

Inmunosupresión en el trasplante hepático

E. Fraga Rivas, P. Barrera Baena y M. de la Mata García

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

LA RESPUESTA INMUNITARIA

La función del sistema inmunitario (SI) es la protección del individuo ante la invasión por agentes patógenos externos y el reconocimiento y la discriminación de los tejidos no propios. La estimulación del SI se dirige hacia tejidos lesionados, a donde acuden en gran número las células presentadoras de antígenos (CPA) y hay una mayor expresión en las células del tejido lesionado de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) tipo I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Este sobrestímulo facilita el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria. Por ello, la evolución final de un trasplante de órganos se está decidiendo ya desde momentos tan precoces como la correcta conservación del donante, una extracción quirúrgica exquisita y una conservación del órgano antes de su implantación en el receptor, para evitar las lesiones de isquemia y reperfusión¹. Las principales CPA son las células dendríticas (CD), los monocitos-macrófagos y los linfocitos B. La base de la respuesta inmunitaria se deriva de la presentación por las CPA a los linfocitos T (LT) de los antígenos extraños, ya sean microorganismos infecciosos o un tejido u órgano extraño (aloantígenos). El modo de presentación de las CPA puede ser por vía directa (el antígeno es presentado por CPA procedentes del donante) o por vía indirecta (el antígeno es procesado y presentado por CPA del receptor). Normalmente, la vía directa es precoz y participa en el rechazo agudo celular del órgano trasplantado; la indirecta tiene lugar más tardíamente, participando fundamentalmente en los procesos del rechazo crónico del injerto.

Para que la repuesta del SI sea efectiva, se precisan obligatoriamente 3 señales inmunológicas (fig. 1)¹⁻³:

Señal 1 o señal del antígeno. En ella, las CPA presentan conjuntamente sus marcadores HLA y los antígenos ex-

traños a los LT. Este acompañamiento de los marcadores del HLA es el que permite al SI diferenciar entre lo propio y lo extraño. El receptor de los LT (TCR) se conoce también como CD3. A partir de este punto, el LT puede evolucionar hacia la apoptosis, la anergia, la ignorancia del antígeno, la activación parcial o la activación total inmunitaria^{1,2}.

Señal 2 o de coestimulación. En este paso se realiza la coestimulación del LT mediante la unión de moléculas de la CPA con el LT. Se produce entre los receptores B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) de la CPA con los receptores CD28 y el CTLA4 (CD152) del linfocito, respectivamente. El CD28 activa a los LT mientras que el CTLA4 los inhibe. Otra señal coestimuladora se produce entre el CD40 de la CPA y el CD154 del LT. Se han descubierto varias parejas más de receptores que producen señales de coestimulación³. Cuando se producen la señal 1 y la 2, se activan 3 vías intracelulares en el citoplasma del LT: *a*) la vía de la calcineurina dependiente del calcio; *b*) la vía de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAP) y jun/fos, y *c*) la vía de la proteincinasa C-factor nuclear kappa beta (NF- κ B). La vía de la calcineurina es la que tiene mayor trascendencia para el trasplante y los fármacos inmunosupresores. La elevación del calcio citoplasmático activa la calcineurina, que entonces desfosforiliza el factor nuclear del LT activado (NF-AT), y lo activa. El NF-AT y las otras 2 vías intracelulares provocan en el núcleo del LT la estimulación de los genes productores de diversas citocinas. La más importante es la interleucina 2 (IL-2), pero también se estimula la producción de otras, como los receptores de IL-2, las cadenas β del receptor del LT, el factor de necrosis tumoral α y β , las moléculas de clase I y II del CMH, la β 2-microglobulina y diferentes moléculas de adhesión. Esta señal 2 es imprescindible para que se produzca la proliferación y la diferenciación de los LT. Si sólo se produjese la señal 1, el LT se inactivaría, llegando a un estado de anergia. Cuando ambas señales se producen, el LT promueve las citocinas y pasa de la fase celular de reposo (G0) a la fase activada (G1), aunque todavía no está preparado para entrar en el ciclo celular y comenzar su expansión clonal¹.

Señal 3 o estimulación de las citocinas. Las diferentes IL (IL-2, IL-4, IL-7 y otras) se unen a sus receptores (CD25

Correspondencia: Dr. E. Fraga Rivas.
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático.
Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.

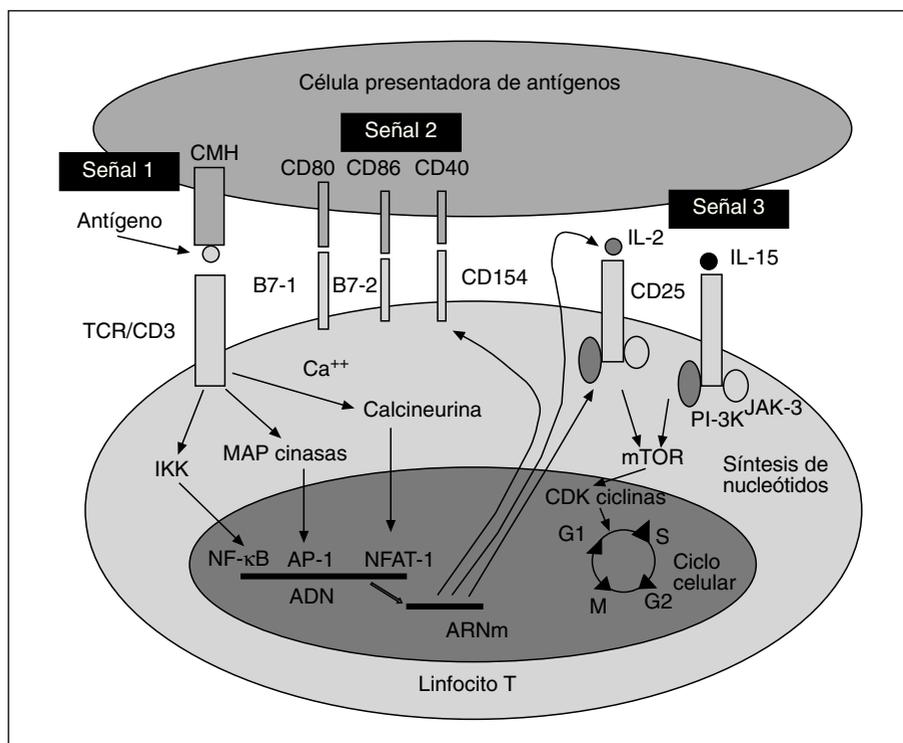


Fig. 1. Representación esquemática de la activación de los linfocitos T por parte de la célula presentadora de antígenos. Se detallan las 3 señales imprescindibles para provocar la respuesta inmunitaria ante los antígenos.

es el receptor de la IL-2) y activan diferentes proteincinasas, como la Janus-kinasa (JAK), que fosforiliza y activa a un conjunto de precursores citosólicos de los factores de transcripción nuclear, denominados STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Estas sustancias entran en el núcleo celular y activan determinados genes para que, finalmente, el LT entre en la fase S del ciclo celular, sintetizando nucleótidos para duplicar su ADN y comenzando la multiplicación clonal que le llevará a ser la célula efectora de la respuesta inmunitaria en forma de linfocitos T CD4 o CD8, capaces de causar la lesión del injerto hepático³.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES ACTUALES

El objetivo fundamental de la inmunosupresión en el trasplante de órganos es conseguir la supresión de la respuesta inmunitaria frente al aloinjerto cuando el SI lo reconoce como un componente extraño. Los fármacos inmunosupresores fueron inicialmente muy inespecíficos, como la azatioprina y los esteroides. En la actualidad, con el mejor conocimiento del funcionamiento del SI, son cada vez más específicos: desactivan o bloquean pasos muy determinados de la respuesta inmunitaria. La administración de inmunosupresores provoca 3 consecuencias: la supresión de los mecanismos del rechazo (efecto inmunosupresor), las consecuencias no deseadas de la inmunosupresión, como la aparición de infecciones y tumores de novo (efectos colaterales), y la toxicidad no inmunitaria sobre diferentes órganos (efectos secunda-

rios)³. En la tabla I se clasifican los inmunosupresores según su composición y su mecanismo de acción. A continuación se describen los más importantes⁴⁻⁶:

Corticoides

Son fármacos que inhiben la producción por parte del LT de las citocinas necesarias para el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria, como son IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferón gamma y factor de necrosis tumoral. Además, dirige a los LT desde el árbol vascular hacia el tejido linfóide. Junto a la azatioprina conformaron las primeras pautas inmunosupresoras en el trasplante de órganos. Se administran habitualmente durante los primeros meses postrasplante, comenzando en el período perioperatorio con dosis elevadas, que se van reduciendo progresivamente. Favorecen la replicación de los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), y el crecimiento de tumores, por lo que en pacientes trasplantados con hepatopatías virales o coexistencia de hepatocarcinoma es recomendable suspenderlos precozmente, en el plazo de algunos meses. No hay consenso sobre cuánto tiempo se deben mantener y hay algunos trabajos que, sorprendentemente, relacionan su suspensión temprana con una recidiva del VHC más agresiva. En algunos protocolos con fármacos potentes y novedosos llegan a no aplicarse, o sólo durante algunos días. Su suspensión temprana no se asocia significativamente con una mayor posibilidad de rechazo agudo y sí con una reducción de sus conocidos efectos secundarios: hipertensión, hiperglucemia, retraso

TABLA I. Clasificación de los inmunosupresores, comercializados y en fase de investigación, según la composición y el modo de acción

Categoría	Grupo	Fármaco	Nombre comercial
Glucocorticoides Glucocorticoides		Prednisona 6-metil prednisolona Dezacor, Zamene®	Prednisona® Urbasón®, Solumoderin®
Moléculas pequeñas Unión a inmunofilinas	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina Tacrolimus	Sandimmun neoral® Prograf®
	Inhibidor de mTOR	Sirolimus Everolimus	Rapamune® Certicán®
Inhibidores de la síntesis de nucleótidos	De la síntesis de purinas	Mofetil micofenolato MMF con cubierta	Cell-Cept® Myfortic®
	De la síntesis de pirimidinas	Leflunomida FK778	
Antimetabolitos Antagonistas de los receptores de esfingosina 1 fosfatasa		Azatioprina FTY720	Imurel®
Proteínas Reductores de anticuerpos (antilinfocitos T o B)	Anticuerpos policlonales Anticuerpos monoclonales	Globulina antitimocito Anti-CD3 murino Anti-CD52 humanizado Anti-CD20	ATGAM® OKT-3® Alemtuzumab Rituximab
No reductores de anticuerpos y proteínas de fusión	Anticuerpos monoclonales	Anti-CD25 humanizado Anti-CD25 quimérico	Daclizumab o Zenapax® Basiliximab o Simulect®
Globulina inmunitaria intravenosa	Proteínas de fusión		CTLA-a Ig (LEA29Y)

MMF: mofetil micofenolato.
Modificado de Martínez et al².

en la curación de las heridas, osteoporosis, glaucoma, retrasos del crecimiento, hiperlipemia, facies cushingoides, retención hídrica, mayor riesgo de úlcera péptica, mayor riesgo de infección fúngica o supresión del eje pituitario-adrenal. Hoy por hoy, son los fármacos de elección en el tratamiento del rechazo agudo celular, pero ni siquiera en ésta situación hay suficientes trabajos que nos aporten una evidencia clara de las dosis y el tiempo administrados. No se conoce el riesgo-beneficio de su suspensión temprana, pero indudablemente mejorará buena parte de sus efectos secundarios⁷.

Azatioprina

Tras su absorción oral, se metaboliza en el hígado a 6-mercaptopurina, un análogo de las purinas que actúa como antimetabolito para bloquear la expansión clonal de los linfocitos T y B activados por los aloantígenos. Durante mucho tiempo conformó la triple terapia con la ciclosporina y los esteroides, pero los resultados similares con la terapia doble con tacrolimus y esteroides y la aparición del mofetil micofenolato (MMF), con propiedades semejantes y menor toxicidad, han propiciado que su uso se haya casi abandonado. Su dosis es de 1-2 mg/kg/día. Sus efectos secundarios son: toxicidad medular, hepatotoxicidad, alopecia, pancreatitis, neumonitis y reacciones de hipersensibilidad.

Ciclosporina

Su aparición a principios de los años ochenta ha supuesto la mayor revolución en la farmacología del trasplante, duplicando la supervivencia conocida hasta entonces de los pacientes trasplantados. Procede del hongo *Tolypocladium inflatum gams* y actúa uniéndose a su receptor citoplasmático (ciclofilina). Este complejo actúa como anticalcineurínico (inhibe la activación de la calcineurina), con lo que se bloquea la síntesis de IL-2 (la señal número 1 de la respuesta inmunitaria), por lo que no se activan los LT, los linfocitos B ni los macrófagos. Su formulación original (Sandimmun®) tenía una absorción errática y presentaba una gran variabilidad entre pacientes. Esta formulación farmacéutica se sustituyó por una preparación en forma de microemulsión (Sandimmun Neoral®) que solucionaba buena parte de los problemas de absorción con una significativamente menor incidencia de rechazo agudo celular y tendencia a la disminución en la incidencia de efectos secundarios⁶. Sus metabolitos tienen una escasa actividad y se eliminan fundamentalmente por vía biliar. La ciclosporina se administra inicialmente en dosis de 8-15 mg/kg/día en 2 dosis diarias. A partir de entonces se ajusta la dosis según los valores hemáticos, determinados habitualmente mediante radioinmunoanálisis (RIA) y en sangre total. El objetivo de los valores óptimos varía según los centros, pero suele estar entre 200 y 350 ng/ml durante el primer mes postrasplante, entre 100 y 150 ng/ml a partir del tercer mes, y entre 50 y 100 ng/ml a partir del primer año postrasplante. Las cifras

TABLA II. Efectos secundarios más frecuentes de los inmunosupresores «anticalcineurínicos» (ciclosporina y tacrolimus) sobre los diferentes órganos y sistemas

Renales	Insuficiencia renal aguda y crónica, hipopotasemia, hipomagnesemia
Cardiovasculares	Hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrofica
Neurológicos	Cefaleas, temblores distales, calambres, parestesias, confusión, convulsiones
Gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, hipertrofia de las encías
Hematológicos	Síndrome hemolítico-urémico
Metabólicos	Diabetes mellitus, hiperlipemia
Hepáticos	Colestasis
Cutáneos	Hirsutismo, acné, alopecia, exantema

mencionadas son valores valle (C0), determinados antes de la toma de la dosis matutina de la medicación. La determinación a las 2 h tras la toma del fármaco (C2) se ha demostrado como más representativa del área bajo la curva de exposición al fármaco, y es el método de control preferido por algunos centros (valores entre 800 y 1.000 ng/ml en el postrasplante inmediato y entre 500 y 600 ng/ml a partir del año postrasplante). Los efectos secundarios de la ciclosporina son comunes con el otro fármaco anticalcineurínico (tacrolimus) y se resumen en la tabla II. Estos efectos son habitualmente dependientes de la dosis y de ellos el más temido es el desarrollo de insuficiencia renal progresiva. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de atrofia tubular, fibrosis intersticial y hialinosis focal de las pequeñas arterias y arteriolas renales. Su incidencia es progresiva: aparece en el 8, 14 y 18% de los pacientes con trasplante hepático al cabo de 1, 3 y 5 años, respectivamente⁸. Es más frecuente en los pacientes tratados con ciclosporina que con tacrolimus (riesgo relativo [RR] = 1,25; $p < 0,001$), y los factores de riesgo para su desarrollo son la edad avanzada, el sexo femenino, la insuficiencia renal pretrasplante y postoperatoria precoz, la necesidad de diálisis pretrasplante, la infección por el VHC y la diabetes pretrasplante. La aparición de insuficiencia renal postrasplante aumenta significativamente el riesgo de fallecimiento del paciente (RR = 4,55; $p < 0,001$)⁸. La hiperlipemia es también más frecuente con ciclosporina que con tacrolimus.

El empleo de fármacos anticalcineurínicos obliga a conocer las interacciones de estos fármacos con otros medicamentos que pueden necesitar los pacientes trasplantados (tabla III).

Tacrolimus

Comercializado a principios de los años noventa, se obtiene del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Actúa también bloqueando la calcineurina pero, a diferencia de la ciclosporina lo hace uniéndose a un receptor intracelular específico: FKBP12. Su biodisponibilidad es variable, en torno al 20%. Su metabolismo es hepático y sus metabolitos tienen cierta capacidad inmunosupresora. La dosis recomendada de tacrolimus oral es de 0,10-0,15 mg/kg/día

TABLA III. Interacciones farmacológicas más frecuentes con los inmunosupresores anticalcineurínicos

Aumentan los valores del anticalcineurínico	
Antifúngicos	Fluconazol, ketoconazol, itraconazol
Antibióticos	Claritromicina, eritromicina
Glucocorticoides	Prednisona, 6-metil prednisolona, deflazacort
Bloqueadores de los canales del calcio	Nicardipino, diltiazem, verapamil
Otros	Zumo de uva, cisapride, alopurinol, metoclopramida
Disminuyen los valores del anticalcineurínico	
Anticoliciales	Fenobarbital, fenitoína, carbamacepina
Antibióticos	Rifampicina, nafcilina
Otros	Octreótido, ticlopidina, inhibidores de proteasas
Potencian la nefrotoxicidad del anticalcineurínico	
Antibióticos	Aminoglucósidos, vancomicina, cotrimoxazol
Antifúngicos	Ketoconazol, itraconazol, anfotericina B
Antiinflamatorios no esteroideos	

en 2 dosis, y se deben ajustar las concentraciones en sangre según el momento postrasplante: 10-15 ng/ml en las primeras semanas postrasplante, 8-12 ng/ml durante el primer año y 5-8 ng/ml posteriormente. La potencia inmunosupresora de tacrolimus es 100 veces mayor que la de la ciclosporina, es más hidrosoluble y menos dependiente de las sales biliares para su absorción, y su biodisponibilidad es mayor.

Sus efectos secundarios son similares a la ciclosporina (tabla II), con menor incidencia de hipertensión arterial, hiperlipemia, hirsutismo e hiperplasia de las encías. Por tanto, es de elección en las mujeres y en la población pediátrica. Tiene algunos efectos secundarios más específicos y frecuentes que la ciclosporina: puede provocar alopecia e hipertrofia miocárdica izquierda parcialmente reversible y mayor incidencia de neurotoxicidad y diabetes. La incidencia de diabetes mellitus llega a afectar hasta al 20% de los pacientes tratados y sólo es reversible en la mitad de los casos⁴. La indicación de tacrolimus, aparte de inmunosupresor de mantenimiento desde el postrasplante inmediato y a largo plazo, es la del rechazo crónico con mala evolución en pacientes tratados con ciclosporina (conversión de anticalcineurínico). Esta conversión debe plantearse en las fases iniciales del rechazo crónico, cuando la cifra de bilirrubina es inferior a 10 mg/dl. El tratamiento con tacrolimus también ha demostrado resultados similares en cuanto a la supervivencia del injerto y los pacientes cuando se utiliza en el trasplante hepático en la población pediátrica. En cuanto a cuál de los 2 anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) es mejor, la respuesta es difícil. En el año 1994 aparecieron 2 trabajos multicéntricos, uno americano⁹ y otro europeo¹⁰, que comparaban ambos fármacos. El trabajo americano se centraba en el primer año postrasplante y no encontraba diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes y los injertos hepáticos, si bien la tasa de rechazo agudo, rechazo corticorresistente y rechazo refractario eran significativamente mayores en los pacientes tratados con ciclosporina. El tratamiento con tacrolimus

se asoció con una mayor incidencia de efectos secundarios. Este grupo publicó posteriormente el seguimiento a 5 años de sus pacientes y las diferencias eran aún menores. La supervivencia del injerto y los pacientes eran similares, con bajas tasas de rechazo agudo tardío, rechazo corticorresistente y perfil de seguridad, que tampoco eran diferentes entre los 2 fármacos. La única diferencia relevante fue una mayor supervivencia a largo plazo en los pacientes trasplantados VHC-positivos si se trataban con tacrolimus¹¹. El estudio europeo, también a un año, detectó una superioridad significativa del tacrolimus en cuanto a la menor tasa de rechazo agudo, rechazo refractario y rechazo crónico, sin diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto y los pacientes. Ambos trabajos se realizaron utilizando la formulación inicial de la ciclosporina, no la microemulsión. La comparación de la ciclosporina en microemulsión y tacrolimus se realizó de modo aleatorizado en 2002¹². En este estudio, el objetivo de la comparación a un año se establecía mediante la frecuencia combinada de 3 eventos: muerte, retrasplante o fallo del tratamiento por razones inmunológicas. Nuevamente el tacrolimus mostró significativamente una menor incidencia de estos eventos (el 21 frente al 32%) con un riesgo relativo para ello de 0,63 (intervalo de confianza del 95%, 0,48-0,84; $p = 0,001$) frente a la ciclosporina. La causa principal de fallecimiento en ambos grupos fue la sepsis y el fallo multiorgánico, y para el retrasplante, la trombosis de la arteria hepática. El tacrolimus se mostró más diabético. La conclusión de este grupo fue que el tacrolimus es el anticalcineurínico de elección durante el primer año del trasplante hepático¹². Este estudio ha sido criticado porque su muestra no es representativa de los pacientes trasplantados, porque se alcanzaron los valores correctos de tacrolimus con mayor frecuencia que con ciclosporina y porque las supervivencias en ambos grupos eran inferiores a lo conocido hasta entonces. Además, la concentración de ciclosporina se establecía con controles C0, cuando ya empezaba a conocerse la superioridad del control con C2. Lo innovador de este estudio es que se compara buscando indicadores de mayor importancia clínica para los pacientes y no diferencias en la incidencia de rechazo, mucho más cuando se ha comprobado que la aparición de rechazo no tiene la relevancia clínica que se pensaba, e incluso es un marcador pronóstico de mayor supervivencia a largo plazo¹³. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis comparativo de los estudios aleatorizados entre ambos fármacos. En él se concluye que durante el primer año la mortalidad y la pérdida de injertos era menor con tacrolimus (RR = 0,85), así como el porcentaje de pacientes con rechazo agudo (RR = 0,81) y rechazo corticorresistente (RR = 0,54). No había diferencias en cuanto a la aparición de síndrome linfoproliferativo ni necesidad de diálisis, pero sí una mayor incidencia de diabetes en pacientes tratados con tacrolimus (RR = 1,38). Más pacientes tuvieron que suspender la ciclosporina que el tacrolimus (RR = 0,57)¹⁴. Se está ensayando una formulación de tacrolimus que sólo requiere una dosis diaria (FK506E [MR4]).

Mofetil micofenolato

El MMF (Cell-Cept[®]) es el profármaco del ácido micofenólico (MPA), que bloquea la síntesis de novo de las purinas al inhibir selectivamente la inositol monofosfato deshidrogenasa (IMPHD). Con ello, bloquea la proliferación de los linfocitos T y B, las células musculares lisas y los fibroblastos. Los linfocitos son las células más afectadas por no tener, al contrario que otros tipos celulares, vías alternativas para la síntesis de purinas. Se absorbe en un 90% tras la ingesta oral y su acción es muy rápida, pues en el estómago ya se va formando el MPA. Su efecto se mantiene durante 12 h y, por tanto, se administra en 2 dosis diarias. Tiene circulación enterohepática, con un segundo pico plasmático a las 6-12 h. Se presenta en solución y comprimidos de 250 y 500 mg. Su dosis óptima no está establecida, oscila entre 1 y 3 g diarios y está cuestionado el valor de la determinación de sus valores en sangre para el ajuste de la dosis. Sus efectos secundarios son principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), toxicidad medular (leucopenia, anemia y, menos frecuentemente, trombocitopenia) y mayor incidencia de infecciones por citomegalovirus (CMV). Son efectos dependientes de la dosis y se corrigen con el descenso de la dosis o la supresión del fármaco. Otra alternativa para disminuir su intensidad es la de repartir la dosis en 3-4 administraciones diarias. Su indicación en el trasplante es la profilaxis del rechazo agudo y puede emplearse, excepto como inducción, en todas las fases evolutivas de los pacientes. Su potencia inmunosupresora es moderada, por lo que habitualmente se administra junto al anticalcineurínico (con efectividad similar, tanto si se combina con ciclosporina o con tacrolimus) para poder rebajar la dosis de estos últimos fármacos cuando aparecen los efectos secundarios más graves, como la nefrotoxicidad, la hipertensión, la neurotoxicidad y la hiperuricemia¹⁵ o para poder rebajar o suspender precozmente el tratamiento esteroideo concomitante. También se puede emplear a largo plazo como monoterapia en los pacientes sin antecedentes de rechazo ni complicaciones inmunológicas de relevancia y como sustituto del anticalcineurínico. En este contexto, se ha observado que las posibilidades de rechazo tardío son mayores cuando sustituye a la ciclosporina que cuando lo hace con el tacrolimus¹⁶. También se ha empleado como tratamiento del rechazo crónico, pero la experiencia es más limitada. Su efecto antiproliferativo se ha invocado como protector de la lesión fibrótica en el injerto hepático y su uso se asocia con una menor incidencia de neoplasias de novo postrasplante. Con la intención de mejorar las molestias gastrointestinales, se ha comercializado una presentación con cubierta entérica (Myfortic[®]) con similar potencia inmunosupresora.

Sirolimus o rapamicina (Rapamune[®]) y everolimus (Certicán[®])

Son 2 fármacos clasificados como inhibidores del receptor de la rapamicina de los mamíferos (mTOR, en siglas

inglesas), lo que hacen tras formar un complejo con el mismo receptor intracelular del tacrolimus (FKBP12). Bloquean la señal 3 de la respuesta inmunitaria, distalmente al receptor de la IL-2, evitando la progresión del LT hacia la fase S del ciclo celular. Tienen efectos inmunosupresores, antifúngicos y antiproliferativos. El sirolimus no produce nefrotoxicidad ni neurotoxicidad, por lo que su indicación fundamental es como sustituto del anticalcineurínico en monoterapia cuando aparecen estos efectos secundarios. También como medicación concomitante para permitir menores dosis del anticalcineurínico⁶ o una retirada precoz de los esteroides¹⁷ y en el manejo del rechazo crónico como tratamiento de rescate. La dosis habitual es de 2 mg/día y se ajusta según los valores valle en la sangre; las concentraciones óptimas se sitúan entre 5 y 15 ng/ml. Sus efectos secundarios, dependientes de la dosis, son leucopenia, trombocitopenia e hiperlipidemia. Inhibe el metabolismo de la ciclosporina, aumentando su concentración, por lo que, en caso de asociarlo a un anticalcineurínico, es mejor hacerlo con tacrolimus. Durante los estudios de registro para el trasplante hepático, la incidencia de trombosis de la arteria hepática fue superior en el grupo de sirolimus que en el de la inmunosupresión con anticalcineurínicos. Aunque este hecho no ha sido corroborado por otros estudios abiertos, ha sido la causa de que la FDA americana haya bloqueado su empleo en el trasplante hepático. En España, el Ministerio de Sanidad tampoco permite su uso antes de pasados 6 meses posttrasplante en prevención de la aparición de esta grave complicación. Estos condicionantes han hecho que no se haya podido definir aún su papel en el campo de la inmunosupresión del trasplante hepático¹⁷. El sirolimus tiene propiedades antifibróticas y antiproliferativas para las fibras musculares de la pared vascular. Por ello, se ha implicado en el retardo de la curación de las heridas quirúrgicas después del trasplante y la menor fibrosis del injerto. También se le han atribuido propiedades antineoplásicas que recomiendan su empleo en los pacientes trasplantados por procesos tumorales. Esto no ha sido suficientemente documentado mediante estudios clínicos aleatorizados¹⁷. Everolimus es un fármaco con perfil similar y una vida media algo más corta. Su dosis es de 1,5-3 mg diarios. Sus indicaciones son similares al sirolimus y su farmacocinética se afecta menos que el sirolimus cuando se administra con ciclosporina⁶.

Gammaglobulina policlonal antitimocito (ATG) y antilinfocito (ALG)

Son preparaciones obtenidas a partir de los anticuerpos formados por animales (caballos o conejos) cuando se les inoculan LT y timocitos humanos. Este antisuero animal se purifica y se extrae la fracción con gammaglobulina antitimocitos, que reacciona frente a múltiples marcadores de la superficie de los LT (CD2, CD3, CD4, CD8, CD28, receptores del LT, CD20, CD40). El problema con estas preparaciones es la variabilidad de su potencia, la posibilidad de desarrollar la «enfermedad del suero» o el

desencadenamiento de citopenias graves. Su mecanismo de acción se realiza a través de la apoptosis celular, la citólisis mediada por anticuerpos y la internalización de los receptores de la superficie celular. Su indicación habitual es como agente de inducción, para reducir o eliminar el empleo de esteroides o para retrasar la adición del anticalcineurínico en pacientes con insuficiencia renal posttrasplante. La dosis intravenosa de timoglobulina es de 1,5 mg/kg/día, y en los ensayos en los que se ha combinado con el uso retardado del anticalcineurínico, la supervivencia del paciente y del injerto hepático y la incidencia de rechazo agudo fueron similares a las pautas tradicionales, sin mayor incidencia de infecciones⁵.

Anticuerpos monoclonales anti-CD3

Se obtienen también mediante animales de laboratorio y son anticuerpos monoclonales específicos frente a los receptores CD3, presentes en la superficie de todos los LT. Por ello, reaccionan con más del 95% de las células T tras su paso por el timo, sin afectar a los timocitos inmaduros. Sus indicaciones en el trasplante se limitan fundamentalmente al tratamiento del rechazo agudo celular corticorresistente y, en algunas ocasiones, como tratamiento de inducción para retrasar el empleo del anticalcineurínico. Su administración desencadena habitualmente el síndrome de liberación de citocinas, caracterizado por fiebre, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, mialgias y disnea, por lo que es necesario premedicar a los pacientes con esteroides, antiinflamatorios y antihistamínicos para amortiguar estos efectos. Los pacientes que lo reciben pueden desarrollar anticuerpos frente a estas sustancias de origen murino, lo que limita su empleo en más de una ocasión. Además, su uso se ha relacionado con la mayor incidencia de infecciones virales (CMV y virus de Epstein-Barr) y la aparición de neoplasias de novo posttrasplante⁶. Se han sintetizado anticuerpos anti-CD3 quiméricos y humanizados para evitar estos efectos secundarios (ver más adelante).

Anticuerpos monoclonales anti-CD25

Son anticuerpos que se unen a los receptores de la IL-2 (CD25). Con ello, bloquean su estimulación por la IL-2, aboliendo la activación linfocitaria y la expansión clonal de los linfocitos activados (señal 3 de la respuesta inmunitaria) provocando un estado de anergia. Para evitar que el paciente que los recibe desarrolle anticuerpos frente a estas sustancias de origen murino, se han desarrollado formulaciones sintéticas mixtas, en las que el anticuerpo tiene una fracción Fc humana (la que recluta la respuesta inmunitaria) y una fracción variable Fab murina (la específica de la respuesta) que puede ser el 30% de la estructura de la inmunoglobulina (anticuerpos quiméricos) o de sólo el 10% del total (anticuerpos humanizados). Con ello, disminuyen los efectos indeseables y se logra un efecto más potente y prolongado⁶. Basiliximab (Simulect®) es un anticuerpo quimérico de origen murino. Se adminis-

TABLA IV. Recomendaciones para elegir el tratamiento inmunosupresor en el trasplante hepático

Situación clínica	No recomendable	Recomendable
Receptor del virus de la hepatitis C positivo Receptor del virus de la hepatitis B positivo Insuficiencia renal pre y postrasplante	Esteroides en altas dosis o en bolos. OKT-3 Esteroides en altas dosis o en bolos. OKT-3 Ciclosporina/tacrolimus	Abandono de esteroides. ¿Ciclosporina? ¿MMF? Abandono de esteroides a largo plazo. Monoterapia Gammaglobulinas monoclonales y policlonales, MMF, sirolimus, everolimus
Fallo hepático agudo Hepatocarcinoma Cirrosis biliar primaria Hepatitis autoinmune Población pediátrica Diabetes pretrasplante Embarazo	Esteroides en dosis elevadas/prolongadas Esteroides Tacrolimus Esteroides, ciclosporina, OKT-3 Esteroides, tacrolimus Esteroides, azatioprina	MMF. Sirolimus. Everolimus Ciclosporina ¿Mantener dosis bajas de esteroides para siempre? Tacrolimus Tacrolimus/ciclosporina

MMF: mofetil micofenolato.

tra i.v. en 2 dosis de 20 mg, en las 2 h siguientes a la cirugía y a los 4 días del trasplante⁴. Daclizumab (Zenapax[®]) es un anticuerpo humanizado que se puede administrar en una dosis, dos dosis (día 0: 1 mg/kg; día 4: 0,5 mg/kg)⁴ y también en pautas de 5 dosis. Ambos anticuerpos se toleran bien y reducen la incidencia de rechazo agudo hasta el 35% de los casos, sin aumentar la incidencia de infecciones ni otros efectos adversos. Su acción se mantiene durante algunas semanas, cubriendo el período inicial postrasplante de mayor riesgo de aparición de rechazo¹⁸. Su indicación es discutida y probablemente se limita a la inducción de la inmunosupresión en los casos en los que hay insuficiencia renal o neurotoxicidad que obliga a no iniciar o suspender, respectivamente, el anticalcineurínico.

Pauta de inmunosupresión

La inducción estándar incluye la administración durante los primeros 7-14 días de anticuerpos policlonales (globulinas antitimocito o antilinfocito) o anticuerpos monoclonales anti-CD3 o anti-CD25. La pauta de mantenimiento habitualmente combina un anticalcineurínico con esteroides en dosis descendentes y la posible adición de MMF. A largo plazo (más de un año) se pueden intentar el tratamiento monoterápico con un anticalcineurínico, o bien sustituirlo por MMF o sirolimus/everolimus en el caso de aparición de efectos secundarios importantes. Hay situaciones especiales en que podremos considerar modificar la pauta habitual de cada centro para adecuarla a la situación específica de cada paciente (inmunosupresión «a la carta»). En la tabla IV se mencionan algunas de estas situaciones, si bien hay que tener en cuenta que estas recomendaciones se basan habitualmente en estudios no aleatorizados ni controlados, con pocos pacientes o en recomendaciones por expertos. Cada unidad de trasplante tiene su particular protocolo de inmunosupresión y, en la mayoría de los casos, con tasas de supervivencia del injerto y pacientes similares. En España no hay datos actualizados de los porcentajes de empleo de los diferentes inmunosupresores por las unidades de trasplante hepático, pero es muy ilustrativo comprobar la evolución en el tiempo de su uso en los centros trasplantadores de Estados Unidos en la siguiente dirección de internet: http://www.ustransplant.org/annual_reports/

FÁRMACOS FUTUROS

– Alemtuzumab (Campath1H) es un anticuerpo monoclonal sintético anti-CD52 que produce depleciones de la población linfocitaria. Está aprobado para su empleo en leucemias linfocíticas crónicas y sus efectos secundarios son anemia, neutropenia y trombocitopenia. Rituximab es otro anticuerpo monoclonal sintético anti-CD20 empleado también en leucemias y linfomas por su efecto linfopenizante.

– Leflunomida es un bloqueador de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa y bloquea la síntesis de las pirimidinas, evitando la expansión clonal linfocitaria. Su uso está aprobado para la artritis reumatoide. Su metabolito activo (FK778) se ensaya como antimetabolito y su efecto secundario más grave es la producción de anemia.

– FTY720 es un análogo de la esfingosina que se une a receptores linfocitarios, bloqueando su movilización hacia el injerto hepático y recluyéndolos en los órganos linfoides. Se ha ensayado combinado con ciclosporina y su efecto secundario más grave es la bradicardia.

Bloqueadores de la coestimulación

– Inmunoglobulinas CTLA4 (CTLA4-Ig/abatacept). Son moléculas similares a los CD28 linfocitarios que se unen con mucha afinidad a los receptores B7-1 y B7-2 de las CPA, bloquean la coestimulación y originan una anergia inmunológica. Se han postulado como fármacos útiles para la profilaxis del rechazo crónico.

– LEA29Y (belatacept) es un derivado de segunda generación de esta molécula.

– Otros bloqueantes interrumpen la vía de la unión CD40-CD154 con similares resultados en estudios preliminares aunque con peligrosos efectos trombóticos¹⁸.

Otros fármacos

Se están ensayando múltiples fármacos que bloquean la respuesta inmune en pasos mucho más específicos que los fármacos comercializados actualmente. Lo hacen bloqueando las moléculas de adhesión (anti-LFA-1 o efalizu-

mab), moléculas accesorias (anti-CD4/clenoliximab, anti-LFA3, anti-CD2/alefacept y anti-CD45), moléculas de reclutamiento linfocitario (VCAM-1, VLA-4/natalizumab, ICAM-4) e incluso las cinasas intracelulares.

TOLERANCIA INMUNITARIA

La tolerancia en el trasplante se define como la ausencia de respuesta específica frente a los aloantígenos sin la necesidad de tomar fármacos inmunosupresores de modo crónico¹⁹. No significa que el SI no reconozca a los aloantígenos sino que, tras ser detectados en los órganos linfoides, no se dispare una respuesta inmunitaria que haga que los linfocitos activados destruyan el órgano trasplantado. La tolerancia puede ser central (destruyendo el clon de LT estimulado por los aloantígenos en el timo del receptor) o periférica (mediante múltiples mecanismos que bloquean la respuesta inmunitaria tras la estimulación de este clon, provocando respuestas como la ignorancia, la anergia, la apoptosis, el agotamiento o la regulación). Recientemente, se ha postulado la existencia de LT reguladores (LTR), derivados del timo, que constituyen el 5-10% de la población de linfocitos CD4. Actúan equilibrando la situación provocada por el estímulo del SI a través de la inhibición tanto de la proliferación celular como de la producción y liberación de citocinas y anticuerpos mediante una selección negativa, y parece que controlan fundamentalmente la vía indirecta de la respuesta inmunitaria. La administración de fármacos inmunosupresores bloquea la actuación de estos LTR, entorpeciendo de algún modo el desarrollo de esa respuesta encaminada a la tolerancia. Las células dendríticas, que constituyen la mayoría de las CPA, son cruciales para regular este balance entre la agresión y la tolerancia del SI y es posible que CPA inmaduras provoquen la tolerancia, al ser incapaces de desencadenar una respuesta inmunitaria normal. Durante mucho tiempo se pensó que el microquimerismo celular (intercambio de linfocitos y células dendríticas que se produce en el receptor entre sus propias células y las procedentes del injerto) era el que propiciaba esta tolerancia, al anularse los clones reactivos, pero experimentos en los que se aumentaba este quimerismo con la transfusión de células precursoras del SI del donante en el receptor, demostraron que un mayor quimerismo no facilitaba necesariamente la tolerancia. Probablemente, haya varios mecanismos implicados. En la actualidad, la mayoría de los estudios de tolerancia se dirigen al bloqueo de los mecanismos de coestimulación entre la CPA y el LT (señal 2). El hígado es un órgano «privilegiado» en este sentido, ya que es de los pocos en que es posible suspender el tratamiento inmunosupresor sin que se afecte su función y supervivencia. Esto se ha constatado en cerca del 25-30% de los pacientes que suspenden la medicación a largo plazo. En el resto no es posible y se desencadenan los mecanismos de rechazo. Actualmente no disponemos de mar-

cadore inmunológicos que permitan predecir qué pacientes evolucionarán hacia la tolerancia²⁰, por lo que sólo se está intentando de modo empírico y secuencial en pacientes trasplantados de larga evolución, con escasa cantidad de tratamiento inmunosupresor o con efectos secundarios graves causados por estos fármacos y sin antecedentes de reactividad inmunológica, como los episodios de rechazo agudo.

BIBLIOGRAFÍA

- Halloran PF, Millar LW. In vivo immunosuppressive mechanisms. *J Heart Lung Transpl.* 1996;96:15:959-71.
- Martínez OM, Rosen HR. Basic concepts in transplant immunology. *Liver Transpl.* 2005;11:370-81.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351:2715-29.
- Neuberger J. Immunosuppressive drugs. En: *Transplantation of the liver.* Lippincot Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001.
- Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtsad B. Immunosuppression in liver transplantation. Beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2005;11:267-80.
- Conti F, Morelon E, Calmus Y. Immunosuppressive therapy in liver transplantation. *J Hepatol.* 2003;39:664-78.
- Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation. Benefits, risks and unanswered questions. *Transplantation.* 2000;70:405-10.
- Ojo A, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after liver transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931-40.
- The US Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331:1110-5.
- European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet.* 1994;344:423-8.
- Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation.* 1998;66:493-9.
- O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, et al. UK and Republic of Ireland Liver Transplantation Study Group. *Lancet.* 2002;360:1119-25.
- Wiesner RH, Demetris J, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology.* 1998;28:638-45.
- McAlister VC, Haddad EM, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6:1578-85.
- Schlitt HJ, Barkmann A, Böker KHW, Schmidt HHJ, Emmanouilidis N, Roseneau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet.* 2001;357:587-91.
- Klupp J, Pfitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P. Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation.* 2005;80:S142-6.
- Trotter JF. Sirolimus in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35 Suppl 3A:193-200.
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet.* 1999;353:1083-91.
- Sánchez Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;41:698-705.
- Reding R, Gras J, Truong DQ, Wieërs G, Latinne D. The immunological monitoring of alloreactive responses in liver transplant recipients: a review. *Liver Transpl.* 2006;12:373-83.