

# Inmunosupresión en el trasplante renal

---

FEDERICO OPPENHEIMER SALINAS<sup>1</sup>, JULIO PASCUAL SANTOS<sup>2</sup>, LUIS PALLARDÓ MATEU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Sección de la Unidad de Trasplante Renal del Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona, Barcelona (España)

<sup>2</sup>Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona, Barcelona (España)

<sup>3</sup>Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, Valencia (España)

## INTRODUCCIÓN

Tras el trasplante renal, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped con el fin de evitar las infecciones oportunistas. Por tanto, antes de administrar una terapia inmunosupresora es necesario valorar la eficacia y potencial toxicidad de la misma, así como individualizar en ciertos casos el tratamiento. Con todo, no hay consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor que utilizar.

## CORTICOSTEROIDES Mecanismo de acción

La acción principal de los corticosteroides es la inhibición de la síntesis de la interleucina 1 (IL-1) (activa las células T cooperadoras), la IL-6 (activa los linfocitos B), el factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón, interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral. La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficacia inmunosupresora.

## Indicaciones

Los corticosteroides están indicados en la prevención (inmunosupresión primaria) y en el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado.

En la prevención del rechazo agudo se utilizan siempre en combinación con otros fármacos en regímenes de doble o triple terapia. También acompañan el tratamiento de inducción con anticuerpos monoclonales o policlonales.

En general, la dosis inicial es entre 0,5-1 mg/Kg/día, complementadas con una dosis de choque intraoperatoria o postoperatoria más elevada (125-500 mg). En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar los niveles de mantenimientos establecidos por cada equipo (5-10 mg/día) a los 2-3 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible no utilizarlos, administrarlos sólo unos días como inducción o suprimirlos totalmente a los 3-12 meses.

Para el tratamiento del rechazo agudo se utilizan dosis de 250-1000 mg/día, durante 3-6 días. No es prudente superar una dosis total de 3 g.

## Efectos adversos

Son frecuentes y potencialmente graves. Los más destacados son: aumento de la susceptibilidad a las infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglicemia, HTA, dislipemia, úlcera péptica, hirsutismo y facies cushingoide. A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia cutánea.

## AZATIOPRINA Mecanismo de acción

La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas, y por tanto la proliferación de linfocitos T.

Se metaboliza en el hígado (no se reduce la dosis en caso de insuficiencia renal). La dosis inicial es de 1,5-2 mg/kg cada 24 horas, en un o dos tomas, por vía oral. Puede administrarse también por vía intramuscular. Tras las primeras semanas se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5 mg/Kg/día.

## Indicaciones

En la actualidad sólo un pequeño porcentaje de pacientes reciben azatioprina. Su uso ha sido desplazado por otros fármacos, como los derivados de ácido micofenólico. No es eficaz para el tratamiento del rechazo agudo del injerto.

## Efectos adversos

Puede ocasionar mielodepresión (neutropenia y con menor frecuencia trombopenia) y, a veces, anemia megaloblástica, que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico.

Algunos pacientes presentan toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, que mejora rápidamente tras la reducción o suspensión del fármaco. El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar neoplasias. El alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa), interfiere en la metabolización de la azatioprina pudiendo incrementar sus efectos secundarios.

## INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA A (NEORAL®) Y TACROLIMUS (PROGRAF®, ADVAGRAF®) CICLOSPORINA A Mecanismo de acción

La ciclosporina A se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La calcineurina participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico (ARN) para la síntesis de citocinas (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 y TNF- $\alpha$ ). Así, inhibe la proliferación de células T evitando la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

## Farmacocinética

La ciclosporina A se puede administrar por vía oral o intravenosa.

La solución clásica tenía escasa solubilidad en agua y requería la presencia de bilis para su absorción en el tubo digestivo. La formulación actual (Neoral®) en microemulsión facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, con lo que mejora la absorción, independientemente de la presencia de bilis y/o alimentos.

Los niveles sanguíneos más elevados se obtienen 3-4 horas después de la ingesta. El fármaco se distribuye rápidamente por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450 III-A. Los medicamentos que utilizan esta vía enzimática y que interfieren en su metabolización se muestran en la [Tabla 1](#).

## Indicaciones

La ciclosporina A se utiliza exclusivamente en inmunosupresión primaria en asociación con otros inmunodepresores. En pacientes con necrosis tubular aguda es aconsejable disminuir la dosis o incluso retrasar su introducción varios días, ya que podría prolongar el período de disfunción inicial del injerto.

Las dosis iniciales varían según el criterio de cada centro, el tipo de trasplante, las características de los pacientes y el protocolo adoptado. En general se administran entre 5 y 8 mg/kg/día por vía oral, repartidos en dos tomas. La primera dosis puede administrarse 2-4 horas antes del trasplante por vía oral, o bien en el periodo peroperatorio por vía intravenosa cuando la situación clínica del paciente no admite la vía enteral. La dosis intravenosa suele ser una tercera parte de la que correspondería por vía oral y recomienda emplear perfusión continua.

Es necesario monitorizar los niveles sanguíneos para lograr una correcta dosis inmunosupresora. Los niveles valle o predosis deben determinarse en sangre total con un anticuerpo monoclonal específico. La frecuencia de monitorización recomendada es de cada 24-48 horas en la etapa de inducción. Las concentraciones a las 2 horas se correlacionan bien con el área bajo la curva, por lo que la monitorización en este periodo pueda ser útil para establecer la mejor dosis inmunosupresora. En general, los niveles valle de ciclosporinemia recomendados varían según el tiempo de evolución desde el trasplante. Un ejemplo orientativo se muestra en la [\(Tabla 2\)](#).

## Efectos adversos

La nefrotoxicidad aguda se asocia con niveles de ciclosporinemia elevados y es frecuente durante las primeras semanas del trasplante. Se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular. Se manifiesta por oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada, y revierte al disminuir la dosis. La nefrotoxicidad crónica es más importante y se debe a la exposición continuada de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal. A nivel histológico se han descrito diversas lesiones, como arteriopatía, fibrosis intersticial en bandas, atrofia tubular, y en casos graves microangiopatía trombótica, que clínicamente se manifiesta como un síndrome hemolítico urémico. Por esta eventual complicación debe evitarse el tratamiento con ciclosporina A en pacientes con antecedentes de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombótica trombocitopénica como enfermedad renal de base, por el elevado riesgo de recidiva post-trasplante (v. caps. 45 y 47).

Otros efectos adversos frecuentes se describen en la [\(Tabla 3\)](#). Entre las neoplasias malignas, las más frecuentes son las cutáneas, aunque la enfermedad linfoproliferativa (asociada a la infección por virus de Epstein-Barr) y el sarcoma de Kaposi (asociado a la infección por herpesvirus 8) se observan con mayor frecuencia que en la población general.

## TACROLIMUS Mecanismo de acción

El tacrolimus es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, e inhibir así la transcripción de diferentes genes (IL-2 y otros). Inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5.

A diferencia de la ciclosporina A, tacrolimus no interacciona con el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) tipo 2, de acción antiproliferativa e inmunosupresora, lo que le otorgaría una mayor eficacia en la prevención del rechazo crónico del injerto. También impide parcialmente la degradación de los glucocorticoides, al unirse al complejo formado por el receptor hormonal y una FKBP.

## Farmacocinética

El tacrolimus se absorbe en el tracto digestivo alto, independientemente del flujo biliar. La concentración máxima se alcanza en 1,5 -2 horas. Los alimentos interfieren con la absorción, por lo cual debe tomarse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2-3 horas después de las comidas. Existe una buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle predosis, por lo que la determinación de éstos parece un buen método para monitorizar las concentraciones del fármaco.

Se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático citocromo P450 IIIA, y se elimina por la bilis. De forma similar a lo que ocurre con la ciclosporina A, numerosos fármacos interfieren en su metabolización hepática a través de la inhibición o inducción enzimática del citocromo P450 IIIA ([Tabla 1](#)).

Existen dos formulaciones: la clásica, que requiere su administración cada 12 horas por su liberación inmediata (v.g. Prograf®), y otra que se administra una vez al día por su liberación prolongada (v.g. Advagraf® o Envarsus®). Cuando se emplee Advagraf la dosis total diaria es la misma que con Prograf®, aunque algunos pacientes podrían requerir una dosis inicial mayor de Advagraf® si se plantea obtener los mismos niveles objetivo que con Prograf®. En el caso de utilizar Envarsus® se requiere solamente un 70% de la dosis utilizada con otras formulaciones (Prograf®/Advagraf®).

## Indicaciones

El tacrolimus se utiliza para prevenir el rechazo agudo del injerto. Se administra en asociación con esteroides y derivados del ácido micofenólico o inhibidores de mTOR. La dosis inicial recomendada es de 0,1-0,2 mg/Kg. En días sucesivos, la dosis deberá ajustarse en función de las concentraciones sanguíneas. Actualmente se recomienda mantener niveles sanguíneos predosis entre 8 y 12 ng/ml en el periodo de inducción, y posteriormente 4 y 8 ng/ml. Si se utilizan anticuerpos de inducción, puede mantenerse niveles entre 4 y 8 ng/ml desde el principio.

## Efectos adversos

Los efectos adversos con mayor significado clínico son:

- \* Nefrotoxicidad: similar a la que produce la ciclosporina A.
- \* Intolerancia hidrocarbonada: la incidencia de hiperglicemia y de diabetes mellitus es más elevada que en los pacientes tratados con ciclosporina A (v. cap. 46.2).
- \* Alteraciones neurológicas: temblor, cefalea, mareo, o cuadros neurológicos más severos (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis, etc.).
- \* Mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones y neoplasias

## **INHIBIDORES DE MTOR: SIROLIMUS (RAPAMUNE®) Y EVEROLIMUS (CERTICAN®) Mecanismo de acción**

Los inhibidores de mTOR son macrólidos que actúan en una etapa de proliferación celular más tardía, inhibiendo las señales específicas para las citocinas. Para actuar, los inhibidores de mTOR precisan formar un complejo con una inmunofilina. Al igual que tacrolimus, se unen a FKBP-12, pero a diferencia de éste, no inhiben la calcineurina. El everolimus es un derivado del sirolimus con una semivida de eliminación más corta y mayor biodisponibilidad oral.

Los inhibidores de mTOR presentan, además de su efecto inmunodepresor, propiedades antivirales, bien demostradas en pacientes trasplantados en cuanto a la prevención y/o tratamiento de infecciones por citomegalovirus o virus BK.

### **Indicaciones**

En inmunosupresión primaria, asociado a CsA, tienen un efecto inmunosupresor sinérgico y la incidencia de rechazo agudo varía entre 10-20%. Aunque compiten con el tacrolimus por la misma ciclofilina, la asociación tacrolimus-inhibidor de mTOR es al menos tan eficaz como la asociación tacrolimus-micofenólico.

En pacientes que van a ser sometidos a reducción/retirada de inhibidor de la calcineurina, la introducción de un inhibidor de mTOR se ha demostrado eficaz cuando la función renal previa a la conversión está suficientemente preservada (filtrado glomerular estimado por encima de 40-50 ml/min) y proteinuria por debajo de 500 mg/24 horas.

### **Efectos adversos**

Los inhibidores de mTOR no son nefrotóxicos, pero si se administran en combinación con un inhibidor de la calcineurina pueden potenciar la nefrotoxicidad de éstos. Por otra parte, se ha descrito proteinuria relevante, especialmente tras su introducción tardía en injertos con función deteriorada.

Los efectos secundarios más frecuentes son: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, mielotoxicidad, retraso en la curación de la herida quirúrgica y edemas. Los efectos adversos se previenen y se corrigen eficazmente con un cuidadoso ajuste de los niveles sanguíneos. En pacientes muy obesos se recomienda retrasar su introducción para evitar complicaciones quirúrgicas

La neumonía organizativa es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente grave, que debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de las complicaciones pulmonares en pacientes que reciben inhibidores de mTOR.

## **DERIVADOS DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO: MOFETIL MICOFENOLATO (CELLCEPT®) O ÁCIDO MICOFENÓLICO CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO (MYFORTIC®) Mecanismo de acción**

EL ácido micofenólico (AMF) inhibe selectivamente la síntesis de novo de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Mofetil micofenolato es el éster 2-morfolinoetílico del AMF y por su parte el ácido micofenólico con recubrimiento entérico es una sal sódica.

### **Farmacocinética**

Tras su administración oral el mofetil micofenolato se absorbe rápida y completamente y se hidroliza a AMF a su paso por el ambiente ácido del estómago. Por el contrario, el ácido micofenólico con recubrimiento entérico sobrepasa el estómago e inicia su liberación y disolución en el intestino delgado. En plasma, el ácido micofenólico se une a proteínas. A su paso por el hígado se metaboliza a glucuronato de AMF, que es un metabolito inactivo y se excreta por la bilis para posteriormente ser desglucuronizado por la acción de las bacterias intestinales y de nuevo es reabsorbido, dando lugar al ciclo entero-hepático. El 90% del ácido micofenólico se elimina por orina, preferentemente por excreción tubular.

## Indicaciones

Suele emplearse con ciclosporina A o tacrolimus para prevenir el rechazo agudo del injerto.

La dosis habitual de mofetil micofenolato es de 500-1.000 mg/12h y la de ácido micofenólico con recubrimiento entérico de 360-720 mg/12h. Debe ingerirse con el estómago vacío, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. No es preciso disminuir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en los niños.

## Efectos adversos

Los más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas diarias, o bien disminuyéndola. Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia o trombocitopenia) que no suelen ser graves y un riesgo incrementado de infecciones víricas, sobre todo por citomegalovirus. Presenta efectos teratogénicos en el feto por lo que está contraindicado su uso durante el embarazo. También existe riesgo de malformaciones congénitas cuando es el varón quien recibe el tratamiento.

## OTROS INMUNOSUPRESORES XENOBIÓTICOS Bortezomib (Velcade®)

Fármaco aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple, su mecanismo de acción se basa en la inhibición del proteosoma, de preferencia en las células plasmáticas, por lo cual se ha utilizado en tratamientos de rescate del rechazo mediado por anticuerpos refractario al tratamiento convencional.

## Leflunomida (Arava®).

Es un inmunosupresor que disminuye la proliferación de linfocitos mediante la inhibición de la síntesis de pirimidina. Su uso está aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriática. Tiene propiedades antivirales además de las inmunosupresoras, lo que hace que sea un fármaco de utilidad en el tratamiento de la infección por BKV en pacientes trasplantados.

## AGENTES BIOLÓGICOS

Son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria o de otras células. Se distinguen dos tipos, las globulinas antilinfocitarias policlonales o anticuerpos policlonales, que reaccionan de manera simultánea con diversas proteínas de la membrana del linfocito, y los anticuerpos monoclonales, dirigidos contra dianas específicas de la propia membrana linfocitaria o contra otras dianas terapéuticas. Se emplean como pauta de inducción en la prevención del rechazo del injerto o bien en el tratamiento del rechazo agudo grave, incluidos los resistentes a corticosteroides o recidivantes.

## Anticuerpos policlonales

Se obtienen tras inmunización del caballo o, más comúnmente, el conejo con células tímicas o linfoblastos. A partir del suero se consigue un preparado rico en inmunoglobulinas IgG purificado para eliminar anticuerpos con reacción cruzada frente a plaquetas, neutrófilos o hematíes. Todo el proceso conlleva la falta de homogeneidad en la concentración de inmunoglobulinas y, por tanto, de la potencia de los distintos tipos de preparados e incluso de los lotes de un mismo producto.

## Indicaciones

Los anticuerpos policlonales están indicados en:

\* Prevención del rechazo agudo (tratamiento de inducción) en pacientes considerados de alto riesgo inmunológico, por ejemplo con elevada sensibilización HLA frente al panel y trasplantes (v. cap. 39), o que reciben órganos de donantes límites y de edad avanzada, con alto riesgo de presentar función retardada del injerto. Se emplean en combinación con esteroides, micofenolato y anticalcineurínicos o, con menor frecuencia, inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus o everolimus). Permiten administrar dosis iniciales reducidas de los anticalcineurínicos o demorar su introducción (terapia secuencial).

\* Tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III de Banff o que no responde a los bolos de esteroides.

Entre las globulinas policlonales disponibles, las obtenidas por sensibilización del conejo, Timoglobulina® y Grafalon®, han mostrado mayor eficacia que las obtenidas del caballo, ATGAM®, Linfoglobulina®, y son las utilizadas habitualmente. Las dosis varían entre 1,5 y 5 mg/kg/día y para su ajuste se aconseja cuantificar el número de células T absolutas, recomendándose evitar niveles inferiores a 50 células/ul. Cuando se administran a pacientes con alto riesgo inmunológico (hiperinmunizados o trasplantados), suelen requerirse entre 7 y 10 dosis. La administración de un único bolo de 9 mg/kg de Grafalon® o de un número reducido de dosis (dos o tres) de 1,5 mg/kg de Timoglobulina® en el trasplante de riñones de donantes límite reduce la incidencia de episodios de rechazo, aunque no está demostrado beneficio a medio y largo plazo sobre la supervivencia. Estos fármacos facilitan las estrategias dirigidas a la retirada rápida de esteroides y podrían ser imprescindibles en los protocolos de inmunosupresión sin esteroides.

## Efectos adversos

El carácter heterólogo de las globulinas antilinfocitarias puede inducir anticuerpos neutralizantes, que pueden desencadenar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero, así como limitar su eficacia inmunosupresora. La reacción de dichas globulinas con algunos antígenos linfocitarios puede desencadenar activación de estas células con liberación de citocinas, que puede cursar con escalofríos, fiebre y síntomas sistémicos, fundamentalmente con las primeras dosis. Para la prevención de estas reacciones precoces se administran esteroides, antihistamínicos y antitérmicos por vía intravenosa, y la infusión de los anticuerpos policlonales se efectuará a través de un catéter venoso central en no menos de 6 horas. Los efectos secundarios a medio y largo plazo se relacionan con su efecto inmunosupresor. Los anticuerpos policlonales pueden incrementar el riesgo de infecciones (por virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr), y los pacientes pueden beneficiarse de estrategias profilácticas antivíricas. Otras infecciones oportunistas pueden ser debidas a *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, etc., y se relacionan con la inmunosupresión acumulada por el paciente y no solamente con la administración de anticuerpos policlonales. El tratamiento con globulinas antilinfocitarias, así como una serología negativa para el virus de Epstein-Barr del receptor, se relacionan con el riesgo de desarrollar

procesos linfoproliferativos en la población trasplantada renal.

## ANTICUERPOS MONOCLONALES Y PROTEÍNAS DE FUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales son producto de la hibridación de esplenocitos de ratones inmunizados con un antígeno determinado (p. ej., células T humanas) con células de estirpe mielomatosa, de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar de forma ilimitada un clon de células productoras de un anticuerpo específico. El mantenimiento y la expansión de clones celulares proporciona una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales. Su ventaja frente a los policlonales es su pureza y homogeneidad. Dado el origen murino de los anticuerpos monoclonales, éstos pueden ser reconocidos como proteínas heterólogas por el paciente, lo que le induce al desarrollo de anticuerpos antimurinos neutralizantes. Estos anticuerpos pueden reducir la eficacia de tratamientos prolongados o hipotecar sucesivos ciclos de tratamiento. Para obviar estos problemas, la ingeniería genética ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, en los que una porción creciente de la fracción variable del anticuerpo es de origen humano, con lo que se evita la formación de anticuerpos antimurinos.

### Muromonab-CD3 (OKT3)

Fue el primer anticuerpo monoclonal (frente a células CD3) utilizado con éxito. Su perfil de efectos adversos hace que se utilice poco en la actualidad.

### Basiliximab (Simulect®)

Este anticuerpo quimérico de origen murino está formado por IgG1 $\gamma$  dirigida contra la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes y es bien tolerado. Previene la expansión clonal del linfocito T, y es menos eficaz en la prevención de dicha respuesta en las células memoria. En consecuencia, su uso estaría indicado en pacientes con riesgo inmunológico estándar o bajo, sin sensibilización HLA o con baja tasa de anticuerpos. Se administran dos dosis de 20 mg por vía intravenosa los días 0 y 4 después del trasplante, lo que permite saturar el receptor de la IL-2 durante 30-45 días. Aunque su potencia de prevención de rechazo agudo es menor que la obtenida con anticuerpos policlonales, se asocian a menos efectos secundarios y similar supervivencia de injerto o paciente.

### Rituximab (Mabthera®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 del linfocito B, que inhibe la proliferación celular e induce apoptosis. Aprobado para el tratamiento de los linfomas de células B, se ha utilizado en la preparación del trasplante renal en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento del rechazo agudo humoral. El tratamiento incluye la administración de una sola dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, que provoca una depleción de linfocitos B que se mantiene durante semanas o meses. Puede administrarse en vena periférica y, aunque infrecuente, puede provocar reacciones anafilácticas, lo que aconseja su administración bajo una estrecha monitorización.

### Alemtuzumab (Campath-1H)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno CD52 presente en los linfocitos T y B, en las células agresoras naturales y, en menor medida, en monocitos y macrófagos, indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Actualmente la FDA norteamericana ha retirado su aprobación, pero no obstante, por su intensa y prolongada acción linfoletal frente a linfocitos B y T, su



facilidad de administración y su bajo coste, mantienen el interés de este fármaco para trasplante. Los efectos secundarios incluyen reacciones de primera dosis, menos graves que las debidas a OKT3, así como anemia, leucopenia y pancitopenia.

## Belatacept (Nulojix®)

Es una proteína recombinante producto de la fusión entre el dominio extracelular de CTLA-4 humano y un fragmento modificado del dominio Fc de IgG1 humano. La diana terapéutica de revén ept es el bloqueo del enlace CD28:CD80/CD86, señal de coestimulación requerida para la activación de células T.

Está indicado como profilaxis del rechazo agudo en trasplante renal y se utiliza en combinación con ácido micofenólico y corticosteroides e inducción con basiliximab, sin inhibidores de calcineurina. Se administra por vía intravenosa, en dosis iniciales de 10 mg/kg los días 1 y 5, semanas 2 y 4 y meses 2 y 3 post-trasplante, para continuar con 5mg/kg cada mes. A pesar de una más alta tasa de rechazo agudo, los pacientes tratados con belatacept, en comparación con ciclosporina A, presentan una mejor función renal, menor tasa de anticuerpos antilinfocitarios y mejor sobrevida del injerto a largo plazo.

Está contraindicado en receptores con serología negativa pretrasplante al virus de Epstein-Barr por el riesgo incrementado de presentar enfermedad linfoproliferativa.

## Eculizumab (Soliris®)

Anticuerpo IgG2/4 monoclonal humanizado dirigido contra la fracción C5 terminal del sistema del complemento. Está aprobado su uso clínico para hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). En trasplante renal se viene usando para la prevención y/o tratamiento de SHUa post-trasplante. Fuera de ficha técnica se viene explorando su utilidad en la prevención y/o tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos y también para microangiopatía trombótica de diferentes etiologías. Los pacientes que van a recibir eculizumab deben estar previamente vacunados frente a Neisseria meningitidis.

## PROTOS COLOS CLÍNICOS DE INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo primario de la inmunosupresión es evitar el rechazo agudo en las primeras etapas del trasplante y la aparición de la nefropatía crónica del injerto posteriormente. Para establecer el mejor tratamiento inmunosupresor se deben de tener en cuenta:

- \* Características de los receptores: edad, diabetes, retrasplantes, hiperinmunizados, compatibilidad HLA, infecciones previas por virus hepatototrofos y otros.
- \* Características de los donantes: vivo/cadáver, asistolia o edad avanzada.
- \* Evolución clínica inicial: necrosis tubular aguda, rechazo agudo.
- \* Evolución a largo plazo.
- \* Coste del tratamiento.

## Protocolos de inmunosupresión primaria

Tienen como objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo. Clásicamente se basan en el empleo de un

anticalcineurínico (ciclosporina A o tacrolimus) asociado a un fármaco antiproliferativo (derivado de ácido micofenólico o inhibidor de mTOR) y esteroides. Actualmente no hay consenso sobre la inmunosupresión ideal, pero se recomiendan las siguientes estrategias [\(Tabla 4\)](#).

## Pacientes con alto riesgo inmunológico

(hiperinmunizados y trasplantes con pérdida del primer injerto por rechazo agudo en el primer año)

Se aconseja iniciar la terapia con dosis elevadas de metilprednisolona (250- 500 mg intraoperatoria) e inducción simultánea con anticuerpos policlonales (Timoglobulina®, 1-1.5 mg/kg/día, o ATG-Fresenius®, 2-3 mg/kg, durante 7-10 días). En casos de menor riesgo, puede aconsejarse realizar esta inducción con el anticuerpo monoclonal basiliximab (Simulect®, 20 mg los días 0 y 4 postrasplante). Si se utilizan anticuerpos policlonales, debe administrarse simultáneamente:

\* Prednisona oral, 0,5-1 mg/kg/día, con reducción posterior de la dosis según la política de cada centro. En general, se alcanza una dosis de 10 mg/día al tercer mes y 5-10 mg/día al año postrasplante.

\* Tacrolimus, 0,1-0,2 mg/kg/día para mantener niveles de 8-12 ng/ml el primer mes (posteriormente 4-8 ng/ml). En caso de utilizar Envarsus? se debe emplear el 70% de la dosis empleada con la formulación de Pro?graf o Advagraf?

\* Mofetil Micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (2 g/día o 1,44 g/día, respectivamente). Si se administran anticuerpos policlonales es prudente comenzar con micofenolato/ácido micofenólico al finalizar el tratamiento de los anticuerpos; si se emplea Simulect®, el micofenolato/ácido micofenólico se administrará simultáneamente

Dado el elevado riesgo de rechazo, esta estrategia puede ser aplicable al trasplante renopancreático (v. cap. 49). En algunos pacientes con riesgo de sufrir procesos infecciosos puede emplearse la terapia secuencial (anticuerpos policlonales o monoclonales más prednisona y posteriormente un anticalcineurínico y micofenolato). Asimismo, en pacientes con infección por virus de la hepatitis C o B hay que modular esta inmunosupresión y pudiera ser recomendable la inducción con Simulect® y posteriormente terapia doble con prednisona y ciclosporina A o tacrolimus en dosis más bajas.

## Pacientes con bajo riesgo inmunológico

Dentro de este grupo podemos distinguir dos subgrupos: los receptores de un riñón procedente de donante con criterios ampliados (protocolo de «protección renal») y receptores de un riñón estándar.

**Receptores de un riñón procedente de donante con criterios ampliados o de un donante en asistolia** (protocolo de «protección renal»): tratamiento cuádruple de inducción secuencial

\* Esteroides: con pauta similar a la del apartado anterior

\* Anticuerpos policlonales (Timoglobulina®): 1-1,5 mg/kg/día durante 2-7 días o basiliximab (dos dosis). En caso de utilizar pauta completa de Timoglobulina®, pueden evitarse los esteroides tras esta etapa de inducción de 7 días.

\* Neoral® (5-8 mg/kg/día) o Prograf® o Advagraf® (0,1-0,2 mg/kg/día) o Envarsus? (utilizando el 70% de la dosis de los anteriores). Los niveles de tacrolimus pueden ser, en este caso, de 5-7 ng/ml en el primer trimestre y 4-7 ng/ml posteriormente. La introducción de

estos fármacos puede diferirse hasta que se alcance una función renal mínima (p. ej., creatinina sérica < 3 mg/dl), y en todo caso hasta 48 horas antes de concluir la pauta de anticuerpos policlonales

\* Mofetil micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (2 o 1,44 g/día, respectivamente) o bien sirolimus (2 mg/día) o everolimus (1.5 mg/día), manteniendo niveles valle de 3-8 ng/ml.

## Receptores de un riñón procedente de donante estándar

Puede utilizarse la pauta cuádruple anterior, pero también es aconsejable la terapia triple sin anticuerpos de inducción:

\* Esteroides: tras la dosis habitual intraoperatoria de metilprednisolona, se utiliza prednisona en dosis inicial de 0,5-1 mg/día y reducción posterior, hasta alcanzar una dosis de 5-10 mg/día en el tercer mes (esta reducción debe ser más intensa en los pacientes diabéticos).

\* Ciclosporina A (Neoral®: (5-8 mg/kg/día) o tacrolimus de liberación rápida (Prograf®) o de liberación prolongada (Advagraf®, 0,1-0,2 mg/kg/día ó Envarsus?, utilizando el 70% de la dosis). Ya se han comentado los niveles valle de ciclosporina A o tacrolimus, y se tiende a minimizar la dosis de estos fármacos (en el caso de tacrolimus, 8-12 ng/ml durante el primer trimestre y 4-8 ng/ml posteriormente).

\* Mofetil micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (2 o 1,44 g/día, respectivamente) o bien sirolimus (2 mg/día) o everolimus (1.5 mg/día), manteniendo niveles valle de 3-8 ng/ml.

## Otras recomendaciones

\* En niños y pacientes de raza negra debe emplearse terapia de inducción con anticuerpos policlonales o monoclonales, dada la alta tasa de rechazos.

\* Cuando se observe nefrotoxicidad por anticalcineurínicos puede ser beneficioso el empleo de prednisona, mofetil micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico y un inhibidor de mTOR en sustitución de la ciclosporina A o el tacrolimus.

\* En la pauta cuádruple con anticuerpos policlonales pueden suspenderse los esteroides tras los 5-7 días de Timoglobulina®; en el resto de las pautas, pueden suspenderse los esteroides tras 3-6 meses en pacientes seleccionados por su bajo riesgo inmunológico (función renal adecuada, ausencia de rechazo y proteinuria) o por su alto riesgo metabólico (diabéticos, con arteriosclerosis, etc).

## Tratamiento del rechazo agudo

El rechazo agudo debe tratarse siempre de acuerdo con la severidad histológica siguiendo la clasificación de Banff.

\* El rechazo celular agudo de grado leve-moderado (Banff 1A-1B) se trata con dosis altas de corticoides, en forma de pulsos de 250-1000 mg/día, durante 3-5 días. Se recomienda no sobrepasar una dosis total de 3 gr. Los corticoides utilizados habitualmente son la prednisolona y la metil-prednisolona. Posteriormente se continúa con la dosis de prednisona previa al episodio, o bien se administran 1-1,5 mg/kg/día y se disminuye de forma progresiva el tratamiento.

\* El rechazo celular agudo severo (Banff 2A, 2B, 3) se tratará con bolos de metil-prednisolona y anticuerpos policlonales (7 días)

\* Cuando aparece un rechazo agudo recurrente o resistente al tratamiento con corticosteroides, deben administrarse anticuerpos

policlonales. En pacientes tratados con ciclosporina A puede utilizarse como rescate la conversión a tacrolimus más la administración de anticuerpos policlonales

\* El rechazo agudo mediado por anticuerpos se tratará con bolos de metil-prednisolona, recambios plasmáticos e inmunoglobulinas, pudiéndose asociar también rituximab.

## Inmunosupresión de mantenimiento

No hay consenso sobre la mejor pauta terapéutica que seguir, y la conducta más adecuada se basa en la individualización del tratamiento. La inmunosupresión de mantenimiento ideal será aquella que evite el desarrollo de fibrosis del injerto y rechazo crónico sin comprometer la vida del paciente. Para conseguir este objetivo existen diversas estrategias:

\* Dosis bajas de anticalcineúricos, prednisona y micofenolato o inhibidores de mTOR

\* Sustitución del anticalcineúrico por un inhibidor de mTOR asociado a prednisona y micofenolato

\* La retirada completa de esteroides es deseable en pacientes de bajo riesgo inmunológico o factores de riesgo cardiovascular y receptores pediátricos, aunque sigue siendo un tema de debate cual debe ser la mejor estrategia para su retirada o el potencial beneficio de mantener dosis bajas de forma indefinida

## Tablas

**Tabla 1.**

Disminuyen los niveles	Incrementan los niveles	Potencian la nefrotoxicidad
<ul style="list-style-type: none"><li>• Carbamazepina</li><li>• Cotrimoxazol*</li><li>• Fenobarbital</li><li>• Fenitoína</li><li>• Isoniazida</li><li>• Metoprolol</li><li>• Rapamicina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bromocriptina</li><li>• Cimetidina</li><li>• Danazol</li><li>• Diltiazem</li><li>• Eritromicina</li><li>• Fluconazol</li><li>• Itraconazol</li><li>• Ketoconazol</li><li>• Nicardipina</li><li>• Tobramicina</li><li>• Vancomicina</li><li>• Verapamilo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Amfotericina B</li><li>• Gentamicina</li><li>• Melfalán</li><li>• Cotrimoxazol</li><li>• Vancomicina</li></ul>

*\*En administración intravenosa.*

Fármacos que interfieren en el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina o potencian su nefrotoxicidad.

**Tabla 2.**

Intervalo desde el trasplante	Nivel valle (ng/ml)	Nivel a las 2 horas (ng/ml)
1. <sup>a</sup> y 2. <sup>a</sup> semana	250-300	800-1.200
3. <sup>a</sup> y 4. <sup>a</sup> semanas	200-250	600-800
2-6 meses	150-250	450-700
6-12 meses	100-200	300-600

Niveles valle de ciclosporina A (monoclonal específica en sangre total) recomendados según el tiempo de evolución del paciente

**Tabla 3.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrototoxicidad <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicidad aguda</li> <li>- Toxicidad crónica</li> <li>- Síndrome hemolítico urémico/microangiopatía trombótica</li> </ul> </li> <li>• Hepatotoxicidad aguda</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• Hipertricosis</li> <li>• Facies brutalizada</li> <li>• Hiperplasia gingival</li> <li>• Neurológicos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Temblor</li> <li>- Cefalea</li> <li>- Disestesia</li> <li>- Convulsiones</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos musculoesqueléticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artralgias</li> <li>- Distrofia refleja</li> </ul> </li> <li>• Efectos metabólicos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolerancia a la glucosa</li> <li>- Hipercolesterolemia</li> <li>- Hiperuricemia y gota</li> <li>- Hipomagnesemia</li> <li>- Hiperpotasemia</li> </ul> </li> <li>• Tumores malignos</li> </ul>
---	---

Efectos adversos de la Ciclosporina A

**Tabla 4.**

		INICIO	0-3 meses	4-12 meses	posteriormente
Bajo riesgo inmunológico	Tacrolimus (ng/ml)	0,10 – 0,15 mg/kg (D0)	8 – 12 ng/ml	5 – 10 ng/ml	4 – 8 ng/ml
	MMF*	2 gr (D0)	1 gr / 12hr	0,5 gr / 12hr	0,5 gr / 12hr
(Tacrolimus – MPA)	Metil-prednisolona / Prednisona	250-500 mg (D0) 125 mg (D1)	10 mg	5 mg	5 mg / STOP
Bajo riesgo inmunológico	Tacrolimus (ng/ml)	0,10 – 0,15 mg/kg (D0)	5 – 10	4 – 8	03-jun
	Everolimus	1,5 mg / 12 hr (D1)	3 – 8 ng/ml	3 – 8 ng/ml	3 – 8 ng/ml
(Tacrolimus – imTOR)	Metil-prednisolona / Prednisona	250-500 mg (D0) 125 mg (D1)	10 mg	5 mg	5 mg / STOP
Donantes con criterios expandidos o cuando se quiera minimizar más precozmente tacrolimus	Añadir inducción con basiliximab 20 mg (D0 y D4) o bien dosis muy reducida de Timoglobulina (1-2 dosis de 1 mg/kg)				
Alto riesgo inmunológico	Añadir inducción con Timoglobulina (1,5 mg/kg/día durante 7 días)				

D0: día del trasplante. \*MMF o Myfortic (dosis equivalente 1000 mg MMF = 720 mg de Myfortic)

Esquema del manejo de la inmunosupresión basada en tacrolimus

Referencias Bibliográficas

1. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. Am J Transplant 2009;9(8):1876-85. [\[Pubmed\]](#)
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9 Suppl

3:S1-155. [\[Pubmed\]](#)

3. Malat G, Culkin C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Med Clin North Am.* 2016 May;100(3):505-18. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.003. Review. [\[Pubmed\]](#)
4. Bamoulid J, Staeck O, Crépin T, Halleck F, Saas P, Brakemeier S, Ducloux D, Budde K. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct 25. pii: gfw368. [Epub ahead of print] Review. [\[Pubmed\]](#)
5. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22;(8):CD005632. doi: 10.1002/14651858.CD005632.pub3. Review. [\[Pubmed\]](#)
6. Axelrod DA, Naik AS, Schnitzler MA, Segev DL, Dharnidharka VR, Brennan DC, Bae S, Chen J, Massie A, Lentine KL. National Variation in Use of Immunosuppression for Kidney Transplantation: A Call for Evidence-Based Regimen Selection. *Am J Transplant.* 2016 Aug;16(8):2453-62. doi: 10.1111/ajt.13758. [\[Pubmed\]](#)
7. Malvezzi P, Jouve T, Rostaing L. Costimulation Blockade in Kidney Transplantation: An Update. *Transplantation* 2016;100(11):2315-2323. [\[Pubmed\]](#)
8. Caillard S, Moulin B, Buron F, Mariat C, Audard V, Grimbert P, Marquet P. Advagraf(®) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int.* 2016 Aug;29(8):860-9. doi: 10.1111/tri.12674. Review. [\[Pubmed\]](#)
9. Bunnapradist S, Rostaing L, Alloway RR, West-Thielke P, Denny J, Mulgaonkar S, Budde K. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl Int.* 2016 May;29(5):603-11. doi: 10.1111/tri.12770. [\[Pubmed\]](#)
10. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT Jr, Budde K; Envarsus Study Group. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr;67(4):648-59. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.024. [\[Pubmed\]](#)
11. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B, Uhl S, Tuteja S, Kaczmarek JL, French B, Umscheid CA. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016 Jul;16(7):2117-38. doi: 10.1111/ajt.13710. [\[Pubmed\]](#)
12. Pascual J, Diekmann F, Fernández-Rivera C, Gómez-Marqués G, Gutiérrez-Dalmau A, Pérez-Sáez MJ, Sancho-Calabuig A, Oppenheimer F. Recomendaciones para el uso de everolimus en trasplante renal de novo: falsas creencias, mitos y realidades. *Nefrologia.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.007> [\[Pubmed\]](#)

13.

Pascual J, Royuela A, Fernández AM, Herrero I, Delgado JF, Solé A, Guirado L, Serrano T, de la Torre-Cisneros J, Moreno A, Cordero E, Gallego R, Lumbreras C, Aguado JM; Spanish Society of Transplantation Virological and Immune Response Investigation Study Group. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016 Dec;18(6):819-831. doi: 10.1111/tid.12601. Review. [[Pubmed](#)]