

Inmunoprofilaxis en el trasplante renal

J. M. Griñó

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge Príncipes de España (Barcelona).

Introducción

En el trasplante renal, los objetivos de la inmunoprofilaxis son la prevención del rechazo agudo, minimizar la nefrotoxicidad por ciclosporina (CyA) y evitar la morbimortalidad infecciosa derivada de un exceso de inmunosupresión. Un último objetivo a alcanzar sería la inducción de un estado de tolerancia donante específica que permitiera evitar el rechazo crónico y, por ende, eliminar la llamada inmunosupresión de mantenimiento, hoy por hoy inevitable. La inmunoprofilaxis se basa, generalmente, en el uso combinado de distintos inmunosupresores. La introducción de la ciclosporina ha supuesto una mejoría generalizada en la supervivencia del aloinjerto renal, y por ello podríamos decir que en la mayoría de pautas de profilaxis del rechazo se incluye esta droga. En las pautas de profilaxis se utilizan agentes farmacológicos en ocasiones asociados con agentes biológicos, bien sean anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidos contra receptores de la superficie de los linfocitos.

Los diversos agentes inmunosupresores utilizados interfieren de manera diferente los conocidos pasos de la respuesta inmune frente al aloinjerto.

Inhibición del reconocimiento del aloantígeno

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la porción constante CD3 del complejo CD3-TCR del linfocito T impiden el reconocimiento del antígeno. Además, los anticuerpos anti-CD3 producen la endocitosis del CD3 (modulación antigénica), con lo que el linfocito deja aparentemente de ser inmunocompetente. El anticuerpo anti-CD3 utilizado en clínica ha sido el OKT3 tanto en regímenes de profilaxis del rechazo como en el tratamiento del rechazo agudo¹. Los anticuerpos policlonales antilinfocitos T son anticuerpos obtenidos tras la inmunización de animales (caballo o conejo) con linfocitos T. Son los llamados sueros antilinfocitarios, que contienen diversos anticuerpos dirigidos contra varios receptores de membrana de los linfocitos T² y, por tanto, también pueden blo-

quear el reconocimiento del antígeno. Las dosis recomendadas son de 5-15 mg/kg/día para el suero antilinfocitario de caballo y de 2-4 mg/kg/día para el conejo. La duración del tratamiento varía según la pauta inmunosupresora. Los anticuerpos policlonales tienen el inconveniente de tener una actividad variable y por ello es recomendable monitorizar las células T en sangre periférica para controlar su efectividad. Además, dado que son heteroproteínas, pueden provocar, entre otros efectos secundarios, reacciones anafilácticas (raramente observadas), erupción cutánea, fiebre y enfermedad del suero. Los anticuerpos policlonales se usan tanto en regímenes de profilaxis como de tratamiento del rechazo agudo.

Por otra parte, puesto que se conoce que los antígenos no son reconocidos como moléculas enteras, sino sus fragmentos peptídicos, se está estudiando el uso de análogos peptídicos³ que bloquearían, de forma competitiva, el lugar de reconocimiento de los antígenos de clase II, interfiriendo así la respuesta inmune.

Inhibición de la síntesis de linfoquinas

Los *corticosteroides* inhiben la secreción de IL-1 por parte de los monocitos y así previenen la liberación de IL-2, dependiente de IL-1, por parte de los linfocitos T, esencial para la respuesta inmune. Los esteroides tienen una potente actividad antiinflamatoria. Han sido ampliamente utilizados en el trasplante renal, inicialmente en el tratamiento del rechazo agudo en pacientes tratados con azatioprina y posteriormente asociados a este agente y luego a ciclosporina en la mayoría de regímenes de profilaxis. Los esteroides más usados son la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona.

La *15-deoxipergualina* bloquea también la producción de IL-1, suprime la función de los macrófagos, disminuye la proliferación de los linfocitos T citotóxicos e inhibe la producción de anticuerpos⁴. Esta droga ha sido especialmente útil en el tratamiento del rechazo agudo en el trasplante renal y tiene una acción sinérgica con la CyA.

Ciclosporina. La ciclosporina usada en clínica es la ciclosporina A (CyA). La CyA es un undecapéptido fúngico con una potente actividad inmunosupresora, debida sobre todo a la inhibición de la activación de las células T. Se considera que la CyA entra en el citoplasma celular y se fija a una proteína llamada ciclofilina. El complejo resultante se transporta hasta el núcleo celular e interfiere

Correspondencia:
Dr. J. M. Griñó
Servicio de Nefrología
Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet
(Barcelona)

la transcripción del ARNm de las linfoquinas y así inhibe la síntesis y liberación de IL-2, indispensable para la activación de los linfocitos T.

Actualmente está en estudio un derivado de la D-serina⁸-ciclosporina, la IMM 125, que parece tener la misma capacidad inmunosupresora que la CyA y tener menos efectos adversos⁵.

FK 506. El FK 506 es un macrólido obtenido de un hongo del suelo, el *Streptomyces Tsukubaensis*. Su actividad inmunosupresora se ha estudiado *in vitro*, demostrándose la supresión de la reactividad del cultivo mixto de linfocitos, a concentraciones inferiores a la CyA. Inhibe la secreción de IL-2 y la expresión de receptores de IL-2 y receptores de transferrina, de modo similar a la CyA. También se ha observado un efecto sinérgico de la CyA y el FK 506 en la inhibición de la activación frente a los aloantígenos. Sin embargo, el uso concomitante de ambas drogas exacerba la nefrotoxicidad. El FK 506 se fija a una proteína citosólica, la peptil-propil-isomerasa, la FKBP, distinta a la ciclofilina. La FKBP y la ciclofilina son llamadas inmunofilinas. Los complejos formados por la CyA-ciclofilina o FKBP-FK 506 se fijan a la calcineurina y bloquean así su actividad fosfatasa y como consecuencia se inhibe la transcripción de los genes de IL-2⁶. Este mecanismo de acción hace que en sentido estricto deban considerarse a la CyA y al FK 506 como prodrogas, es decir, fármacos no capaces de ejercer su efecto inmunosupresor por ellas mismas, sino a través de su unión con las inmunofilinas.

Las dosis empleadas de FK 506 son alrededor de 0,15 mg/kg/día. La vida media de la droga después de la administración oral es de 8,7 horas. El FK 506 se elimina a través del sistema enzimático hepático P-450. Sin embargo, esta droga no carece de efectos secundarios, el más grave de los cuales es la vasculitis, que puede afectar distintos órganos, y la neurotoxicidad. Para considerar mejor esta droga en el trasplante renal será necesario ampliar la experiencia clínica.

La *rapamicina* es un macrólido similar al FK 506 producido por el *Streptomyces hygroscopicus*. Tiene una potente actividad inmunosupresora, pero que, a diferencia de la CyA o del FK 506, apenas disminuye la producción de IL-2 o la expresión de IL-2R en los linfocitos T, y más bien parece disminuir la respuesta de los linfocitos a las citoquinas, tales como la IL-2 o la IL-4, y así inhibe la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. En estudios *in vivo* e *in vitro* parece tener un efecto inmunosupresor sinérgico con la CyA, lo cual podría ser de utilidad en la clínica humana del trasplante de órganos⁷.

Bloqueo del receptor de IL-2

Para la activación linfocitaria es necesario que la IL-2 se fije a su receptor en la membrana celular. El receptor de IL-2 está compuesto de dos cadenas, alfa (P 55) y beta (P 75), que combinadas de forma no covalente constituyen un complejo de alta afinidad para la IL-2.

Los anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra la cadena P 55 tienen una potente actividad inhibitoria de la capacidad de fijación de la IL-2 por parte del receptor. Así, recientemente se ha ensayado en régimen de profilaxis del rechazo un anticuerpo murino 33B3.1 (dirigido contra la cadena P 55), asociado a CyA y esteroides, observándose una incidencia de rechazo del 31 % en trasplante renal de cadáver⁸.

Inhibición de la proliferación celular

La respuesta inmune frente al aloinjerto también puede inhibirse mediante el bloqueo de la proliferación de las células inmunocompetentes. Este es el mecanismo básico de actuación de la *azatioprina*. Esta droga es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y así evita la proliferación de las clonas celulares. Se metaboliza por oxidación gracias a la xantinaoxidasa y por metilación de su grupo sulfuro con oxidación posterior. La administración concomitante de alopurinol (inhibidor de la xantinaoxidasa) obliga a reducir a un tercio la dosis de azatioprina. Las dosis comúnmente usadas oscilan entre 1,5-3 mg/kg/día.

La azatioprina es usada desde los años sesenta asociada a los esteroides, lo que constituía la llamada inmunosupresión convencional. La introducción de la CyA ha desplazado el uso de la azatioprina, pero las llamadas triples terapias utilizando CyA, azatioprina y esteroides ofrecen buenos resultados en el trasplante renal.

La *mizoribina* es también un antipurínico con una acción y potencia inmunosupresora similar a la azatioprina, pero carece de hepatotoxicidad y no provoca depresión medular⁹.

El *RS-61443* es un etil éster del ácido micofenólico. Este ácido es un potente inhibidor de la inosin monofosfato deshidrogenasa y, por tanto, inhibe la síntesis de la guanosin monofosfato. Por todo ello previene la proliferación de los linfocitos T y B, bloquea la formación de anticuerpos y disminuye la generación de linfocitos T citotóxicos¹⁰. Esta sustancia tiene un efecto sinérgico con la 15-deoxipergualina y la ciclosporina. Asociada a ésta parece eficaz en la prevención del rechazo agudo. Por otra parte, ha sido útil en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente¹¹, lo que se cree atribuible a su capacidad de bloqueo de la expresión de la molécula de adhesión VLA-4. Es una droga bien tolerada y promete ser de utilidad asociada a la ciclosporina en el trasplante de órganos.

Inhibición o bloqueo de los mediadores de lesión

Como consecuencia de la respuesta inmune se activan una serie de mecanismos intermediarios de lesión y de la inflamación en general, responsables también del daño tisular del aloinjerto. Su inhibición, por tanto, puede resultar favorable al atenuar las consecuencias de la respues-

ta inmune. Así, actualmente se está estudiando la utilidad de una serie de drogas inhibitoras de distintos mediadores de lesión, consideradas como auxiliares del tratamiento inmunosupresor, habiéndose observado un efecto sinérgico con los inmunosupresores. De hecho, los corticosteroides largamente utilizados tienen una potente actividad antiinflamatoria. Los bloqueantes del receptor del tromboxano han mostrado su utilidad en modelos experimentales¹² y clínicos¹³. Los bloqueantes del receptor del PAF (factor activador de las plaquetas) disminuyen la incidencia de rechazo agudo cuando se emplea asociado a CyA o azatioprina en modelos experimentales¹⁴, e incluso evitan el rechazo hiperagudo del aloinjerto cardíaco en animales hipersensibilizados tratados con FK 506¹⁵.

Pautas de inmunoprofilaxis

Monoterapia con CyA

La potente actividad inmunosupresora de esta droga ha permitido su uso como único tratamiento profiláctico desde el momento del trasplante. Dado que era la única empleada, se administraba a dosis hoy día consideradas elevadas, de 10-14 mg/kg/día. El objetivo de este tipo de pautas era evitar los esteroides, pero comportaban una elevada incidencia de rechazo¹². En la actualidad, la monoterapia como profiláctica del rechazo no es una pauta de uso frecuente. La mejor indicación de la monoterapia con CyA parecen ser los receptores de bajo riesgo inmunológico, i.e. pacientes de edad avanzada, cada vez más frecuentes en los programas de trasplante renal.

Triple terapia

Consiste en la combinación de bajas dosis de CyA a razón de 8-10 mg/kg/día, azatioprina a 1,5 mg/kg/d y prednisona 0,2-0,3 mg/kg/d. El objetivo de la triple terapia es minimizar la toxicidad de los agentes empleados a bajas dosis, especialmente la nefrotoxicidad por CyA. Esta terapia ofrece supervivencia del injerto del 80 % al año y del 95 % del receptor en este mismo período, pero la incidencia de rechazo agudo es del 60 %¹⁷, similar a la obtenida con monoterapia, lo que comporta la adición de elevadas dosis de esteroides.

Asociación de anticuerpos policlonales, CyA y esteroides

El objetivo de este tipo de tratamientos es minimizar la nefrotoxicidad por CyA, evitando al mismo tiempo la aparición de rechazo agudo. Suelen emplearse dos tipos de pautas ligeramente distintas. Algunos autores emplean *pautas secuenciales*, es decir, usan inicialmente el suero antilinfocitario desde el momento del trasplante (a menudo asociado a azatioprina), para unos días más tarde in-

troducir la CyA, a fin de evitar la nefrotoxicidad de esta droga, especialmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal postrasplante^{18,19}. Con este tipo de pautas, la incidencia de rechazo oscila alrededor del 40 % en el trasplante renal de cadáver. Estos protocolos también han sido utilizados en el doble trasplante de riñón y páncreas²⁰. La supervivencia del injerto renal alcanzada es del 87 % a los dos años del trasplante. Otros autores usan *pautas concomitantes* de CyA y al mismo tiempo sueros antilinfocitarios durante unos 10-14 días y bajas dosis de esteroides^{21,22}. Este tipo de pautas minimiza la disfunción renal tras el trasplante, puede reducir la incidencia de rechazo agudo a sólo el 20 % y ofrece una elevada supervivencia del injerto (89 % a los tres años) y del receptor. La menor incidencia de rechazo observada con las pautas concomitantes podría ser debida a un posible efecto sinérgico entre las bajas dosis de CyA y los anticuerpos antilinfocito²³.

Anticuerpos monoclonales anti-T, CyA y esteroides

El anticuerpo monoclonal anti-CD3, OKT3, usado en régimen de profilaxis asociado a CyA, ofrece una incidencia de rechazo entre el 20-50 %, según las pautas empleadas¹. Ha sido asociado a la CyA de forma secuencial²⁰ o concomitante²⁴. En nuestra experiencia²⁴, hemos observado que el uso concomitante de CyA, OKT3 y bajas dosis de esteroides arroja una incidencia de rechazo agudo inferior al 20 % durante los tres primeros meses después del trasplante. En general, podemos decir que los sueros antilinfocitarios policlonales y el OKT3 ofrecen resultados similares en las pautas de profilaxis, bien sea asociados en forma secuencial²⁰ o concomitante con la CyA²⁴.

Hemos mencionado previamente que el uso de un anticuerpo antirreceptor de IL-2 asociado a CyA ofrece también una baja incidencia de rechazo⁸.

Los anticuerpos monoclonales anti-CD4 parecen potencialmente útiles como agentes profilácticos, incluso capaces de inducir tolerancia en modelos de alotrasplante experimental²⁵. En clínica humana, según datos presentados por Norman y cols. en el reciente Congreso de la Transplantation Society (París, agosto 1992), los estudios se hallan en fase inicial, y a las dosis ensayadas hasta la actualidad este anticuerpo no parece tener un efecto terapéutico.

Conclusiones

Hemos visto que existen multitud de drogas, algunas de ellas de reciente aparición, capaces de interferir en distintos puntos la respuesta inmune. A grandes rasgos podríamos decir que la inmunoprofilaxis debería consistir en el uso de diferentes drogas con efectos inmunes selectivos distintos y potencialmente sinérgicos, y de ahí el interés del uso concomitante de las mismas. A su vez, de-

bería evitarse el combinar drogas con el mismo tipo de acción o parecida toxicidad.

En líneas generales, parece apropiado en los primeros días después del trasplante el uso de agentes biológicos antilinfocito asociados con otros agentes inmunosupresores, lo que constituye las llamadas pautas de inducción. La inmunosupresión de mantenimiento se basará probablemente en los agentes farmacológicos combinados (CyA o sus derivados, ácido micofenólico, rapamicina...), y existe la posibilidad de poder eliminar los esteroides. El objetivo final sería alcanzar un estado de tolerancia dominante específica que evitara el rechazo agudo inicial y el rechazo crónico, lo que aumentaría a largo plazo la supervivencia del injerto renal.

Bibliografía

1. Todd PA, Brogden RN: Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potencial. *Drugs*, 37:871-899, 1989.
2. Bonnefoy-Bérard, N, Vincent C, Revillard JP: Antibodies against functional leukocyte surface molecules in polyclonal antilymphocyte and antithymocyte globulins. *Transplantation*, 51:669-673, 1991.
3. Adorini L: Selective suppression of T-cell activation by administration of MHC class II-binding peptides. *Transplant Proc*, 24:14-16, 1992.
4. Wood RP, Katz SM, Kahan BD: New immunosuppressive agents. *Transplant Sci*, 4:1-13, 1991.
5. Hiestand PC, Gräber M, Hurtenbach U, Herman P, Cammisuli S, Richardson BP, Eberle MK y Borel JF: The new cyclosporine derivative, SDZ IMM 125: In vitro and in vivo pharmacologic effects. *Transplant Proc*, 24:31-38, 1992.
6. Schreiber SL, Crabtree GR: The mechanism of action of cyclosporin A and FK 506. *Immunol Today*, 13:136-142, 1992.
7. Kahan BD, Chagan JY, Sehgal SN: Preclinical evaluation of a new potent immunosuppressive agent, rapamycin. *Transplantation*, 52:185-191, 1991.
8. Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauf B y cols.: Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Eng J Med*, 322:1175-1182, 1990.
9. Gregory CR, Gourley IM, Cain GR y cols.: Effects of combination cyclosporin/mizoribine immunosuppression on canine renal allograft recipients. *Transplantation*, 45:856-859, 1988.
10. Morris RE, Hoyt EC, Murphy MP y cols.: Mycophenolic acid morpholinoethyl ester (RS-61444) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T-and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc*, 23:10-14 (suppl.), 1991.
11. Sollinger HW, Deierhoi MH, Kauffman RS, Diethelm AC, Belzer FO: RS-61443: successful rescue therapy in refractory renal rejection. *Transplant Int*, 5 (suppl. 1):S448-449, 1992.
12. Ruiz P, Coffman TM, Klotman PE, Sanfilippo F: Association of chronic thromboxane inhibition with reduced in situ cytotoxic T cell activity in rejecting rat renal allografts. *Transplantation*, 48:660-665, 1989.
13. Ahonen J, Isoniemi H, Eklund B y cols.: Thromboxane receptor antagonist in renal transplantation. *Transplant Proc*, 22:1370, 1990.
14. Foegh ML, Ramwell P: PAF and transplant immunology. En Braquet P (ed.). *The Role of Platelet-Activating Factor in Immune Disorders*. Karger, Basel, pp. 160-166, 1988.
15. Makowa L, Chapman F, Quian S y cols.: The effect of FK-506 on hyperacute rejection in presensitized rats. *Transplant Proc* 5 (suppl. 6):79-83, 1987.
16. Andreu J, Campistol JM, Oppenheimer F y cols.: Monotherapy with cyclosporin in kidney transplantation. *Transplant Proc*, 22:2270-2271, 1990.
17. Richardson AJ, Higgin RM, Ratcliffe PJ y cols.: Triple therapy immunosuppression in cadaveric renal transplantation. *Transplant Int*, 3:26-31, 1990.
18. Kupin WL, Venkatachalam KK, Oh HK y cols.: Sequential use of Minnesota antilymphoblast globulin and cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 40:601-604, 1985.
19. Stratta RJ, D'Alessandro AM, Ambrust MJ y cols.: Sequential antilymphocyte globulin/cyclosporine immunosuppression in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 47:96-102, 1989.
20. Frey DJ, Matas AJ, Gilligham KJ y cols.: Sequential therapy - A prospective randomized trial of MALG versus OKT3 for prophylactic immunosuppression in cadaver renal allograft recipients. *Transplantation*, 54:50-56, 1992.
21. Fries D, Hiesse C, Charpentier B, Cantarovich M, Lantz O, Benoit G: Optimal results in cadaveric renal transplantation with low dose cyclosporine and steroids combined with prophylactic antilymphocyte globulin. *Transplant Proc*, 20 (suppl. 6):23-26, 1988.
22. Griño JM, Alsina J, Sabater R y cols.: Antilymphoblast globulin, cyclosporine, and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 49:1114-1117, 1990.
23. De Sousa M, Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW: Recognition of self within self: specific lymphocyte positioning and the extracellular matrix. *Immunol Today*, 12:262-266, 1991.
24. Griño JM, Castela AM, Serón D y cols.: Antilymphocyte globulin versus OKT3 induction therapy in cadaver kidney transplantation. A prospective randomized study. *Am J Kidney Dis*, 20:603-610, 1992.
25. Sablinki T, Hancock WW, Tilney NL, Kupiec-Weglinski JW: CD4 monoclonal antibodies in organ transplantation. A review in progress. *Transplantation*, 52:579-589, 1991.