

# LA INMUNOSUPRESION EN EL TRASPLANTE HEPATICO

48

*Itxarone Bilbao  
Carlos Margarit*

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de administrar fármacos inmunosupresores a los pacientes receptores de un injerto hepático es evitar el rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado. Este rechazo es el resultado natural de la incompatibilidad genética entre donante y receptor que hace reaccionar al sistema inmunitario del receptor contra los antígenos de histocompatibilidad del donante. La inmunosupresión del receptor comporta riesgos importantes al afectar la capacidad de defensa frente a las infecciones y también el desarrollo de tumores. La clave del éxito del trasplante está en una correcta modulación de la inmunosupresión que mantenga este difícil equilibrio entre rechazo con riesgo de pérdida del injerto e infecciones con riesgo de pérdida del individuo.

Los fármacos que disponemos actualmente son cada vez más potentes pero sobre todo más selectivos. Los grandes avances en el conocimiento de la inmunobiología del rechazo ha permitido conocer los mecanismos de actuación de los fármacos y al mismo tiempo conocer cuáles son los puntos claves de la reacción inmunitaria cuyo bloqueo es más efectivo para evitar el rechazo (Tabla 48.1).

La inmunosupresión debe adaptarse a las distintas fases post-trasplante. Así, en la fase inicial o de inducción en que la capacidad de reacción del receptor es máxima se administran dosis altas de varios fármacos: corticoesteroides, ciclosporina o tacrolimus, azatioprina en los protocolos triples e incluso anticuerpos monoclonales o policlonales

antilinfocitarios en protocolos de cuádruple terapia. Una vez superadas las primeras semanas disminuye la inmunorreactividad y entramos en la fase de mantenimiento, pudiendo disminuir las dosis de inmunosupresión al mínimo necesario. La tercera situación es el rechazo agudo en la que debemos administrar rápidamente dosis altas de corticoides y ajustar los niveles de la inmunosupresión basal (ciclosporina o tacrolimus) para asegurar un nivel terapéutico. Si el rechazo no responde a los corticoides se puede optar por administrar anticuerpos monoclonales OKT3 durante 7 a 14 días. Sin embargo, la tendencia actual

**Tabla 48.1**  
**Inmunosupresores: mecanismo de acción**

Fase G-0. Función macrófago-monocitaria (APC, MHC-TCR/CD3, IL-1, IL-6)	Corticoesteroides OKT3: antiCD3 monoclonal murino ALG, ATG: anti-T policlonal Deoxyspergualina
Fase G-1. Síntesis de citoquinas Transducción de la señal IL-2. IL-2R	Ciclosporina A. Neoral. Anticalcineurina Tacrolimus. Anticalcineurina Anti IL-2R monoclonales - quimérico Basiliximab (Simulect ) - humanizado Daclizumab (Zenapax ) Rapamicina (Sirolimus). P70 S6 kinasa SDZ-RAD
Fase S. Síntesis de DNA Proliferación de las células T	Azatioprina (Imurel ) Mofetil Micofenolato (Cell Cept ) Brequinar sódico Mizoribina Leflunomida

es evitar, si es posible, las globulinas antilinfocitarias y convertir precozmente a tacrolimus a los pacientes que presentan rechazos córtico-resistentes mientras reciben ciclosporina, o añadir ácido micofenólico que ha demostrado su efectividad en el trasplante renal.

La enorme experiencia acumulada en los últimos 20 años hace vislumbrar una nueva época en que la inmunosupresión deberá adaptarse a las circunstancias de cada receptor; la edad, sexo, raza, indicación de trasplante, enfermedades víricas, enfermedades asociadas, situación general del paciente etc. Los objetivos del tratamiento inmunosupresor ya no sólo son el mantenimiento del injerto y, por tanto la vida del individuo, sino que valoran también la calidad de vida del paciente trasplantado y los distintos avatares o situaciones que atraviesa en una vida totalmente activa; maternidad, ejercicio físico, cambios estéticos, obesidad, arterioesclerosis, riesgo cardiovascular, neoplasias de novo etc. Los efectos secundarios y tóxicos de los distintos inmunosupresores (hipertensión arterial, disfunción renal, diabetes, alteraciones oculares, osteopatía, hipercolesterolemia, efecto anticanceroso de algunos drogas etc.), deben valorarse en el momento de decidir el mejor tratamiento inmunosupresor para un receptor determinado, que puede presentar alguna de estas patologías antes del trasplante.

Finalmente, la posibilidad de adquirir un estado de tolerancia específico, definido como la ausencia de rechazo del aloinjerto una vez retirada toda la inmunosupresión, sería la gran panacea del trasplante de órganos (ver capítulo 4). Se está investigando intensamente el fenómeno del microquimerismo, persistencia de células del donante en los tejidos del receptor años después del trasplante, que podría indicar un estado de tolerancia específico hacia estas células. La potenciación de este fenómeno mediante la administración de una transfusión de células de la médula ósea del donante al mismo tiempo que el órgano es una de las líneas de investigación actuales. El bloqueo de la reacción de rechazo mediante la administración de anticuerpos monoclonales específicos durante la fase de inducción o de péptidos análogos a los que forman el complejo mayor de histocompatibilidad parece que también favorecería la aparición de este estado de tolerancia.

## HISTORIA DE LA INMUNOSUPRESIÓN

En 1951 Billingham y Medawar<sup>1</sup> demostraron el efecto inmunosupresor de los corticoides mediante la prolongación de la supervivencia de un injerto cutáneo en el ratón. En 1959, Schwartz y Dameshek<sup>2</sup> descubrieron que la 6-mercaptopurina y su derivado la azatioprina inhibían la reacción inmunitaria. Sir Roy Calne publicó en 1964<sup>3</sup> los primeros resultados de la combinación de la azatioprina y los esteroides en el trasplante renal y desde entonces se constituyó en el primer tratamiento inmunosupresor que se utilizó en los primeros programas de trasplante renal y extrarrenal en el mundo hasta la aparición de la ciclosporina. En la década de los setenta se añadían en algunos centros las globulinas antilinfocitarias policlonales obtenidas de la inmunización de animales, caballo o ratón, con linfocitos humanos. Los resultados del trasplante con estos tratamientos tan inespecíficos, que producían una inmunosupresión global, no eran satisfactorios y la mayoría de trasplantados fallecían por complicaciones infecciosas o rechazos incontrolados.

El descubrimiento de la ciclosporina por Borel en 1972<sup>4</sup> y sus primeras aplicaciones clínicas por R. Calne en 1978<sup>5</sup> revolucionaron la inmunosupresión y el trasplante de órganos. Por primera vez se disponía de un fármaco que inhibía selectivamente la reacción inmunitaria de rechazo respetando la capacidad de defensa contra las infecciones bacterianas. La supervivencia de los pacientes trasplantados mejoró sustancialmente al disminuir significativamente los episodios de rechazo y la gravedad de los mismos. El trasplante de órganos pasó de ser un tratamiento experimental a ser aceptado como una alternativa clínica<sup>6</sup>. El crecimiento del número de trasplantes de todos los órganos fue exponencial hasta llegar a un límite impuesto por la desproporción entre el número de candidatos y de donantes.

La introducción de los anticuerpos monoclonales significó también un avance importante en el tratamiento de los rechazos corticorresistentes.

En 1984 se descubrió el tacrolimus<sup>7</sup>, conocido entonces por las siglas FK 506, sus propiedades son parecidas a la ciclosporina aunque su potencia inmunosupresora es mayor. A partir de 1989 fue introducido por Starzl en Pittsburgh<sup>8</sup>, primero como alternativa a la ciclosporina en los re-

chazos refractarios y crónicos y después en la inmunosupresión primaria.

Al final de la década de los noventa se ha introducido el mofetilmicofenolato <sup>9</sup> como una alternativa a la azatioprina, más selectiva y potente, los anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados contra los receptores de la IL-2 y la rapamicina. Otros inmunosupresores como la mizoribina, deoxiaspergualina, brequinar y leflunomida están aún en fase de investigación y no comercializados.

En la Tabla 48.1 presentamos los fármacos disponibles actualmente, la mayoría ya aprobados para la práctica clínica, mientras que otros están en fase de ensayo clínico. Se clasifican según la fase del ciclo celular en donde actúan y el mecanismo de acción <sup>10</sup>.

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

### Corticoesteroides

Los corticoesteroides actúan gracias a su potente acción antiinflamatoria: inhiben la activación linfocitaria en las primeras fases de reconocimiento del antígeno bloqueando la secreción de interleucina 1 (IL1) por los macrófagos, bloquean la acción inflamatoria inespecífica que acompaña a la reacción específica de rechazo desarrollada por los linfocitos y bloquean la migración de los neutrófilos y monocitos, estabilizando la membrana de los lisosomas, etc. Además, tienen un efecto citotóxico directo sobre las células en proliferación cuando se administran a altas dosis.

Los corticoesteroides se utilizan, por tanto, en la fase de inducción inmediata al trasplante, en la fase de mantenimiento a dosis bajas y sobre todo a dosis altas (0.5-1 g durante 1-3 días) como primera medida terapéutica frente a un rechazo agudo.

Los efectos secundarios de los corticoesteroides son importantes y conocidos. Administrados a dosis altas como tratamiento anti-rechazo aumentan significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y por patógenos oportunistas como los hongos (*Candida* y *Aspergillus*), citomegalovirus (CMV) y *Pneumocystis carinii*. Además, producen hiperglicemia, retención salina, hipertensión y psicosis. La administración continuada en la fase de mantenimiento, produce sobre todo: osteopatía, miopatía, hirsutismo, cambios faciales y corporales, cataratas y mayor

tendencia a la diabetes e hipertensión arterial. Los nuevos fármacos inmunosupresores han conseguido disminuir los requerimientos de corticoesteroides tanto en los episodios de rechazo agudo como en la fase de mantenimiento, evitando así estos efectos secundarios tan nocivos. Recientemente se han presentado las primeras experiencias de eliminación total de los esteroides en la inmunosupresión basal, con buenos resultados.

### Azatioprina

Hasta la introducción de la ciclosporina en la década de los ochenta, la inmunosupresión en el trasplante de órganos se basaba en la azatioprina y esteroides. La azatioprina es convertida a 6-mercaptopurina que es el metabolito activo, actúa como antimetabolito inhibiendo la síntesis de purinas. Su acción inmunosupresora se sitúa, por tanto, en una fase avanzada de la reacción inmunitaria inhibiendo la división celular clonal que se produce después de la activación específica de los linfocitos, al inhibir la síntesis de nucleótidos necesarios para la síntesis de los ácidos nucleicos. Su acción es inespecífica, ya que afecta a todas las células en división como las células hematopoyéticas y digestivas. Por tanto, sus efectos secundarios más importantes son la depresión medular y los trastornos digestivos. La toxicidad hepática de la azatioprina se caracteriza por un cuadro colestásico que puede llegar a producir una enfermedad veno-oclusiva por lesión de las venas centrolobulillares.

Actualmente la azatioprina se sigue utilizando en los tratamientos llamados triples que combinan la ciclosporina, esteroides y azatioprina a dosis entre 1 a 3 mg/kg. Probablemente la azatioprina dejará de administrarse de forma habitual en el futuro debido a la aparición de los nuevos inmunosupresores más potentes como el tacrolimus o la nueva presentación de la ciclosporina neoral que son efectivos a dosis menores y menos tóxicas. También se ha introducido en el uso clínico un nuevo antimetabolito más selectivo sobre los linfocitos, el ácido micofenólico (Mofetilmicofenolato o RS-61443) que mejora la acción de la azatioprina aunque su precio es mucho más elevado (ver 48.3.6).

### Ciclosporina

Ha sido el fármaco revolucionario en el trasplante de órganos. Hasta su introducción en la

clínica al inicio de la década de los ochenta, la mayoría de pacientes trasplantados morían de rechazo o de infecciones como consecuencia de las altas dosis de inmunosupresión inespecífica (corticoides y azatioprina) a que eran sometidos y que les suprimía toda capacidad de defensa.

La ciclosporina, es un polipéptido cíclico producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* gams, que tienen la capacidad de inhibir, de manera reversible, la síntesis de la interleucina 2 (IL2) que producen los linfocitos "helper" una vez reciben la primera señal de activación inmunitaria. La IL2 es imprescindible, para que una vez unida a su receptor específico en la membrana celular, se active la proliferación y diferenciación clonal linfocitaria. La ciclosporina inhibe, únicamente, la reacción inmunitaria mediada por los linfocitos T, base de la inmunidad de tipo celular, que produce el rechazo de los injertos. No afecta a los mecanismos inespecíficos inmunitarios ni produce depresión medular. Por tanto, se mantiene indemne la capacidad de defensa frente a las bacterias y mayoría de gérmenes.

La ciclosporina se une a un receptor de la membrana celular y entra dentro de la célula, en el citoplasma se une a una proteína (ciclofilina) formando un complejo que inhibe a la calcineurina y bloqueando la transcripción del RNA mensajero codificado para las linfoquinas.

La ciclosporina es metabolizada en el hígado por el sistema del citocromo P-450 y se elimina por la bilis. Por tanto, las disfunciones del injerto hepático modificarán su farmacocinética y deberán ajustarse las dosis según la monitorización de los niveles en sangre. Múltiples fármacos utilizan esta vía metabólica para su eliminación y, por tanto se producen frecuentes interacciones que requieren variar las dosis.

La ciclosporina clásica tiene un inconveniente importante debido a su baja biodisponibilidad ya que al ser una sustancia insoluble en agua, se requiere la presencia de bilis para poder disolverse y ser absorbida. En el trasplante hepático se producen diversas circunstancias que producen ausencia de bilis en duodeno o mala calidad de la misma con lo cual la ciclosporina administrada por vía oral no se absorbe regularmente y debe administrarse por vía endovenosa después del trasplante <sup>11</sup>.

## Ciclosporina neoral

La ciclosporina neoral, una nueva presentación de la ciclosporina en forma de microemulsión, mejora de forma substancial estos importantes problemas y como se ha demostrado puede administrarse desde el post-trasplante inmediato por vía oral. Al mejorar la biodisponibilidad con las mismas dosis y en diferentes circunstancias se obtiene una mejor y más regular exposición al fármaco lo que mejora su eficacia y permite disminuir las dosis, evitar la asociación a otros fármacos como la azatioprina y la retirada precoz de los corticoides.

Se han publicado los primeros resultados que describen una disminución de la frecuencia de los rechazos agudos y de la severidad de los mismos con la utilización de la ciclosporina neoral. Por otra parte se ha observado una disminución de la toxicidad y de los efectos secundarios al poderla administrar únicamente por vía digestiva y evitando la vía endovenosa <sup>12</sup>.

## MONITORIZACIÓN DE LA CICLOSPORINA

La ventana terapéutica de la ciclosporina, es decir, los límites entre una inmunosupresión adecuada y la toxicidad son muy estrechos. La monitorización del fármaco es, por tanto, una necesidad primordial. Clásicamente se han determinado los niveles del fármaco predosis (antes de la dosis siguiente) o también llamado nivel valle o "Trough level" (C0h). Sin embargo, sabemos que la correlación de este nivel con la exposición total del fármaco es muy baja. La determinación del área bajo la curva (AUC) mediante múltiples determinaciones del nivel de CSA en sangre durante las doce horas de tiempo que median entre las dos administraciones del fármaco es, sin duda, el método más exacto pero no el más práctico para el manejo clínico diario de los pacientes. Estudios realizados por B. Kahan en trasplante renal y el grupo de Toronto <sup>12</sup> en pacientes trasplantados de hígado, demostraron una mejor relación entre la concentración de CSA a las dos horas de la administración de la dosis (C2h), que correspondería al pico máximo postdosis, con el AUC que la determinación de la C0h. Asimismo demostraron una relación entre la incidencia de rechazo agudo y la C2hr de CSA, de manera que los pacientes con niveles inferiores a 600 ng/ml tenían un 59% de rechazos mientras que los que la C2hr era su-

perior a 1200 ng/ml presentaban únicamente un 30%. Actualmente el grupo de Toronto recomienda unos niveles de C2hr entre 800 y 1200 ng/ml.

La ciclosporina produce efectos tóxicos a nivel renal, hipertensión arterial, diabetes, neurológicos y dérmicos (hirsutismo, cambios faciales, hipertrofia gingival). Muchos de ellos son dosis dependientes y su patogenia se basa en su misma acción inmunosupresora, la inhibición de la calcineurina una vez se une a una proteína citoplasmática, la ciclofilina. La toxicidad más preocupante es la de tipo crónico que afecta al intersticio y tubulos renales y la hipertensión arterial que junto a las alteraciones lipídicas producen un riesgo aterogénico y vascular aumentado en los trasplantados. La estrategia terapéutica se basa en administrar las dosis menores posibles realizando si es necesario tratamientos triples con azatioprina y esteroides e incluso en trasplantados con función perfecta del injerto pero con problemas tóxicos la retirada de la ciclosporina.

### Tacrolimus

El FK 506 o tacrolimus es un macrólido descubierto en Japón, producido por el hongo *Streptomyces tsukubaensis*, que tiene una acción inmunosupresora muy potente. Su mecanismo de acción es similar a la ciclosporina pero entre 10 a 100 veces más potente. Se une a una proteína citoplasmática (FKBP) e inhibe a la calcineurina fosfatasa bloqueando al factor de transcripción responsable de la síntesis de citoquinas (IL2, IL-3, IL-4, TNE, INF) por procesos calciodependientes. A diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus presenta otras propiedades adicionales, como son la inhibición de otras citoquinas y del factor de crecimiento beta (TGF beta). Los efectos tóxicos, como es lógico, dado su mecanismo de acción similar, son muy parecidos a la ciclosporina: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión y diabetes <sup>13</sup>. La experiencia clínica acumulada ha mostrado un menor efecto hipertensivo y quizás mayor incidencia de efectos neurológicos. Otros efectos secundarios descritos con menor frecuencia son: el prurito, alopecia, hiperpotasemia y trastornos digestivos. Las ventajas del Tacrolimus parecen ser su mayor potencia inmunosupresora, por lo que a dosis muy bajas es efectivo y menos tóxico, puede administrarse como monoterapia, es decir no

requiere la asociación de otros fármacos como la azatioprina, y los corticoesteroides se pueden retirar muy precozmente. Además su absorción oral es bilis independiente y más regular que la ciclosporina clásica, aunque esta ventaja no es tan evidente con respecto a la ciclosporina neoral. Otra ventaja importante en niños y mujeres es la ausencia de hirsutismo y cambios faciales, es decir es un fármaco más "estético".

La experiencia clínica aportada por el programa de trasplante hepático de Pittsburgh donde el FK se utiliza desde 1990 de manera casi exclusiva <sup>8</sup> y los estudios multicéntricos europeo <sup>14</sup> y americano <sup>15</sup> comparando el FK 506 con dosis bajas de esteroides y los protocolos basados en la ciclosporina, doble (CS,P), triple (CS,AZA,P) o cuádruple (CS,AZA,P e inducción con ATG o OKT3) han demostrado que el FK disminuye de manera significativa los episodios de rechazo agudo, especialmente los rechazos severos corticorresistentes, y la incidencia de rechazo crónico. Las diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes e injertos al año de seguimiento no son estadísticamente significativas aunque existe un porcentaje de un 15% de pacientes del grupo de ciclosporina que son rescatados con tacrolimus debido a rechazos resistentes. Los últimos resultados del seguimiento a 3 años <sup>16</sup> y a 5 años <sup>17</sup> de los pacientes de estos grandes estudios multicéntricos, muestran ya diferencias significativas en la supervivencia de pacientes e injertos en favor del tacrolimus. Los efectos tóxicos son similares, aunque al principio el FK se administraba a dosis altas por vía endovenosa lo que aumentaba sobre todo la toxicidad neurológica y renal. Los protocolos actuales utilizan la administración oral desde el post-trasplante inmediato, consiguiéndose unos niveles en sangre adecuados y efectivos con muy poca toxicidad <sup>18</sup>. Estudios recientes <sup>19</sup> muestran también las ventajas económicas y de resultados, al tratar los episodios de rechazo cortico-resistente con tacrolimus, en vez de usar OKT3 <sup>20</sup>.

Los estudios más recientes comparando el tacrolimus con la ciclosporina neoral <sup>21,22</sup> administrados ambos por vía oral desde el post-trasplante inmediato no muestran diferencias significativas en cuanto a la incidencia de rechazos agudos, y la incidencia de rechazos refractarios o crónicos es casi nula con ambos fármacos. Sin embargo, tenemos que considerar que entre un 15 a 30 % de pacientes del grupo ciclosporina

son convertidos a tacrolimus debido a rechazos severos y en cambio muy pocos, 2-5%, son convertidos a ciclosporina, generalmente por toxicidad. Es decir, si analizamos los resultados según la medicación que están realmente tomando vemos que tacrolimus es superior <sup>23,24</sup>.

### Mofetilmicofenolato

El ácido micofenólico es el principio activo que actúa como inhibidor de la síntesis de "novo" de las purinas (guanosina y adenosina).

El mofetil micofenolato (RS-61443)(MMF) es un morfoetiléster del ácido micofenólico, que aumenta su biodisponibilidad tras la administración oral. Después de su absorción digestiva es hidrolizado a ácido micofenólico, circula unido a las proteínas plasmáticas y es metabolizado por glucuronización por el hígado y eliminado por la orina <sup>25,26</sup>.

El ácido micofenólico actúa como antimetabolito bloqueando al enzima inosinmonofosfato deshidrogenasa e inhibiendo la síntesis "de novo" de purinas. Actúa más específicamente sobre los linfocitos T y B, que utilizan específicamente esta vía de síntesis "de novo" en los momentos de división clonal, que sobre el resto de células en división por lo que es más selectivo que la azatioprina. También inhibe a los linfocitos B disminuyendo la producción de anticuerpos y es un fármaco antiproliferativo lo que lo hace interesante para el tratamiento del rechazo de tipo vascular y el rechazo crónico <sup>27</sup>.

El efecto del MMF sobre el rechazo crónico y la vasculopatía del trasplante se basaría en estos 3 efectos: disminución del rechazo agudo, inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos y la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas. Se ha utilizado asociado a ciclosporina en el trasplante renal y en el rechazo refractario con buenos resultados. Su toxicidad es medular y gastrointestinal, no es nefrotóxico ni hepatotóxico.

Parece ser una alternativa muy interesante a la azatioprina como fármaco asociado a ciclosporina o tacrolimus <sup>28-30</sup> o como fármaco alternativo cuando se presenta toxicidad grave por ciclosporina o tacrolimus.

La dosificación recomendada oscila entre 1 a 3 gramos diarios repartidos en dos dosis.

### Agentes biológicos antilinfocitarios

Las globulinas antilinfocitarias de tipo policlonal (ALG,ATG) se obtienen del suero de animales a los que se les inyectan linfocitos humanos. Su mecanismo de acción es la destrucción de los linfocitos circulantes o que infiltran el injerto. Se administran por vía endovenosa y sus efectos adversos están en relación a su naturaleza de proteínas heterólogas. Las reacciones de tipo anafiláctico y también leucopenia y trombopenia son las más frecuentes. Se han utilizado en la fase de inducción <sup>31</sup> durante 1 a 2 semanas o hasta que pueden administrarse dosis adecuadas de ciclosporina o tacrolimus, y también en los rechazos corticorresistentes.

Los anticuerpos antilinfocitarios monoclonales, tipo OKT3, se obtienen por las técnicas de hibridación en el ratón. Su acción inmunosupresora se basa en el bloqueo del receptor CD3 de los linfocitos T que no pueden reconocer al antígeno extraño. Además tienen una acción linfólítica, destruyendo todos los linfocitos CD3 positivos. El OKT3 se utiliza en los rechazos severos corticorresistentes, logrando hasta un 80% de éxitos <sup>20</sup> y en algunos protocolos se usa en la fase de inducción como profilaxis del rechazo

Sus efectos adversos son debidos a la linfolisis con liberación masiva de citoquinas que se produce después de las primeras dosis. Su naturaleza heteróloga hace que aparezcan anticuerpos antiOKT3 que inactivan el producto.

El tratamiento con globulinas antilinfocitarias produce un gran inmunosupresión con el riesgo de aparición de infecciones oportunistas virales (CMV) y linfomas.

### Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados anti-receptor de IL-2

La investigación sobre nuevos anticuerpos monoclonales que bloqueen de manera más selectiva la reacción inmunitaria está en plena efervescencia. Los más utilizados en protocolos experimentales y que han sido recientemente introducidos en la práctica clínica, han sido los anticuerpos anti-receptor de IL2 quiméricos o humanizados que bloquean únicamente a los linfocitos activados que expresan el CD25 o subunidad alfa del receptor de IL2. Los resultados han mostrado su eficacia como profilaxis del rechazo

en el trasplante renal y hepático. El daclizumab (Zenapax) es un anticuerpo monoclonal humanizado<sup>32</sup> en que sólo el CDRs es de origen murino mientras que el resto, las regiones constante y variable, son humanas. Es muy poco inmunogénico por lo que alcanza niveles altos en suero y su eliminación es muy lenta, parecida a los anticuerpos endógenos. El receptor de IL-2 consta de 3 subunidades, la beta y gamma, que se expresan constitutivamente y la subunidad ILR alfa también llamada TAC o CD25 que sólo aparece en los linfocitos activados. Por tanto, la acción de estos anticuerpos que bloquean únicamente al CD25 es muy selectiva sobre las células activadas. La otra gran ventaja es la ausencia de efectos secundarios debido a su naturaleza humanizada. Los estudios realizados muestran que la administración de 5 dosis de Zenapax produce una disminución de las tasas de rechazo agudo de un 30%. El Basiliximab (Simulect) es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico<sup>33</sup> que actúa, como el anterior, sobre el receptor de IL-2. La dosificación es de 2 dosis de 20 mg cada una. La reducción de la tasa de rechazo agudo es del 30% y los efectos colaterales inexistentes.

### Rapamicina

La rapamicina (sirolimus) es un macrólido producido por el *Streptomyces hygroscopicus* que tiene una potente acción inmunosupresora y antiproliferativa<sup>34</sup>. La rapamicina se une a la misma inmunofilina citoplasmática que el tacrolimus (FKBP) por lo que es competitivo con él. Sin embargo, su acción es totalmente diferente no teniendo ningún efecto inhibidor sobre la calcineurina. El complejo RAPA-FKBP-12 se une a unas proteínas (mTOR) que inhiben la división celular actuando sobre la fase G0 — G1 al bloquear la respuesta celular a muchas citoquinas (IL2,1,3,4 y 6, etc). Al no tener un efecto inhibidor de la calcineurina sus efectos tóxicos son totalmente diferentes a los producidos por la ciclosporina o tacrolimus, no es nefrotóxica ni produce hipertensión arterial. Produce en cambio dislipemias (hipercolesterinemia e hipertrigliceridemia) y trombopenia como efectos tóxicos más importantes, que mejoran al reducir las dosis. Es un fármaco antiproliferativo, lo que es interesante como tratamiento o profilaxis de la arteriopatía del rechazo crónico y también por su posible efecto

antitumoral. Los estudios en fase III con la rapamicina asociada a ciclosporina han demostrado una reducción muy significativa del porcentaje de rechazos crónicos. La experiencia preliminar en trasplante hepático de la administración de rapamicina y dosis muy bajas de tacrolimus es excelente<sup>35</sup>. El índice de rechazo agudo es inferior al 10%, sin aumento de las infecciones y con unos efectos tóxicos casi nulos. Se trata, por tanto, de un inmunosupresor muy interesante tanto por su potencia inmunosupresora como por sus efectos tóxicos totalmente diferentes a los producidos por los inhibidores de la calcineurina.

### Otros fármacos en fase experimental<sup>36</sup>

La *mizoribina* es un nucleótido imidazólico, que actúa bloqueando la síntesis de novo de purinas, que está introducido en Japón y ha demostrado que junto a ciclosporina mejora los resultados del trasplante renal.

El *brequinar sódico*, un inhibidor no competitivo de la síntesis de pirimidinas, aunque tiene una acción inmunosupresora muy potente presenta unos efectos secundarios muy importantes por lo que se ha desechado su utilización clínica.

*Deoxispergualina* es un inmunosupresor que actúa en la fase inicial de reconocimiento del antígeno. Los resultados obtenidos en protocolos experimentales son muy alentadores.

### PAUTAS DE INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las pautas de inmunosupresión actuales en el TH deberán ser cada vez más individualizadas a las circunstancias del paciente trasplantado.

La incidencia de rechazo agudo en el TH oscila entre el 40 a 80% de los casos, dependiendo de la población que se trasplante y de la agresividad del protocolo de inducción. La mayoría de los rechazos son leves (70%) o moderados (25%), es decir responden al tratamiento corticoideo intenso, mientras que un 6% son severos, resistentes a los esteroides, necesitando anticuerpos antilinfocitarios. La mortalidad o necesidad de retrasplante debido a rechazo agudo en el TH es muy baja aunque las consecuencias en cuanto al coste, las infecciones y los efectos secundarios de la

medicación antirrechazo son muy importantes. A diferencia del trasplante de otros órganos como el riñón, las consecuencias de un rechazo agudo sobre la evolución posterior del injerto en cuanto a la aparición de rechazo crónico o pérdida del mismo no son significativas. En el trasplante hepático, la mayoría de rechazos agudos aparecen en los 2 primeros meses, y el rechazo crónico se presenta en menos del 5% de los injertos. En cambio, preocupan mucho más las consecuencias de la recidiva de la enfermedad original, vírica o autoinmunitaria sobre la función y supervivencia del injerto y del paciente, que el problema inmunológico del rechazo. La influencia de la enfermedad original en la: incidencia de rechazo agudo está bien documentada. Es más frecuente en la colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria, es decir en las enfermedades autoinmunitarias, así como en pacientes trasplantados por hepatitis fulminante. El grupo de hepatitis víricas C y B tienen menos incidencia de rechazo agudo y aun menos los alcohólicos. La edad es otro factor importante siendo más frecuente el rechazo en jóvenes y niños que en adultos mayores. El rechazo es más frecuente también en los pacientes de raza negra y en caso de incompatibilidad del HLA-DR. La situación general del paciente, grado de desnutrición, infección, insuficiencia renal, etc, también influirán en su capacidad de reactividad inmunológica. La insuficiencia renal con creatininas superiores a 2 y los tiempos de isquemia superiores a 15 horas se han correlacionado con un aumento de la incidencia de rechazo agudo posiblemente por las dificultades del manejo de la inmunosupresión en pacientes que presentan insuficiencia renal o lesión isquémica con disfunción grave del injerto.

Las consecuencias de la inmunosupresión sobre la evolución de la recidiva de la enfermedad original serán también variables<sup>37-39</sup>. Mientras que los fármacos inmunosupresores como el tacrolimus, ciclosporina, azatioprina o esteroides, empleadas en el tratamiento de las enfermedades hepáticas de origen autoinmunitario, podrían evitar la recidiva de las mismas, en el caso de las enfermedades víricas, los tratamientos inmunosupresores agresivos, sobre todo los esteroides empleados en el tratamiento del rechazo agudo, aumentan la replicación viral y el riesgo de recidiva de las hepatitis víricas en el injerto. Todas estas circunstancias deberán tenerse en cuenta en el manejo de la inmunosupresión<sup>40-41</sup>.

## PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN

### Protocolo clásico

1. Metilprednisolona: 1 gr en el momento de revascularizar el injerto. Pauta descendente de 200mg a 40 mg en 5 días. Luego descenso progresivo hasta 20 mg/día

2. Ciclosporina EV: dosis inicial en perfusión continua entre 1 a 3 mg/kg/día, aumentando la dosis según tolerancia hasta alcanzar niveles entre 250 y 400 ng/ml

Ciclosporina oral (cuando existe tolerancia digestiva), a dosis de 10 mg/kg/día, repartida en 2 dosis. Supresión de la CS ev cuando los niveles son correctos. Se adapta la dosis a un nivel valle entre 200 y 300 ng/ml.

3. Azatioprina a dosis entre 1 a 2 mg/kg, se utiliza sistemáticamente en algunos protocolos o sólo cuando no pueden alcanzarse niveles correctos de CS en otros.

4. Las globulinas antilinfocitarias ATG,OKT3 son utilizadas por algunos grupos en la fase de inducción retrasando la administración de ciclosporina.

### Protocolos actuales

#### 1. Tacrolimus y esteroides

Tacrolimus se administra por vía digestiva a través de sonda nasogástrica a dosis de 0.05 mg/kg cada 12 horas. Las dosis se adaptan para alcanzar unos niveles valle entre 10 y 20 ng/ml. Cuando el paciente tolera la alimentación se administran las cápsulas por vía oral.

Metilprednisolona: 1 gr en la revascularización. Pauta descendente de 5 días de 200 a 20 mg.

Fase de mantenimiento: niveles de Tacrolimus entre 5 y 15 ng/ml. Descenso progresivo de los corticoides para retirarlos a los 3 meses.

#### 2. Ciclosporina neoral, azatioprina y esteroides

La ciclosporina neoral en solución se administra por sonda nasoduodenal a dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas. La dosis se adapta a unos niveles valle entre 350 y 500 ng/ml. Cuando el paciente tolera la alimentación se administran las cápsulas o la solución de ciclosporina neoral por vía oral.

Azatioprina a dosis entre 1 a 3 mg/kg/día

Metilprednisolona en la misma pauta del punto 1.



Fase de mantenimiento: niveles de ciclosporina entre 200 y 300 ng/ml, reducción y posible retirada de esteroides a los 3 meses. Posible retirada de la azatioprina.

### Tratamiento del rechazo agudo

1. Metilprednisolona en forma de bolus ev a dosis de 500 mg a 1 gr diario durante 1 a 3 días. Si procede, pauta descendente de 5 días 200 a 40 mg/día

2. En caso de rechazo resistente a los corticoides, realizar ecografía-Doppler y nueva biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y ajustar las dosis de CSA o tacrolimus en el rango terapéutico alto.

3. Cuando únicamente disponíamos de la ciclosporina, se indicaba un tratamiento con OKT3 5 mg /día durante 7 a 14 días. Esta opción comportaba días de hospitalización, riesgo de complicaciones con las primeras dosis de OKT3, inmunosupresión severa con aumento del riesgo de infecciones oportunistas, especialmente por CMV, por lo que se administraba sistemáticamente profilaxis con ganciclovir. A largo plazo también se ha descrito un aumento en el riesgo de linfomas.

4. Actualmente los rechazos corticoides son poco frecuentes. Si el paciente recibe CSA nuestra primera opción es convertir a tacrolimus, manteniendo unas dosis altas de corticoides. La segunda opción, que es la que empleamos en los pacientes que reciben tacrolimus, es añadir micofenolato a dosis entre 1 a 2 gramos. Únicamente en caso de rechazo incontrolado con todas estas medidas utilizaríamos el OKT3.

### Tratamiento del rechazo crónico

Los pacientes que presentan en la biopsia signos de ductopenia correspondientes a un rechazo crónico serán convertidos a tacrolimus si reciben CSA, o se introducirá el micofenolato y los corticoides si éstos se habían retirado.

### Inmunosupresión de mantenimiento

Se intentará mantener a los pacientes en monoterapia con ciclosporina neoral o tacrolimus, retirando los esteroides lo antes posible. En pacientes con mas riesgo inmunológico en cuanto a

rechazo o recidiva de la enfermedad original o aquellos que presentan rechazo al intentar la retirada deben mantenerse los corticoides y/o la azatioprina junto al inmunosupresor principal ciclosporina o tacrolimus. En niños y en los pacientes con enfermedades víricas se procurará la retirada precoz de los esteroides y en caso de no tolerancia, se puede introducir el micofenolato o la azatioprina en substitución de los esteroides.

En los pacientes que presentan toxicidad fundamentalmente renal y/o hipertensión arterial difícilmente controlable, diabetes o trastornos estéticos se intentará la reducción progresiva de las dosis de ciclosporina o tacrolimus y la introducción de micofenolato o azatioprina, que en caso de tolerancia podría quedarse como único inmunosupresor.

En caso de sospecha de síndrome linfoproliferativo o linfoma, se reducirá y suprimirá, si es posible, la inmunosupresión.

### Nuevos protocolos en fase de estudio

1. Disminuir el índice de rechazos (<10%) sin aumentar la inmunosupresión general ni la toxicidad

- Anti IL-2R (1 dosis) + Tacrolimus + esteroides
- Tacrolimus (1/3 dosis) + rapamicina + esteroides

2. Disminuir la nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal pretrasplante

- Anti IL-2R + Micofenolato + esteroides. Introducir el tacrolimus a partir de la semana
- Rapamicina + anti IL-2R + esteroides. Introducir dosis bajas de tacrolimus a partir de la semana

### BIBLIOGRAFÍA

1. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J*.1951;1:1157-1163
2. Schwartz RH, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959;183:1682-1683
3. Calne RY. Renal transplantation in man: a review. *Br J Surg* 1964;51:282-293.
4. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Actions* 1976;8:468-475.
5. Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;II:1323-1327.

6. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, et al. Experience with 1000 liver transplants under cyclosporine-steroids therapy: a survival report. *Transplant Proc* 1988;20:498-504.
7. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, et al. Discovery of FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc* 1987;19:4-8.
8. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2:1000-04.
9. Sollinger HW, Eugui EM, Allison AC. RS-61443: mechanism of action, experimental and early clinical results. *Clin Transplantation* 1991;5:523.
10. Kahan B. The three fates of immunosuppression in the next millenium: selectivity, synergy, and specificity. *Transpl Int* 1996;9:527-534.
11. Margarit C. Inmunosupresión con ciclosporina y esteroides en el trasplante hepático humano. Tesis Doctoral.Universidad autónoma de Barcelona,1986
12. Keown P, Kahan B.D., Johnston G, Levy G, Dunn SP, Cittero F, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new therapeutic drug monitoring strategies: report from the international Neoral TDM advisory consensus meeting (Vancouver,November 1997). *Transplant Proc* 1998; 30: 1341-45.
13. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Todo S, Shapiro R, Tzakis A, et al. Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23: 3105-8.
14. European FK 506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344: 423-8
15. The US Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparison of Tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:1110-1115.
16. Pichmayr R, Winkler M, Neuhaus P, McMaster P, Calne R, Otto G, et al. Three-year follow-up of the European Multicenter Tacrolimus (FK 506) liver study. *Transplant Proc*, 1997; 29: 2499-2502.
17. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 493-499.
18. Edo A. Inmunosupresión con tacrolimus (FK 506) y esteroides en el trasplante hepático humano. Tesis Doctoral 1996. Universidad Autónoma Barcelona
19. Margarit C, Rimola A, González-Pinto I, Cuervas-Mons V, Edo A, Andreu H, et al. Efficacy and safety of oral low-dose tacrolimus treatment in liver transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 Suppl 1: 260-6.
20. Cosimi AB, Cho SI, Delmonico FK, Kaplan MM, Rohrer RJ, Jenkins RL, et al. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. *Transplantation* 1987;43:91.
21. González-Pinto I, Rimola A, Margarit C, Cuervas-Mons V. Similar efficacy and safety of low-dose Tacrolimus-based dual therapy and high-dose Cyclosporine-microemulsion triple therapy following liver transplantation. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo, 19-24 1999.
22. Bilbao I, Pou L, Allende E, Lázaro JL, Charco R, Hidalgo E, et al. Comparison between tacrolimus and neoral cyclosporine administered by oral route in liver transplantation. *Transplant Proc.* (en prensa).
23. Jain AB, Reyes J, Kashyap R, Rohal S, Abu-Elmagd K, Starzl TE, et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression?. *Ann Surg* 1999; 230: 441-9.
24. Busuttil RW and Holt CD. Tacrolimus is superior to cyclosporine in liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2174-8.
25. Hebert MF, Ascher NL, Benet LZ, et al. Pharmacokinetics of oral 2-(4-morpholino) ethyl ester of mycophenolic acid (EE-MA) in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51 (2). Abstract PI-41.
26. McDiarmid SV. Mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10: 140-145.
27. Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Keck HH, Lobeck H, Neuhaus P, et al. FK 506 and mycophenolate mofetil rescue for acute steroid-resistant and chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 2872-4.
28. Klupp J, Bechstein WO, Platz KP, Keck H, Lemmens HP, Knoop M, et al. Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation- first results. *Transpl Int* 1997; 10: 223-228.
29. Fisher RA, Ham JM, Marcos A, Shiffman ML, Luketic VA, Kimball PM, et al. A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1616-21.
30. Klupp J, Glanemann M, Bechstein WO, Platz KP, Langrehr JM, Keck H, et al. Mycophenolate Mofetil in combination with Tacrolimus versus Neoral after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1113-4.
31. Klupp J, Bechstein WO, Pratschke J, Tullins SG, Gebhard A, Lobeck H, et al. Risk and benefit of antibody induction therapy in combination with tacrolimus immunosuppression after liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1443-4.
32. Eckhoff D, McGuire B, Sellers M, Contreras J, Frenette L, Hudson S, et al. The safety and efficacy of a two dose daclizumab (Zenapax) induction therapy in liver transplantation. 18<sup>th</sup> AST Annual Meeting, 1999; Abs. Book: 101.
33. Kovarik J, Breidenbach T, Gerbeau C, Korn A, Schmidt AG, Nashan B. Disposition and immunodynamics of baxiliximab in liver allograft recipients. *Clin Pharmacol and Ther*, 1998; 64: 66-72.
34. Watson CJ, Friend PJ, Jamieson NV, Frick TW, Alexander G, Gimson AE, et al. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 1999;67: 505-509.
35. McAlister V, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, MacDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000, 355:376.
36. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J.Am. Soc Nephrol* 1999, 10:1366-1380.
37. Ghobrial RW, Farmer DG, Baquerizo A, Colquhoun S, Rosen HR, Yersiz H, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: outcome, effect of immunosuppression and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann Surg* 1999; 229: 824-31.
38. Ghobrial RM, Colquhoun S, Rosen H, Hollis P, Ponthieux S, Pakrasi A, et al. Retransplantation for recurrent hepatitis C following tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Transplant Proc* 1998; 30: 1470-1.
39. Zervos XA, Weppler D, Fragulidis G, Torres MB, Nery JR, Khan MF, et al. Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 1044-6.
40. Testa G, Goldstein R, Brkic B, Jennings L, Brooks B, Levy M, et al. Is there an effect of immunosuppression given during the first 6 months on recurrence of hepatitis C in patients who survive more than 2 years?. The International Congress on immunosuppression. Orlando 11-13 Diciembre 1997.
41. Platz KP, Mueller AR, Willimski C, Mansoorian B, Berg T, Neuhaus R, et al. Indications for Mycophenolate Mofetil therapy in hepatitis-C patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 1468-9.