

Inmunosupresión del receptor de donante vivo

Julio Pascual Santos¹, Domingo Hernández Marrero²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2010;30(Supl. 2):80-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10694

RESUMEN

El trasplante renal de donante vivo permite una individualización de la inmunosupresión en función de criterios clínicos e inmunológicos.

El trasplante renal de donante vivo permite la administración de agentes inmunosupresores días antes del trasplante y prevenir así mejor el rechazo agudo. En los receptores HLA idénticos relacionados a su donante, se recomienda iniciar la pauta con tacrolimus y un derivado de ácido micofenólico y valorar la suspensión de tacrolimus a partir del sexto mes.

En todos los receptores que no son HLA-idénticos a su donante, se recomienda inducción con anticuerpos frente al receptor de interleuquina-2 (basiliximab), excepto en aquellos de alto riesgo inmunológico, en los que se recomienda timoglobulina.

La utilización de un riñón procedente de un donante con criterios expandidos requiere reducir la dosis habitual de tacrolimus para optimizar la función renal.

En general, y dependiendo del riesgo inmunológico, se recomienda la suspensión de los esteroides a partir del mes 3-6 postrasplante.

El trasplante renal de donante vivo ABO-incompatible es posible mediante la realización de inmunoadsorción específica, administración de gammaglobulinas, dosis única de rituximab e inmunosupresión convencional.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal con donante vivo (TRDV) es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Este beneficio descansa principalmente

Immunosuppression of the living-donor recipient

ABSTRACT

Living donor kidney transplantation allows immunosuppression individualization based on clinical and immunological criteria.

Living donor kidney transplantation allows administration of immunosuppressive drugs days before transplantation, for a better acute rejection prevention.

In recipients HLA-identical related to the donor, a tacrolimus-micophenolic acid regimen is recommended. Tacrolimus withdrawal after 6 months may be advisable.

In all non-HLA-identical recipients, basiliximab induction is recommended, with the exception of high immunological risk patients, in whom thymoglobulin is a better option.

The use of a kidney from an expanded criteria donor might imply a reduction in tacrolimus exposure since the very beginning, to optimize kidney graft function.

In general, and depending on immunological risk, steroid withdrawal after the first 3 to 6 months is recommended.

ABO-incompatible living donor kidney transplantation is feasible after specific immunoadsorption, gammaglobulins, a dose of rituximab and conventional immunosuppression.

en la exquisita selección del donante, la rigurosa búsqueda e identificación de la comorbilidad del receptor y la posibilidad de una inmunosupresión anticipada (2-3 días antes del TRDV) y/o acorde a las características biológicas de la pareja donante-receptor¹. Con todo, estos enfermos no están exentos de disfunciones inmunológicas precoces, aun en las mejores condiciones de partida, y están expuestos a los efectos de la disfunción crónica del injerto y la pérdida inexorable de la función renal a más largo plazo. Con estas premisas, estos pacientes deberían recibir una inmu-

Correspondencia: Julio Pascual Santos
Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.
julpascual@gmail.com

nosupresión individualizada con la intención de optimizar los resultados, pero no existen demasiadas evidencias contundentes de la mejor estrategia terapéutica a seguir. En esta revisión nos centraremos en proporcionar la información disponible, basada en las mejores evidencias y en la opinión de expertos, de la mejor inmunosupresión inicial y de mantenimiento en pacientes con TRDV a partir de las siguientes situaciones clínicas: 1) donante-receptor con HLA idénticos; 2) donante-receptor con HLA no idénticos; 3) donante de vivo con anomalías médicas aisladas (donante expandido); 4) receptor con alto riesgo inmunológico, y 5) donante-receptor ABO incompatible.

DONANTE-RECEPTOR CON HLA IDÉNTICOS

Gemelos univitelinos

Aunque muy poco frecuente en la práctica, constituye la situación ideal desde el punto de vista de la necesidad de inmunosupresión farmacológica, que es mínima. Las pautas en este contexto varían desde la ausencia total de inmunosupresión hasta pautas más convencionales, y minimización precoz. Cuando se revisa la experiencia clínica, este tipo de receptores recibe más inmunosupresión de la teóricamente necesaria².

Pauta recomendada:

1. Una dosis de esteroides perioperatoria (p. ej., 125 mg i.v.).
2. Continuar con esteroides solos durante una semana (0,25 mg/kg/día).
3. Micofenolato mofetil (MMF, 1 g cada 12 h) o micofenolato sódico (MFS, 720 mg cada 12 h), manteniéndolo 8-12 semanas, minimizándolo hasta suspenderlo posteriormente.

Relacionados, HLA-idénticos pero no gemelos univitelinos

Menos del 5% de los TRDV corresponden a este perfil^{3,4}.

Pauta recomendada:

1. Una dosis de esteroides perioperatoria (p. ej., 125 mg i.v.).
2. Continuar con esteroides solos durante una semana (0,25 mg/kg/día).
3. Dosis baja de tacrolimus (0,05 mg/kg/día, niveles 4-7 ng/ml) comenzando 3 días antes del TRDV y manteniéndolo 6 meses.

4. MMF (1 g cada 12 h) o MFS (720 mg cada 12 h).

A partir de entonces se puede suspender el tacrolimus y mantener sólo el tratamiento con MMF/MFS a más largo plazo para evitar la toxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina. La supresión de la producción de IL-10 y la ausencia de maduración de las células dendríticas en pacientes que sólo reciben el fármaco antiproliferativo (MMF/MFS) apoyan esta estrategia⁵.

Otra alternativa podría ser administrar dosis bajas de un inhibidor de mTOR (sirolimus o everolimus, desde el día 1-2 postrasplante, niveles de 3-8 ng/ml), en lugar de MMF/MFS, aunque existe menos experiencia al respecto.

En todos los casos, no es necesario administrar anticuerpos monoclonales (anti-CD25) o policlonales, salvo en caso de elevado riesgo inmunológico u otras situaciones clínicas desfavorables, como se comentará más adelante.

DONANTE-RECEPTOR CON HLA NO IDÉNTICOS

Aunque no haya idéntica compatibilidad HLA entre donante y receptor, algunos pacientes pueden compartir un haplotipo HLA (locus A, B y DR) en los casos de estar relacionados genéticamente con su donante (entre hermanos o entre padres e hijos). En esta circunstancia, una moderada inmunosupresión puede ser válida, salvo en situaciones de mayor riesgo inmunológico.

Pauta recomendada:

1. Inducción con basiliximab (Simulect®) a la dosis de 20 mg los días 0 y 4 del trasplante renal. Esta inducción se asocia a un descenso significativo de la incidencia de rechazo agudo^{6,7}, e incluso de supervivencia a corto plazo⁷.
2. Corticoides iniciales: 250 mg i.v. intraoperatorios y luego 0,25 mg/kg/día durante 2 semanas y reducción gradual posterior para valorar su suspensión a partir del tercer mes postrasplante.
3. Tacrolimus (0,1 mg/kg/día, niveles 4-7 ng/ml), comenzando 3-4 días antes del trasplante y manteniéndolo indefinidamente. En los primeros 3 meses, cerca del nivel de 7 ng/ml, para disminuirlo posteriormente.
4. MMF (2 g/día) o MFS (1,44 g/día) las primeras 2 a 4 semanas y posteriormente MMF 1 g/día o MFS 720 mg/día.

Alternativamente a basiliximab, la inducción podría realizarse con 3-5 días de anticuerpos policlonales (timoglobulina) a

dosis de 1-1,25 mg/kg/día, pauta asociada a una baja de tasa de rechazos agudos sin un incremento de los costes ni de complicaciones postrasplante⁸. Una actitud similar pudiera llevarse a cabo también cuando el donante presente anomalías médicas aisladas o criterios de donante vivo expandido (edad avanzada, hipertensión arterial, obesidad, albuminuria, síndrome metabólico, etc.), como veremos a continuación. La inducción con alemtuzumab se asocia a más pérdida precoz e injertos que la inducción con basiliximab⁹.

DONANTE VIVO CON ANOMALÍAS MÉDICAS AISLADAS (DONANTE VIVO CON CRITERIOS EXPANDIDOS)

Esta circunstancia se presenta cuando el donante presenta alguna alteración médica aislada que pueda complicar la evolución a largo plazo (edad avanzada, hipertensión arterial, obesidad, microhematuria, nefrolitiasis, síndrome metabólico o un filtrado glomerular reducido, pero compatible con un TRDV). Estudios observacionales y una revisión sistemática reciente de este tipo de donantes no han demostrado mayor riesgo de insuficiencia renal crónica para el donante y el receptor que en la población general^{10,11}.

De manera general, estos pacientes deberían recibir inducción con basiliximab o anticuerpos policlonales (timoglobulina), introducción tardía de tacrolimus o dosis bajas desde el inicio, un antiproliferativo a dosis plenas y eventualmente realizar una conversión de tacrolimus a un inhibidor de mTOR al tercer mes postrasplante cuando la situación clínica lo permita.

Pauta recomendada:

1. Esteroides perioperatorios 250 mg i.v. el día de la intervención y luego 0,25 mg/kg/día durante 2 semanas y reducción posterior hasta valorar suspensión el tercer mes postrasplante.
2. Inducción con basiliximab 20 mg los días 0 y 4 postrasplante o bien timoglobulina 3-5 dosis de 1-1,25 mg/kg/día comenzando el día del TRDV.
3. Tacrolimus, introducción tardía el cuarto-quinto día postrasplante a dosis de 0,05 mg/kg/día (niveles 4-7 ng/ml) cuando se use timoglobulina o esta misma dosis desde el inicio cuando se use basiliximab.
4. MMF 2 g/día o MFS 1.440 mg/día durante las primeras 2-4 semanas y posteriormente MMF 1 g/día o MFS 720 mg/día.
5. En casos seleccionados, podría recomendarse conversión al tercer mes de tacrolimus por sirolimus o everolimus

para mantener niveles de 5-8 ng/ml durante el primer año postrasplante y de 3-7 ng/ml posteriormente.

RECEPTOR CON ALTO RIESGO INMUNOLÓGICO

Esta situación se presenta en casos de pacientes con una alta tasa de anticuerpos preformados anti-HLA (PRA >50%) o presencia de anticuerpos donante-específicos, retrasplantes, pérdida de injerto previo por disfunción inmunológica en el primer año postrasplante y *crossmatch* históricos positivos¹². En estos enfermos debería administrarse una inmunosupresión similar a la de aquellos pacientes de riesgo inmunológico que reciben un trasplante renal con donante fallecido¹²⁻¹⁴.

Pauta recomendada:

1. Corticoides: 250-500 mg i.v. en el perioperatorio. Posteriormente, 0,25 mg/kg/día durante el primer mes, y reducción posterior hasta alcanzar la dosis de prednisona de 5-7,5 mg/día al sexto mes postrasplante. Eventualmente se podría valorar la retirada de esteroides, especialmente en aquellos que no hayan sufrido disfunción inmunológica.
2. Inducción con timoglobulina, cinco dosis de 1-1,25 mg/kg/día.
3. Tacrolimus. Dosis de 0,15 mg/kg/día desde 3 días antes del trasplante para mantener niveles de 8-12 ng/ml durante los primeros 6 meses y posteriormente, mientras la situación clínica lo permita, mantener niveles de 4-7 ng/ml.
4. MMF 2 g/día o MFS 1.440 mg/día con ajuste de dosis según tolerancia.

Un esquema alternativo pudiera ser:

1. Corticoides: 250-500 mg i.v. en el perioperatorio. Posteriormente, 0,25 mg/kg/día durante el primer mes, y reducción posterior hasta alcanzar la dosis de prednisona de 5-7,5 mg/día al sexto mes postrasplante.
2. Inducción con timoglobulina, cinco dosis de 1-1,25 mg/kg/día.
3. Tacrolimus. Dosis de 0,15 mg/kg/día desde 3 días antes del trasplante para mantener niveles de 8-12 ng/ml hasta la introducción de sirolimus o everolimus al cuarto día postrasplante. A partir de este momento se mantendrán niveles de tacrolimus de 4-7 ng/ml.
4. Sirolimus o everolimus desde el cuarto día postrasplante, niveles de 3-7 ng/ml.

En estos pacientes se debe evitar el empleo de donantes con anomalías médicas aisladas. Asimismo, ante la sospecha de disfunción inmunológica debería realizarse una biopsia del injerto y en función de los hallazgos histológicos valorar aumentar las dosis de mantenimiento de los inmunosupresores.

DONANTE-RECEPTOR ABO INCOMPATIBLE

En este caso, es de suma importancia determinar el riesgo inmunológico de la pareja donante-receptor, analizando el título de hemaglutininas, la sensibilización HLA (PRA tanto por citotoxicidad mediada por complemento como por citometría de flujo) y la prueba cruzada donante-específica (CD3 y CD20 por citometría de flujo).

Parece esencial la eliminación o al menos la disminución significativa de hemaglutininas¹⁵⁻¹⁸. La terapia ablativa de células B, esencial para algunos grupos (mejor con rituximab que con esplenectomía¹⁵⁻¹⁷, no lo es para otros¹⁸).

Pauta recomendada:

1. Corticoides: 250-500 mg i.v. en el perioperatorio. Posteriormente, 0,25 mg/kg/día durante el primer mes, y reducción posterior hasta alcanzar la dosis de prednisona de 5-7,5 mg/día al sexto mes postrasplante.
2. Tratamiento antilinfocitario de inducción según el riesgo inmunológico previo (retrasplante, sensibilización, etc.): basiliximab si el riesgo es normal o bajo, timoglobulina si el PRA >50%.
3. Rituximab, 375 mg/m² 8-10 días antes del trasplante, dosis única.
4. Inmunoadsorción con columnas de hidratos de carbono específicas (Glycosorb), dos volúmenes plasmáticos:
 - a) Cuatro o cinco sesiones pretrasplante (días -5, -4, -2, -1 si se hacen 4 y -7, -6, -5, -3, -1 si 5), si permiten alcanzar unos títulos de hemaglutininas adecuados (IgG <16).
 - b) Tres sesiones postrasplante (días +2, +4, +7); serán precisas más sesiones si se incrementa el título de hemaglutininas.
 - c) Gammaglobulina policlonal 250 mg/kg, dos dosis (los días -4 o -5 y -1) tras las respectivas sesiones de inmunoadsorción pretrasplante.
 - d) MMF 2 g/día o MFS 1.440 mg/día desde el día 8 pretrasplante y durante 3 meses, reduciendo posteriormente según tolerancia.

5. Tacrolimus. Dosis de 0,15 mg/kg/día desde 3 días antes del trasplante para mantener niveles de 8-12 ng/ml durante los primeros 6 meses y posteriormente, mientras la situación clínica lo permita, mantener niveles de 4-7 ng/ml.

El tratamiento del rechazo agudo, además de esteroides y (si Banff grado II-III), timoglobulina, debe hacerse con sesiones de inmunoadsorción según título de hemaglutininas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, et al. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 2007;7:2333-43.
2. Kassaris N, Mukherjee D, Chandak P, Mamode N. Renal transplantation in identical twins in United States and United Kingdom. *Transplantation* 2008;86(11):1572-7.
3. Walker JK, Alloway RR, Roy-Chaudhury P, Mogilishetty G, Cardi MA, et al. A prospective trial of a steroid-free/calcineurin inhibitor minimization regimen in human leukocyte antigen (HLA)-identical live donor renal transplantation. *Transplantation* 2009;87:408-14.
4. Van de Wetering J, Gerrits JH, van Besouw NM, Ijzermans JN, Weimar W. Successful tapering of immunosuppression to low-dose monotherapy steroids after living-related human leukocyte antigen-identical renal transplantation. *Transplantation* 2009;87:740-4.
5. Gerrits JH, Van de Wetering J, Weimar W, Van Besouw NM. T-cell reactivity during tapering of immunosuppression to low-dose monotherapy prednisolone in HLA-identical living-related renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:907-14.
6. Gralla J, Wiseman AC. The Impact of IL2ra Induction Therapy in Kidney Transplantation Using Tacrolimus- and Mycophenolate-Based Immunosuppression. *Transplantation* 2010;90(6):639-44
7. Lim WH, Chang SH, Chadban SJ, Campbell SB, Dent H, et al. Interleukin-2 receptor antibody reduces rejection rates and graft loss in live-donor kidney transplant recipients. *Transplantation* 2009;88(10):1208-13.
8. Miller JT, Collins CD, Stuckey LJ, Luan FL, Englesbe MJ, et al. Clinical and economic outcomes of rabbit antithymocyte globulin induction in adults who received kidney transplants from living unrelated donors and received cyclosporine-based immunosuppression. *Pharmacotherapy* 2009;29:1166-74.
9. Sampaio MS, Kadiyala A, Gill J, Bunnapradist S. Alemtuzumab versus interleukin-2 receptor antibodies induction in living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2009;88(7):904-10.
10. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459-69.
11. Young A, Storsley L, Garg AX, Treleaven D, Ngan CY, et al. Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review. *Am J Transplant* 2008;8:1878-90.
12. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl. 4):8-11.

13. Klem P, Cooper JE, Weiss AS, Gralla J, Owen P, et al. Reduced dose rabbit anti-thymocyte globulin induction for prevention of acute rejection in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 2009;88:891-6.
14. Padiyar A, Augustine JJ, Hricik DE. Induction antibody therapy in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2009;54:935-44.
15. Tanabe K, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Shirakawa H, et al. Evaluation of two different preconditioning regimens for ABO-incompatible living kidney donor transplantation. A comparison of splenectomy vs. rituximab-treated non-splenectomy preconditioning regimens. *Contrib Nephrol* 2009;162:61-74.
16. Wilpert J, Fischer KG, Płarski P, Wiech T, Daskalakis M, et al. Long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation based on antigen-specific desensitization. An observational comparative analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3778-86
17. Oppenheimer F, Revuelta I, Serra N, Lozano M, Gutiérrez-Dalmau A, Esforzado N, et al. ABO incompatible living donor kidney transplantation: a dream come true. Experience of Hospital Clínic of Barcelona. *Nefrologia* 2010;30(1):54-63.
18. Montgomery RA, Locke JE, King KE, Segev DL, Warren DS, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation* 2009;87(8):1246-55.