

## EDITORIAL

*Inmunosupresión: hacia el 2000*

J. M. Grinyó

Hospital de Bellvitge. CSUB. Universidad de Barcelona.

El simbolismo mítico de los milenios parece obligar a cambios muy tangibles marcando puntos de inflexión en los distintos ámbitos de la actividad humana. El progreso de las ciencias en general no escapa a esta percepción. Sin embargo, y afortunadamente, los cambios producidos en la ciencia médica son, evidentemente, el fruto de una actividad sostenida a lo largo de los años que aboca a avances graduales. Tal es así en el campo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos en general y en concreto en lo que refiere al trasplante renal. A pesar del avance que supuso la introducción de la ciclosporina, que asociada a esteroides, azatioprina y en ocasiones a inducción con anticuerpos poli o monoclonales, constituye hoy día la base de la mayoría de las pautas de inmunosupresión, los regímenes actuales carecen de especificidad, conllevan una toxicidad no despreciable, la incidencia del rechazo agudo persiste relativamente elevada y el rechazo crónico continúa siendo la principal causa de fracaso tardío del injerto renal. De ahí el interés en el desarrollo de nuevos inmunosupresores capaces de mejorar los resultados actuales. Haciendo un símil con la patología infecciosa podríamos decir que estamos asistiendo al final de la era de la penicilina y las sulfamidas para entrar en la de los antibióticos. Actualmente se están introduciendo nuevos inmunosupresores xenobióticos y nuevos agentes biológicos en distintas fases de desarrollo. En este capítulo se describirán los resultados más recientes con el empleo de los nuevos inmunosupresores en el trasplante renal, así como las posibles innovaciones a introducir en los próximos años a tenor de los datos obtenidos hasta la actualidad. En el presente capítulo se revisarán sucintamente los siguientes apartados:

1. Mecanismos de acción de los nuevos inmunosupresores.
2. Profilaxis del rechazo agudo basado en estos nuevos inmunosupresores.
3. Tratamiento del rechazo agudo con los nuevos inmunosupresores.
4. Tratamiento de mantenimiento. Limitaciones de la inmunosupresión en la prevención de la nefropatía crónica del trasplante.

**MECANISMOS DE ACCION DE LOS NUEVOS INMUNOSUPRESORES****Agentes anticalcineurina*****Ciclosporina A***

Como es bien conocido la ciclosporina a (CsA) es un endecapéptido que se une a unas proteínas citoplasmáticas conocidas como inmunofilinas, especialmente con la ciclofilina. El complejo CsA-ciclofilina inhibe la calcineurina (proteínfosfatasa) a través de un mecanismo dependiente de calcio. Así, la CsA bloquea la translocación del factor nuclear de las células T activadas, permaneciendo las células T en reposo, e inhibe la transcripción de genes para la síntesis de IL-2 y receptores de la IL-2, IL-4 e interferon- $\gamma$ . Se ha descrito también que la CsA aumenta la expresión del *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Este mecanismo participa también en el efecto inmunosupresor de la CsA, ya que el TGF- $\beta$  inhibe la proliferación de los linfocitos T estimulados con IL-2. A su vez, el TGF- $\beta$  es un factor de crecimiento fibroblástico que podría participar en la fibrosis del intersticio renal asociada al tratamiento con CsA. Por su mecanismo de acción la CsA se puede considerar una prodroga ya que su acción no es directa, sino que precisa unirse a receptores citoplasmáticos para ejercer su efecto. La CsA, a diferencia de los antimetabolitos actúa específicamente sobre los linfocitos T, carece por tanto de efectos mielosupresores, y su efecto es re-

Correspondencia: Dr. J. M. Grinyó  
S. de Nefrología  
Hospital de Bellvitge  
L'Hospitalet. Barcelona.

versible. La nueva formulación galénica en microemulsión (Neoral) introducida en los últimos años con un perfil farmacocinético más constante y reproducible que la formulación clásica, mejora los resultados en la prevención del rechazo agudo con respecto a ésta. Actualmente está en desarrollo una nueva fórmula galénica que parece equiparable al Neoral.

### **Tacrolimus**

El FK506 es un macrólido estructuralmente diferente de la CsA que también se une a una inmunofilina del citosol. En este caso, la proteína se denomina FKBP (*FK binding protein*). El complejo FK506-FKBP inhibe la actividad proteinfosfatasa calciodependiente de la calcineurina. El sistema citocromo P450 interviene en su metabolización. Así pues, las interacciones farmacológicas son similares a las de la CsA.

La capacidad inmunosupresora del FK506 es mayor que la de la CsA. A su vez, los efectos tóxicos del FK506 y CsA son parecidos, lo que sugiere que los mecanismos moleculares que intervienen en la capacidad inmunosupresora de ambas drogas son relevantes también en su toxicidad.

### **Rapamicina**

La rapamicina o sirolimus es un antibiótico macrólido similar al tarcolimus. La rapamicina al igual que la CsA y el FK506 es una prodroga que se une a una inmunofilina citoplasmática para ejercer su acción, la FKBP-12. El complejo se fija e inhibe la diana de la rapamicina (*target of rapamycin*, TOR), una proteinquinasa. Su efecto, pues, no depende de la inhibición de la actividad fosfatasa calciodependiente de la calcineurina. La rapamicina no inhibe la síntesis de IL-2, pero en cambio inhibe la proliferación celular mediada por el complejo IL-2 / receptor IL-2, así como la respuesta celular T y B a otras citocinas. En el ciclo celular la rapamicina bloquea el paso de la fase G1 a S. La rapamicina inhibe la proliferación y la migración de la célula muscular lisa dependiente de factores de crecimiento, y esta inhibición desaparece en presencia de tarcolimus, lo que sugiere que para ejercer esta acción se precisa que la rapamicina se halle fijada a la FKBP por la cual compite con el tarcolimus. Si bien, en teoría la rapamicina podría actuar de forma sinérgica tanto con la CsA como con el FK506, en la práctica esto solamente sucede cuando se asocia a bajas dosis de CsA. Cuando se administra con FK506 se puede producir un efecto an-

tagónico entre ambas. En modelos de alotrasplante experimental en animales la rapamicina en monoterapia o combinada con otros inmunosupresores resulta eficaz en la prevención del rechazo agudo como en el tratamiento del mismo, e incluso en situaciones de alosensibilización. Aunque parece que la rapamicina no produce alteraciones funcionales y morfológicas renales cuando se administra a dosis terapéuticas, se ha descrito toxicidad grave por rapamicina en forma de úlceras vasculíticas en el tracto gastrointestinal del perro. Sin embargo, en un modelo de alotrasplante renal en cerdos, la rapamicina en monoterapia, además de prolongar la supervivencia del injerto, producía únicamente como efecto adverso un discreto y transitorio aumento de las transaminasas.

### **Antimetabolitos**

#### **Mizoribina**

La mizoribina es un nucleótido imidazólico que bloquea la síntesis de purinas, inhibiendo por un mecanismo competitivo la enzima inosino monofosfato deshidrogenasa. Su mecanismo y su potencia inmunosupresores son similares a los de la azatioprina, aunque como ventaja sus efectos hepatotóxico y mielodepresor son menores. Se elimina por vía renal, de tal manera que es muy importante ajustar la dosis según el filtrado glomerular y monitorizar los niveles sanguíneos de la droga, para evitar su acumulación y su efecto enterotóxico a altas dosis. Se han diseñado estudios para evaluar la sustitución de la azatioprina por la mizoribina en la triple terapia del alotrasplante renal humano.

#### **Micofenolato mofetil**

El micofenolato mofetil (MMF) es un etil éster del ácido micofenólico (MPA) indicado en la profilaxis del rechazo agudo del alotrasplante renal. El MMF posee una elevada biodisponibilidad oral, y tras su absorción el éster es hidrolizado liberándose el MPA el cual es el principio activo. El MPA se metaboliza a glucoronido (MPAG) para su eliminación. El MPAG es el metabolito inactivo, su eliminación es renal y aunque se acumula en la insuficiencia renal, en principio no parece ejercer efectos nocivos. El MPAG pasa también a la bilis, y es desconjugado por las bacterias de la flora intestinal. Es decir, este fármaco presenta circulación enterohepática y a través de este mecanismo consigue mantener niveles terapéuticos durante las 12 horas siguientes a su administración.

El MPA es un inhibidor no competitivo y reversible de la enzima inosino monofosfato dehidrogenasa. Esta enzima cataliza la conversión de inosina a guanina monofosfato. Su inhibición interfiere la síntesis de novo de guanina y la replicación de DNA. La actividad antiproliferativa del MPA se dirige de manera preferente hacia los linfocitos T y B, los cuales dependen de la vía de novo para la síntesis de purinas, aunque también afecta otras células tales como las endoteliales, lo que podría explicar su efecto beneficioso en la prevención de la vasculopatía del trasplante. El MPA es capaz también de inhibir la síntesis de anticuerpos *in vitro* e *in vivo*. El MPA inhibe también la transferencia de residuos de fucosa y manosa a glicoproteínas tales como las moléculas de adhesión. El MPA inhibe la síntesis de VLA-4, disminuyendo la capacidad de fijación de los linfocitos al endotelio. Este mecanismo, junto con la interferencia con otros procesos reguladores de la expresión de moléculas de adhesión en la célula endotelial, podría explicar la utilidad del MMF en el tratamiento del rechazo agudo y del rechazo agudo refractario. Datos experimentales sugieren que el MMF es capaz de inhibir la síntesis endotelial del aloinjerto, o lo que es lo mismo, es capaz de disminuir la severidad de la lesión histológica que define el rechazo crónico. Por otra parte, el MMF parece resultar útil en la prevención del daño de la isquemia-reperusión. Aunque los efectos adversos más frecuentes del MMF afectan al tracto gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas) en general es bien tolerado por vía oral. El MMF, a pesar de su especificidad de acción sobre los linfocitos, puede producir leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los efectos adversos son dosis dependientes y suelen desaparecer reduciendo la dosis del fármaco. Las dosis de MMF utilizadas en los ensayos clínicos son 2 ó 3 gramos al día repartidos en dos tomas.

Recientemente se ha descrito un nuevo compuesto de bajo peso molecular, el VX-497, inhibidor también de la enzima inosinmonofosfato dehidrogenasa, administrable por vía oral, que se halla en fase de estudio preclínico.

### **Brequinar sódico**

El brequinar sódico es un derivado 4-quinolina del ácido carboxílico e inhibe la enzima dihidroorotato dehidrogenasa (DOD). Esta enzima es responsable de la síntesis mitocondrial de novo de pirimidinas. El brequinar sódico es pues un agente antipirimidínico, inhibe la síntesis de RNA y DNA, impidiendo consecuentemente la proliferación celular. El brequinar, a través de mecanismos todavía por determinar, blo-

quea la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, y al igual que el MMF puede impedir la glicosilación de las moléculas de adhesión. La acción antiproliferativa del brequinar es menos específica que la de los inhibidores de la síntesis de purinas. Su mielotoxicidad es mayor que la del MMF; además produce toxicidad sobre las células epiteliales del tracto gastrointestinal, estomatitis y elevación transitoria de enzimas hepáticas. En experimentos, la combinación de dosis subterapéuticas de CsA con brequinar aumenta la supervivencia de los aloinjertos, demostrándose recientemente un efecto sinérgico entre ambas drogas. En ratas alosensibilizadas el brequinar impide de forma efectiva el rechazo acelerado mediado por anticuerpos. El brequinar es también efectivo en la prevención y tratamiento del rechazo agudo hepático en ratas. Sin embargo, el desarrollo clínico del brequinar ha sido suspendido debido a sus efectos adversos.

### **Otros xenobióticos**

#### **Leflunomide**

El leflunomide (RS-34821 o HWA 486) es un derivado isoxazólico, desarrollado como prodroga con la finalidad de disminuir la irritación gástrica que producía la droga activa en el tratamiento de la artritis reumatoide. El leflunomide después de su absorción oral se convierte rápidamente en su metabolito activo, el RS-61980 o A7711726. El leflunomide no guarda ninguna relación estructural con los inmunosupresores conocidos y su mecanismo de acción es multifactorial. En estudios efectuados *in vitro* el leflunomide inhibe la proliferación de las células T y B inducida por IL-2, pero a diferencia de la CsA no impide ni la capacidad de los linfocitos de sintetizar IL-2 e IL-4 ni la expresión en la superficie celular del receptor de la IL-2. El leflunomide es capaz de inhibir también la tirosinofosforilación de proteínas inducida por la unión de la IL-2 a su receptor específico. Esta droga posee también efectos antiproliferativos. Las células T activadas no entran en la fase S del ciclo celular en presencia de leflunomide, existiendo evidencias que esta droga inhibe la síntesis de novo de pirimidinas, actuando como el brequinar sobre la dihidroorotato dehidrogenasa. Esta diversidad de efectos inmunosupresores hace que *in vitro* posea sinergismos en su acción farmacológica con distintos inmunosupresores tales como la CsA, rapamicina y brequinar.

Existe amplia experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoide con leflunomide, donde este fár-

maco ha demostrado una buena relación entre su efectividad y sus efectos secundarios. Estos últimos aparecen en menos del 10% de los casos y consisten en síntomas gastrointestinales, pérdida de peso, reacciones alérgicas, rash cutáneo, alopecia reversible y alteración transitoria de las pruebas de función hepática. En el campo del alotrasplante los estudios con leflunomide se hallan en la fase preclínica. En diferentes especies animales, el leflunomide es capaz de prevenir e incluso revertir el alrechazo agudo, impide la síntesis de anticuerpos frente al donante y es capaz de inducir, especialmente en combinación con CsA, la regresión de la arteriopatía obliterante que define el rechazo crónico.

### ***Deoxispergualina***

La 15-deoxispergualina o spanidin es un derivado sintético del antibiótico spergualin y posee una gran potencia inmunosupresora, superior a la de la CsA, FK506 y rapamicina. Su mecanismo de acción permanece todavía por aclarar aunque se conocen varias acciones de la droga sobre los linfocitos T, B y monocitos. La 15-deoxispergualina sin ser un antimetabolito inhibe la mitogénesis de las células T y B, suprime la producción de anticuerpos, inhibe la presentación antigénica y puede modificar la producción de citocinas. En modelos experimentales su acción resulta sinérgica tanto con la CsA como con el FK506 (108), permitiendo reducir las dosis de ambas drogas. Su vía de administración es únicamente parenteral y sus efectos secundarios dependen de las dosis acumulativas, lo cual limita su uso en el tiempo. Los más frecuentes son hipotensión reversible durante la infusión, prurito, parestesias con predominio de localización facial, y esporádicamente mielosupresión y toxicidad gastrointestinal. Se ha observado que el tratamiento prolongado con 15-deoxispergualina puede impedir la normal regeneración de los compartimentos linfoides B y T, lo cual podría ser una limitación en el uso crónico de la droga.

### **Nuevos agentes biológicos**

#### ***Anticuerpos monoclonales anti-receptor de la IL-2 (anti IL-2R)***

El IL-2R está constituido por 3 subunidades unidas no covalentemente; la IL-2R $\alpha$  (55 kDa), la IL-2R $\beta$  (70/75 kDa) y la IL-2R $\gamma$  (64 kDa). Se han desarrollado anticuerpos monoclonales murinos contra la cadena  $\alpha$  (llamada también Tac o CD25) del receptor

de la IL-2. Esta cadena se expresa en los linfocitos T, B y células NK sólo cuando han sido activados por un antígeno o por la IL-2, asociándose entonces a las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  ya presentes formando el complejo IL-2R de alta afinidad para la IL-2. Este anticuerpo bloquea la respuesta inmune específica frente a los aloantígenos en fases precoces, inhibiendo la respuesta biológica mediada por la IL-2, respetando la inmunidad natural inespecífica. Este elegante y selectivo mecanismo de acción es altamente interesante en el trasplante de órganos. Los anticuerpos murinos desencadenan xenosensibilización, lo que neutraliza su actividad. En consecuencia, actualmente se hallan en estudio anticuerpos monoclonales anti IL-2R quiméricos (Simulect) o humanizados (Zenapax) que inducen menor xenosensibilización y por tanto con una vida media más larga, que permite una administración más prolongada y con una excelente tolerancia clínica.

#### ***Anticuerpos monoclonales antimoléculas accesorias y coestimuladoras***

El anticuerpo monoclonal murino anti-CD4 induce tolerancia cuando se administra a la vez que se produce el estímulo antigénico. Así, en modelos de alotrasplante experimental el anti-CD4 administrado junto a bajas dosis de CsA es capaz de inducir tolerancia específica. Sin embargo, en estudios preliminares realizados en trasplante renal humano el OKT4A no consiguió una inmunosupresión efectiva, probablemente en relación a las bajas dosis empleadas. La utilización concomitante de anti-CD4 y anticuerpos monoclonales anti-MHC de clase II conseguiría un bloqueo bidireccional de la respuesta inmune, de tal manera que en modelos experimentales de alotrasplante cardíaco, esta asociación consigue una mayor capacidad inmunosupresora y una supervivencia indefinida de los aloinjertos. El anticuerpo monoclonal murino anti-CD2 bloquea la molécula CD2 de la superficie del linfocito y de las células NK, la cual participa en la activación de las células T. La asociación de anti-CD2 y anti-CD3 prolonga la supervivencia de los aloinjertos cardíacos actuando sinérgicamente.

El par de moléculas coestimuladoras CD28/CTLA-4 (sobre el linfocito T) y B7 (en la célula presentadora del antígeno) resulta crucial en la activación del linfocito T, la llamada segunda señal. Sin embargo, el mecanismo exacto que conduce a la inhibición de la respuesta inmunológica de la célula T bloqueando esta señal no es bien conocido. La molécula CTLA-4 Ig bloquea dicha interacción. Parece ser que el primer efecto del bloqueo de CTLA-4 es la inhibición de la

producción de IL-2, de la expresión del IL-2R y de la progresión del ciclo celular en las células T activadas. Los fragmentos Fab del anti CD28mAb inhiben específicamente la proliferación de las células T frente a un aloantígeno determinado. La utilización *in vitro* de la proteína quimérica soluble CTLA-4 Ig (con gran afinidad por el B7/BB1) induce un estado de hiporrespuesta T frente a aloantígenos. La combinación de anti-CD3 mAbs y CTLA-4 humano soluble prolonga la supervivencia de aloinjertos cutáneos humanos en el ratón. La administración de CTLA-4 Ig es más efectiva si se realiza 2 días después del trasplante que si se realiza en el momento del mismo. La razón es que la máxima expresión de CTLA-4 en los linfocitos T activados se produce 2-3 días después del estímulo antigénico. Así, la administración postrasplante de CTLA-4 Ig en la rata es capaz de prolongar a largo plazo la supervivencia de los aloinjertos renales. La CTLA-4 Ig administrada sola o en combinación con bajas dosis de CsA parece no ser efectiva en el tratamiento del rechazo renal agudo en la rata, lo que concuerda con datos obtenidos *in vitro* en los que se demuestra que el bloqueo CTLA-4 de la respuesta T se restituye cuando se añade IL-2 al medio. CTLA-4 Ig resulta, pues, prometedora en modelos preclínicos, pero todavía no se halla en fase de desarrollo clínico.

#### **Anticuerpos antimoléculas de adhesión**

Entre los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las moléculas de adhesión, el antilfa ha entrado en fase de desarrollo clínico. Es un anticuerpo murino IgG1 dirigido contra la cadena  $\alpha$  (CD11a) de la molécula de adhesión LFA1, una  $\beta$ -integrina presente en los linfocitos, granulocitos macrófagos y monocitos, que participa en la fase tardía de adhesión celular. Los anticuerpos monoclonales anti LFA-1 administrados en el momento en que se produce el estímulo antigénico prolongan la supervivencia de los aloinjertos cardíacos en el ratón sin producir una depleción de las células linfoides.

#### **Otros inmunosupresores**

##### **Péptidos sintéticos**

Al conocerse que los antígenos son presentados por la APC a los linfocitos en forma de fragmentos peptídicos, surgió la idea de administrar péptidos sintéticos capaces de unirse a las moléculas de MHC, inhibiendo de esta manera selectiva la res-

puesta de las clonas T CD4+, pudiendo llegar a producirse anergia clonal. Péptidos derivados de moléculas de clase I son capaces de inducir tolerancia frente al aloinjerto en modelos experimentales y han entrado en fase clínica. También se pueden utilizar péptidos sintéticos para bloquear de manera específica las interacciones entre las moléculas de adhesión. Un ejemplo es el tetrapéptido CS-1, el cual es capaz de impedir la unión del VLA-4 con la fibronectina, reduciendo así en un modelo de alotrasplante cardíaco la arteriopatía coronaria. Dichos péptidos sintéticos se hallan en fase de desarrollo clínico.

##### **Oligonucleótidos antisentido**

Los oligonucleótidos antisentido (ONS) son fragmentos cortos de DNA de doble cadena o análogos capaces a través de varios mecanismos de impedir la expresión de una determinada proteína. El ONS anti-ICAM-1 es capaz de inhibir específicamente la expresión de ICAM-1, sin afectar la expresión de otras proteínas como la E-selectina. La administración de ONS anti-ICAM-1 presenta un efecto protector del fracaso renal agudo isquémico en un modelo de isquemia caliente de 30 minutos en la rata. En modelos de alotrasplante en ratas y monos la utilización de ONS anti ICAM-1 en el líquido de preservación o como tratamiento de inducción resultó efectiva para la profilaxis del rechazo agudo. Su utilidad en el campo del trasplante clínico, tanto para proteger de la lesión de isquemia-reperusión como del rechazo agudo, está por determinar.

#### **PROFILAXIS DEL RECHAZO AGUDO BASADA EN ESTOS NUEVOS INMUNOSUPRESORES**

Las pautas de inmunosupresión convencionales basadas en la ciclosporina han ofrecido ya probablemente sus mejores resultados posibles, y con ellas la incidencia de rechazo agudo oscilaba entre el 30% y el 60%. Dado que se ha considerado que la inhibición de la síntesis de IL-2 constituía la piedra de toque de la inmunosupresión, se han diseñado estudios comparativos en la prevención del rechazo agudo basadas en ciclosporina o tarcolimus, puesto que ambas inhiben dicha citoquina. Por otra parte, ambos agentes anticalcineurina se han combinado con los nuevos inmunosupresores. De entre los descritos previamente, el micofenolato mofetil, la rapamicina, los anticuerpos monoclonales anti-IL-2R, y el anti-LFA1, han entrado plenamente en fases II y III de desarrollo clínico.

En un estudio comparativo entre ciclosporina en formulación clásica y tarcolimus, este último reduce significativamente la incidencia de rechazo agudo del 46% al 31%, y a menos de la mitad la necesidad de empleo de anticuerpos antilinfocitarios (25% frente a 11%). Aunque cabe decir que la incidencia de efectos adversos neurológicos, y diabetes melitus postrasplante fue mayor en los pacientes tratados con tarcolimus. Por otra parte, el uso de Neoral reduce la incidencia de rechazo agudo con respecto a la formulación clásica. Sin embargo, la incidencia de rechazo agudo en pacientes hipersensibilizados se reduce a menos de la mitad con el empleo de tarcolimus en comparación con ciclosporina: 18,8% frente a 48%.

El micofenolato mofetil asociado a ciclosporina ha sido estudiado en la profilaxis del rechazo agudo. Se han realizado 3 ensayos en fase III en trasplante renal de cadáver en comparación con pautas de triple terapia con azatioprina y esteroides, con o sin una pauta de inducción con sueros policlonales. En los 3 ensayos, en los que se han reclutado unos 1.500 pacientes, se observa una reducción de los episodios de rechazo agudo con el uso de micofenolato a menos de la mitad (inferior al 20%) de la de los grupos controles, una menor severidad histológica de los rechazos y en consecuencia un menor requerimiento del uso de anticuerpos antilinfocito. Cabe mencionar que en el estudio norteamericano el uso de una preparación policlonal no reduce adicionalmente el rechazo. Sin embargo, esta mayor potencia inmunosupresora conlleva una mayor incidencia de infección oportunista, especialmente enfermedad citomegálica tejido-invasiva en los grupos experimentales. Teniendo en consideración que la infección oportunista es la resultante de la inmunosupresión acumulativa derivada de la adición de distintas drogas y no del uso o adición de una sola droga, en nuestro centro hemos empleado dosis plenas de micofenolato con dosis muy bajas de ciclosporina y esteroides observando una drástica reducción en la incidencia de enfermedad citomegálica a pesar del empleo de dosis elevadas de micofenolato, con una baja incidencia de rechazo agudo inferior al 15%. Dada la potencia inmunosupresora del micofenolato, su asociación con ciclosporina debería generar un valor añadido, en el sentido de poder reducir las dosis de este último fármaco, y así su nefrotoxicidad, y reducir o evitar los esteroides en la prevención del rechazo, para en definitiva reducir morbilidad.

Hoy día la edad de los donantes se incrementa paulatinamente, lo cual es un reflejo del envejecimiento de la población. Las lesiones renales derivadas del proceso de envejecimiento conllevan una

mayor susceptibilidad a la nefrotoxicidad de las drogas anticalcineurina. A nuestro entender, los protocolos de inmunosupresión deberían de adaptarse a fin de optimizar la calidad funcional de los injertos renales de donantes añosos u otros donantes llamados subóptimos. A este fin, en 17 pacientes receptores de este tipo de aloinjertos renales, hemos empleado una pauta de inducción con suero antilinfocitario policlonal, micofenolato 3 g/día, y bajas dosis de esteroides, apareciendo una incidencia de rechazo agudo a los 3 meses del trasplante del 23% y habiendo introducido la ciclosporina en un 18% de los casos. Esta experiencia preliminar sugiere que en órganos procedentes de donantes subóptimos, con el empleo de micofenolato, podrían evitarse los agentes anticalcineurina en una elevada proporción de casos sin observarse en contrapartida un incremento en la incidencia de rechazo agudo. El otro agente anticalcineurínico, el tarcolimus, también se ha empleado con éxito asociado a micofenolato en la profilaxis del rechazo agudo. La combinación de tarcolimus, micofenolato y esteroides reduce a un ínfimo 7% la incidencia de rechazo agudo en comparación con un 22% con el uso de tarcolimus y esteroides. Esta bajísima incidencia de rechazo con el uso de estos dos potentes inmunosupresores, sugiere el desarrollo de nuevas pautas reduciendo las dosis de uno de los agentes, con la posibilidad adicional de evitar los esteroides.

Distintas dosis de sirolimus se han combinado con distintas dosis de ciclosporina en la prevención del rechazo agudo. Dosis plenas de ambos agentes reducen la incidencia de rechazo agudo a un 4%, aunque cabe decir que con una elevada incidencia de infecciones oportunistas, sobre todo de *Pneumocystis carinii*, que aconseja la introducción de pautas de profilaxis de dicha infección al asociar rapamicina y ciclosporina a dosis plenas. Esta baja incidencia de rechazo sugiere que la rapamicina pueda ser una droga alternativa a los agentes anticalcineurina, sobre todo si se asocia a un potente inmunosupresor, tal como el micofenolato.

La asociación de los dos macrólidos, tarcolimus y sirolimus, no parecía en principio adecuada, puesto que ambas drogas comparten y compiten por la misma proteína de fijación intracelular. Sin embargo, dado que la fijación de cada uno de estos macrólidos a la FKBP pueda no ser total, pudieran ensayarse bajas dosis de ambos en la prevención del rechazo.

El uso de anticuerpos monoclonales anti IL2-R, quiméricos o humanizados, asociados a ciclosporina reducen ambos significativamente la incidencia de rechazo agudo con respecto a las pautas sin estos anticuerpos, en estudios controlados. El uso de simulect, un anticuerpo quimérico, arroja una incidencia

de rechazo agudo del 35% frente a un 51%. El anticuerpo humanizado HAT o zenapax reduce la incidencia de rechazo agudo al 22% frente a un 35%. Dada esta baja incidencia de rechazo con estos anticuerpos, y que en cierto modo el mecanismo de acción de los mismos puede ser considerado redundante con los agentes anticalcineurina, puesto que interfieren el sistema IL-2/IL-2R, es sugestivo pensar que con su empleo pudieran reducirse las dosis de anticalcineurínicos o incluso suprimirlos. A favor de esta consideración cabe mencionar que la ciclosporina disminuye la actividad de la calcineurina únicamente en un 50% y que los anticuerpos anti-CD25 inducen una saturación de este receptor superior al 90%, aunque hay que recordar que en modelos de alotrasplante puede producirse rechazo en ausencia de expresión del gen de la IL-2.

El anticuerpo monoclonal murino anti-LFA1 (antifá) es muy bien tolerado y tiene una eficacia similar a los anticuerpos policlonales en la prevención del rechazo agudo (42% frente al 35%), aunque reduce la incidencia de insuficiencia renal postrasplante (15% frente a 29%). Resultados similares se han obtenido al comparar una pauta de cuádruple terapia que incluía antifá con una pauta de triple terapia. Dichos resultados sugieren que la indicación principal de este anticuerpo sería la prevención de la insuficiencia renal postrasplante, especialmente en el caso de los llamados órganos subóptimos. Dicho efecto beneficioso derivaría de la interferencia de este anticuerpo sobre la interacción polimorfonuclear-célula endotelial mediada por integrinas que se produce en la lesión de isquemia-reperusión.

Como consideración final sobre la profilaxis del rechazo agudo, y habiendo alcanzado las bajas incidencias de rechazo descritas, parece difícil reducir todavía más y de forma clínicamente significativa la incidencia de rechazo. Las nuevas pautas de prevención del rechazo agudo con los nuevos xenobióticos y los nuevos monoclonales a nuestro entender deberían basarse en la combinación de distintos de ellos con mecanismos de acción y toxicidades distintas, a bajas dosis, más que la simple adición de cada uno de ellos, para mantener la eficacia inmunosupresora, pero reduciendo efectos adversos de las drogas, evitar la sobreinmunosupresión, para en definitiva reducir morbimortalidad en el receptor.

#### **TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO CON LOS NUEVOS INMUNOSUPRESORES**

Al clásico tratamiento del rechazo agudo con esteroides como drogas de primera elección o anticuerpos antilinfocitarios como drogas de rescate, los

nuevos inmunosupresores aportan datos esperanzadores.

El tarcolimus, siendo un agente anticalcinerínico, es ampliamente aceptado como droga de rescate, y podría recomendarse como droga a utilizar tras un episodio corticorresistente, para continuar posteriormente como droga de mantenimiento. Similar indicación, añadido a los anticalcineurínicos, tiene el micofenolato. En casos de rechazo agudo refractario esta droga reduce la aparición de subsecuentes episodios de rechazo. El micofenolato asociado a esteroides en el tratamiento del primer episodio de rechazo agudo disminuye a un 17% el uso posterior de anticuerpos antilinfocitarios en comparación con un 42% con el uso de esteroides y azatioprina, en un estudio norteamericano, si bien esta elevada necesidad de anticuerpos antilinfocitarios no se corresponde con la experiencia europea.

En un estudio japonés, la deoxispergualina se ha utilizado con éxito en el tratamiento del rechazo agudo. Dado que esta droga se puede administrar únicamente por vía parenteral y durante un período limitado de tiempo, el tratamiento del rechazo aparecería como la indicación principal de esta droga, aunque su desarrollo clínico parece haberse interrumpido.

La rapamicina revierte el rechazo agudo en modelos experimentales. Similar efecto se describe con el leflunomide.

En los próximos años, con el uso de los potentes nuevos inmunosupresores empleados en las pautas de prevención del rechazo, la aparición de éste podrá probablemente tratarse con el aumento transitorio de las dosis de estas drogas, quizá sin necesidad de recurrir a drogas adicionales.

#### **TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. LIMITACIONES DE LA INMUNOSUPRESION EN LA PREVENCIÓN DE LA NEFROPATIA CRÓNICA DEL TRASPLANTE**

La inmunosupresión de mantenimiento tiene como objetivos obvios evitar la aparición de episodios tardíos de rechazo agudo, y evitar la aparición y detener o enlentecer la progresión del rechazo crónico.

Existe suficiente evidencia a favor de que la prevención del rechazo crónico empieza por evitar el agudo. De ahí el criterio que reduciendo la incidencia de rechazo agudo mediante una inmunosupresión óptima se mejorará la supervivencia del injerto a largo plazo.

Sin embargo, en la patogenia del rechazo crónico se considera que intervienen factores inmunológicos y no inmunológicos. Además del rechazo

agudo y la permanente alorreactividad, factores no inmunológicos tales como el daño de la isquemia-reperusión, relación entre masa renal y demanda metabólica del receptor, y la misma capacidad fibrogénica de la ciclosporina a través del incremento de TGF- $\beta$ , parecen contribuir al desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante. Se da la paradoja de que esta misma citokina se identifica en combinaciones alogénicas de vasculopatía del trasplante en ausencia de inmunosupresión, y que la ciclosporina, tan útil en la prevención del rechazo agudo, la induzca. El peso relativo de los factores inmunológicos y no inmunológicos queda por determinar. El peso de factores no inmunológicos en el desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante, se hará más evidente a medida que se reduzca la incidencia de rechazo agudo, especialmente si se alcanzan incidencias inferiores al 10%, que ya se han descrito con algunas pautas. El perfilar mejor la contribución de los factores no inmunológicos a la nefropatía crónica del trasplante pondrá probablemente de manifiesto las limitaciones de los inmunosupresores en la prevención del daño crónico de origen no inmunológico del aloinjerto renal. En este sentido, la prevención del daño de la isquemia-reperusión, intentar establecer una cierta paridad entre masa nefrónica trasplantada y superficie corporal del receptor, y minimizar o evitar en lo posible la nefrotoxicidad de los inmunosupresores, contribuirán a la mejora en la supervivencia del injerto a largo plazo. Identificar precozmente los receptores con riesgo de padecer rechazo crónico parece esencial para determinar una posible intervención terapéutica. En nuestra experiencia, con la biopsia renal precoz en casos estables durante los 6 primeros meses después del trasplante, aplicando los criterios de Banff, se detecta un 40% de casos de nefropatía crónica del trasplante que comporta una peor supervivencia a largo plazo. El significado pronóstico de estas lesiones precoces de nefropatía crónica plantean una posible intervención terapéutica en casos seleccionados dentro de estudios controlados y prospectivos.

La inmunosupresión de mantenimiento puede acarrear daño renal y morbilidad en el receptor. La nefrotoxicidad crónica de los anticalcineurínicos puede reducirse al rebajar las dosis administradas aunque ello puede aumentar la incidencia de rechazo tardío. En nuestra experiencia es posible reducir grandemente las dosis y niveles de ciclosporina al añadir micofenolato, lo cual se traduce en una mejora de la función renal sin aparecer rechazo agudo. Debido a la morbilidad crónica de los esteroides, estas

drogas se han intentado retirar aunque con una incidencia de rechazo no despreciable tras la retirada de alrededor del 20%. Con la combinación de ciclosporina y micofenolato se pueden retirar los esteroides con mayor seguridad. Experiencias similares podrán seguramente abordarse con la rapamicina.

El micofenolato, la rapamicina y el leflunomide inhiben o reducen la vasculopatía del trasplante que es la lesión paradigmática del rechazo crónico en los distintos trasplantes de órganos sólidos. El micofenolato inhibe la proliferación miointimal independientemente de factores de crecimiento, y la rapamicina inhibe la proliferación y la migración de la célula muscular lisa dependiente de factores de crecimiento. El efecto de ambas drogas sobre la proliferación miointimal por mecanismos de acción distintos sugiere que su combinación estuviera indicada en la prevención del rechazo crónico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grinyó JM. Early immunosuppression in renal transplantation. *J Nephrol* 7: 148-157, 1994.
2. Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transplantation* 10: 118-123, 1996.
3. Moore RH. UK multicentre study to assess the safety and tolerability of Neoral in stable renal transplant patients. *Transpl Int* (Supl. 1): S311-S313, 1996.
4. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS, for the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
5. Kovarick JM, Rawlings E, Sweny P y cols. Pharmacokinetics and immunodynamics of chimeric IL-2 receptor monoclonal antibody SDZ CHI 621 in renal allograft recipients. *Transpl Int* (Supl. 1): S32-S33, 1996.
6. Vincenti F, Lantz M, Birnbaum J y cols. A phase I trial of humanized anti-interleukin 2 receptor antibody in renal transplantation. *Transplantation* 63: 33-38, 1997.
7. Vincenti F for the Bi-Continental Triple Therapy HAT Study Group. *A phase III multi-center study of humanized anti-Tac (HAT) for the prevention of rejection in primary cadaveric renal allograft recipients.* (Abstract). ASTP XVI Annual Meeting, 1997.
8. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall ML, on behalf of the Simulect Study Group. *Reduction of acute cellular rejection in renal allograft patients Basiliximab.* (Abstract). ASTP XVI Annual Meeting, 1997.
9. Batiuk TD, Pazderka F, Halloran PF. Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-treated patients. *Transplantation* 59: 1400-1404, 1995.
10. Guttman RD for the TEAMS1 (Transplant European Antifla Multicenter Study Group). *Randomized clinical trial of anti-LFA1 monoclonal antibody in cadaveric renal transplantation: a european multicenter study.* (Abstract). ASTP XVI Annual Meeting, 1997.
11. Roth D, Colona K, Burke G, Cianco G, Esquenazi K, Miller J. *Primary immunosuppression with FK506 (FK) and mycophenolate mofetil (MMF) for renal allograft recipients.* (Abstract). ASTP XVI Annual Meeting, 1997.