin instancias interesadas en defender lo que tengan de aprovechable. Dicho sea sin ironía alguna: nuestra única esperanza sería el mercado. En cualquier caso y sea cuál sea la solución o soluciones finales, no puede olvidarse que la alternativa de tratamiento en caso de fallo del TR, la diálisis, tiene un coste varias veces mayor (no menos del triple de la pauta más cara)<sup>33</sup>. Así, incluso ganancias moderadas en la duración del injerto pueden disminuir considerablemente el impacto económico de los nuevos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seikaly MG: Mycophenolate mofetil-is it worth the cost? The in-favor opinion. *Pediatr Transplant* 3: 79-82, 1999.
2. Sullivan SD, Garrison LP, Best JH: The cost effectiveness of mycophenolate mofetil in the first year after primary cadaveric transplant. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *J Am Soc Nephrol* 8: 1592-8, 1997.

M. A. GENTIL y cols.

3. Wuthrich RP, Weinreich T, Ambuhl PM, Schwarzkopf AK, Candinas D, Binswanger U: Reduced kidney transplant rejection rate and pharmacoeconomic advantage of mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 14: 394-9, 1999.
4. Neylan JF, Sullivan EM, Steinwald B, Goss TF: Assessment of the frequency and costs of post-transplantation hospitalizations in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 32: 770-7, 1998.
5. Keown P, Maninen D, Dong F, Wang F, for the Rapamune US and Global Study Groups. Pharmacoeconomic evaluation of sirolimus in kidney transplantation. Abstracts 9<sup>th</sup> Congress of European Society for Organ Transplantation, Oslo, 1999.
6. Lorber MI, Fastenau J, Wilson D, DiCesare J, Hall ML: A prospective economic evaluation of basiliximab (simulect) therapy following renal transplantation. *Clin Transplant* 14: 479-85, 2000.
7. Akehurst R, Chilcott J, Holmes M: The economic implications of the use of basiliximab versus placebo for the control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Abstracts 9<sup>th</sup> Congress of European Society for Organ Transplantation, Oslo, 1999.
8. Light JA, Barhyte DY, Ehmis JM, Barbaccia JG: Is using daclizumab cost-effective in kidney transplantation. Abstracts, American Society of Transplantation, Chicago, 2001.
9. Hutton J: The economics of immunosuppression in renal transplantation: a review of recent literature. *Transplant Proc* 31: 1328-32, 1999.
10. Schnitzler MA, Woodward RS, Lowell JA, Singer GG, Brennan DC: Ten-year cost-effectiveness of alternative immunosuppression regimens in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 31 (3B Supl.): 19S-21S, 1999.
11. Shireman TI, Martin JE, Whiting JF: The cost of transplant graft maintenance following solid organ transplantation. *Transplant Proc* 33: 1920-1921, 2001.
12. Schnitzler MA, Craig KE, Woodward RS, Lowell JA, Brennan DC: Cost savings for lifetime immunosuppression from MMF in cadaveric renal transplant. Abstracts, American Society of Transplantation, Chicago, 2001.
13. Generalitat de Catalunya: Registre de malats renals de Catalunya. Informe estadístic 1999. Barcelona, Servei Català de la Salut, 2001.
14. Zucker K, Rosen A, Tsaroucha A, De Faria L, Roth D, Ciancio G, Esquenazi V, Burke G, Tzakis A, Miller A: Unexpected augmentation of mycophenolic acid pharmacokinetics in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil in combination, and analogous *in vitro* findings. *Transplant Immunol* 5: 225-232, 1997.
15. Gregoor PJ, De Sevaux RG, Hene RJ, Hesse CJ, Hilbrands LB, Vos P, Van Gelder T, Hoitsma AJ, Weimar W: Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation* 68: 1603-6, 1999.
16. Patton PR, Brunson ME, Pfaff WW, Howard RJ, Peterson JC, Ramos EL, Karlix JL: A preliminary report of diltiazem and ketoconazole. Their cyclosporine-sparing effect and impact on transplant outcome. *Transplantation* 57: 889-892, 1994.
17. Mathew TH: A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 65: 1450-4, 1998.
18. Gjertson DW, Cecka JM, Terasaki PI: The relative effects of FK506 and cyclosporine on short and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 60: 1384-1388, 1995.
19. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtman AB, Magee JC, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, Kaplan B: Interaction of mycophenolate mofetil and HLA matching on renal allograft survival. *Transplantation* 71: 398-401, 2001.
20. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Wolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 69: 2405-2409, 2000.
21. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Friedman G, Mulgaonkar S, Jacobs: Withdrawal of mycophenolate mofetil in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 69: 1726-1728, 2000.
22. Schrama YC, Joles JA, Van Tol A, Boer P, Kooman HA, Hene RJ: Conversion to mycophenolate mofetil in conjunction with stepwise withdrawal of cyclosporine in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 69: 376-383, 2000.
23. Thervet E, Morelon E, Ducloux D, Bererhi L, Noel LH, Janin A, Bedrossian J, Puget S, Chalopin JM, Mihatsch M, Legendre C, Kreis H: Cyclosporine withdrawal in stable renal transplant recipients after azathioprine-mycophenolate mofetil conversion. *Clin Transplant* 14: 561-6, 2000.
24. Kahan BD, Welsh M, Urbauer DL, Mosheim MB, Beusterien KM, Wood MR, Schoenberg LP, Dicesare J, Katz SM, Van Buren CT: Low intraindividual variability of cyclosporin A exposure reduces chronic rejection incidence and health care costs. *J Am Soc Nephrol* 11: 1122-31, 2000.
25. Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R: Two hours cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 12: 243-249, 1998.
26. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE: Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 33: 829-839, 1999.
27. Vicenti and the Tacrolimus Kidney Transplant Study Group: Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation: five-years survival results of the US. Multicenter, randomise, comparative trial. *Transplant Proc* 33: 1019-1020, 2001.
28. Grinyo JM, Gil-Vernet S, Seron D, Cruzado JM, Moreso F, Fulladosa X, Castelao AM, Torras I, Hooftman L, Alsina J: Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 63: 1688-1690, 1997.
29. Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, Ewell M, McIntosh M, Stablein D, Hodge E: Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil-a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation* 68: 1865-1874, 1999.
30. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hene R, Oppenheimer F, Ekberg H: Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 70 1352-1359, 2000.
31. Sivaraman P, Nussbaumer G, Landsberg D: Lack of long-term benefits of steroid withdrawal in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 37: 1162-1169, 2001.
32. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, Ma JZ: A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1910-1917, 2000.
33. Martín Hernández, R: Análisis de los costes en nefrología: situación actual y perspectivas de futuro. *Nefrología* 18 (Supl. 6): 40-51, 1998.