



# Inmunosupresión después de un trasplante renal

J. M. Grinyó y J. M. Morales\*

Servei de Nefrologia. Hospital de Bellvitge. Ciutat Sanitària i Universitaria de Bellvitge. Universitat de Barcelona.

\*Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Es evidente que la introducción de la ciclosporina (CsA) hace más de una década mejoró los resultados del trasplante renal. En la actualidad la mayoría de los tratamientos inmunosupresores que se utilizan después de un trasplante se basan en las CsA, en general combinadas con otros fármacos y, también, en muchos casos, con agentes biológicos anti-linfocitarios. Sin embargo, a pesar de la mejoría del injerto y de la supervisión del paciente, el uso de CsA se asocia a nefrotoxicidad, no se ha podido evitar totalmente el rechazo agudo y además su aparición parece estar asociada con la manifestación de un rechazo crónico que es una de las principales causas del fallo renal del trasplante a largo plazo. Por lo tanto, se han realizado ensayos clínicos con varios agentes inmunosupresores nuevos y algunos de éstos se han aprobado. Los diferentes agentes inmunosupresores interfieren con la cascada de activación de las células T y con la reacción del trasplante a diferentes niveles, como se resume en la figura 1. La primera señal para la activación de las células T comienza en el complejo receptor de células T (CRT) como resultado del reconocimiento del antígeno presentado por la célula que presenta al antígeno (CPA) como un péptido unido a una molécula de MHC. La segunda señal surge por la interacción de las moléculas coestimulantes después del contacto íntimo entre las células T y CPA. Estas dos señales provocan la activación de las células T y desencadenan las reacciones intracelulares que llevan a la síntesis y secreción de IL-2 que se une al receptor IL-2 que induce la síntesis del ADN y a la proliferación celular. Los anticuerpos biológicos anti células T dirigidos contra diferentes receptores de superficie interfieren con la interacción del receptor ligando. Los agentes farmacológicos interfieren principalmente con las reacciones intracelulares. Los regímenes inmunosupresores que se han descrito recientemente se han basado principalmente en el uso de los nuevos xenobióticos (tacrolimus, micofenolato mofetil (MMF), y rapamicina) y, por otra parte, también se han estudiado los nuevos anticuerpos monoclonales

contra anti-IL-2R, las moléculas de antiadhesión (anti-LFAI, anti-ICAM-1) y se han re-evaluado incluso las preparaciones policlonales clásicas. La mayoría de los ensayos clínicos se han diseñado para evitar que se produzca el rechazo agudo, algunos de ellos tienen como objetivo el tratamiento del rechazo resistente o refractario y se han hecho algunos intentos para el tratamiento de la disfunción tardía del alo-injerto.

## LA PREVENCIÓN DEL RECHAZO AGUDO

La mayoría de las nuevas terapias inmunosupresoras para la prevención del rechazo agudo se han basado en el uso de agentes anti-calcineurina, CsA o tacrolimus porque ambas inhiben la síntesis de las IL-2, un mecanismo que se ha considerado como clave en el problema de la inmunosupresión en los trasplantes. Se comparó la potencia profiláctica del tacrolimus y de las CsA en ensayos prospectivos y aleatorios. En un estudio americano<sup>1</sup>, se demostró por biopsia que el tacrolimus reduce significativamente la incidencia del rechazo agudo de 46% a 31% ( $p = 0,001$ ) dentro del primer año después del trasplante y la proporción de rechazos con afección vascular ( $< 10\%$  con tacrolimus), que llevó al uso menos frecuente de los anticuerpos antilinfocitarios (11% vs 25%,  $p < 0,001$ ). En un estudio europeo<sup>2</sup> se observó una reducción similar de rechazos agudos demostrados por biopsias (45,7% vs 25,9%,  $p < 0,001$ ).

La introducción de nuevos xenobióticos ha permitido el estudio de la utilidad de estos nuevos agentes junto con los inhibidores de la calcineurina para la prevención del rechazo agudo.

Tres grandes ensayos controlados, prospectivos y aleatorios que estudiaron un total de casi 1.500 pacientes, han demostrado, claramente la potencia inmunosupresora del MMF en el trasplante renal<sup>3-5</sup>. El estudio europeo que estudió el papel del MMF en la prevención del rechazo en el trasplante<sup>3</sup>, un estudio placebo-controlado y doble ciego demostró

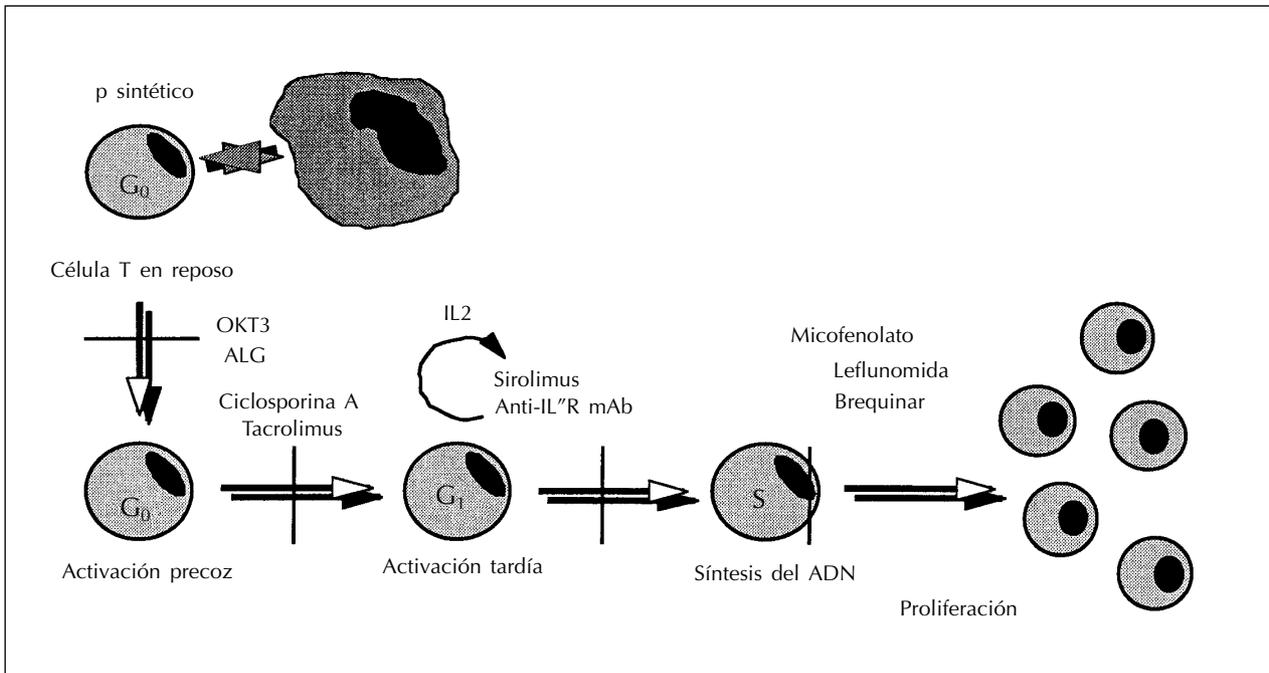


Fig. 1.—Efectos celulares de los agentes inmunosupresores.

que el MMF administrados junto con la CsA y los corticoesteroides reduce en forma significativa la incidencia del objetivo primario compuesto de rechazo agudo demostrado por biopsia/fracaso del tratamiento (definido como pérdida del trasplante, muerte o retirada prematura del estudio) a los seis meses después del trasplante desde 56% para los pacientes tratados con placebo a 38% para aquellos a los que se les administró 3 g/día de MMF y 30,3% para los pacientes tratados con 2 g/día de MMF. Esta reducción importante del rechazo o fracaso del tratamiento coincide con los resultados obtenidos en el estudio americano<sup>4</sup> y en el Tricontinental<sup>5</sup> en los que se comparó el efecto del MMF con la azatioprina como fármaco control y componente de un régimen de terapia triple que incluía la CsA y los corticoesteroides. Además, un análisis de la eficacia acumulada en estos tres ensayos clínicos después de un año del trasplante<sup>6</sup> confirmó la capacidad del MMF para reducir la incidencia del rechazo agudo demostrado por biopsia en comparación con un placebo o azatioprina. La utilización del MMF llevó a una significativa reducción del rechazo agudo demostrado por biopsia de 40,8% en los pacientes tratados con azatioprina/placebo a 19,8% y de 16,5% en aquellos administrados MMF 2 g/día y MMF 3 g/día, respectivamente. El MMF redujo significativamente la gravedad histológica del rechazo y, en con-

secuencia, la necesidad de anticuerpos antilinfocitarios. Es interesante destacar, que un año después del trasplante, el MMF redujo significativamente las pérdidas de trasplante debido al rechazo de 6,3% en el grupo placebo/azatioprina a 2,6% y 3,5% en el grupo de MMF 2 g/día y MMF 3 g/día, respectivamente.

Este impacto positivo en la reducción de los fallos inmunológicos persistieron durante 3 años después del trasplante. En el estudio Tricontinental<sup>7</sup> en que se administró azatioprina al grupo control, el MMF redujo las pérdidas de trasplante debido al rechazo de 9,9% en el grupo de la azatioprina a 5,8% y 3% en los grupos de MMF/2 g y MMF/3 g, respectivamente<sup>8</sup>. En este estudio, un análisis de intento de tratamiento del paciente y de la supervivencia del trasplante durante los 3 años de seguimiento demostró que la incidencia acumulativa de pérdida del trasplante (incluyendo la pérdida del trasplante debido a la muerte del paciente) en los grupos de MMF 2 g, MMF 3 g y placebo fueron 15,2%, 18,8% y 22% respectivamente. Las muertes de los pacientes en los grupos respectivos fueron 7,3%, 8,2% y 11,1%; el rechazo agudo fue la causa principal de pérdida del trasplante en todos los grupos. Al comparar las diferencias en las tasas de pérdida de trasplante a los tres años (inclusive la muerte) de los grupos MMF 2 g y MMF

3 g vs placebo fueron respectivamente 6,9% y 2,9%. Con respecto a la muerte, las diferencias entre las tasas de pérdida de trasplante a los tres años fueron de 7,6% y 3,2%, respectivamente. En el grupo de MMF 2 g, esto representa un riesgo relativo de 0,55 ( $p = 0,04$ ), o una reducción de pérdida de trasplante de 45% comparado con el grupo placebo. Un análisis del estudio Tricontinental también mostró una tendencia a favor del MMF 2 g y del MMF 3 g durante tres años en cuanto al trasplante y la supervivencia del paciente comparado con el grupo al que se le administró azatioprina<sup>7</sup>. Los datos a los tres años de los Estudios Europeo y Tricontinental también confirmaron el impacto negativo del rechazo agudo precoz en el paciente a largo plazo y la supervivencia del trasplante. En estos dos estudios, se comprobó que era cinco veces más probable que los pacientes que presentan un rechazo agudo demostrado por biopsia en los primeros seis meses después del trasplante perdieran el trasplante mientras que esta situación era cuatro veces más probable en aquellos pacientes que no habían presentado ningún rechazo. A los tres años después del trasplante, la incidencia acumulativa de efectos adversos al MMF<sup>7,8</sup> fue similar y coincidía con los resultados que fueron previamente mencionados<sup>3-5</sup>. El MMF se asocia con ligeros aumentos, de manera dosis-dependiente, de efectos adversos gastrointestinales y hematológicos además de infecciones y tumores malignos. Sin embargo, se ha observado una incidencia acumulativa mayor de enfermedades invasivas provocadas por citomegalovirus en pacientes tratados con azatioprina que en aquellos tratados con MMF 2 g (3,6%) y similar al de los pacientes tratados con MMF 3 g (8,1%) en el estudio Europeo. Estos datos sugieren que el aumento de la incidencia de infecciones oportunistas en los pacientes tratados con MMF no puede sólo atribuirse a la administración de MMF sino a la dosis acumulativa de agentes inmunosupresores convencionales. Recientemente se ha demostrado que al reducir las dosis de CsA y esteroides en pacientes tratados con 3 g de MMF, la incidencia de enfermedades provocadas por citomegalovirus sigue siendo similar a la que se observa en pacientes tratados con dosis convencionales de CsA y esteroides, sin un aumento del riesgo de rechazo<sup>9</sup>. Esta observación fue similar a la incidencia global de tumores malignos. En el estudio Tricontinental, la incidencia global de los tumores malignos fue más alta en todos los grupos en comparación con la incidencia aportada en el estudio europeo<sup>7,8</sup>. A los tres años, las tasas de mortalidad y las causas de muerte fueron similares en ambos estudios. Las en-

fermedades vasculares fueron la causa de muerte más frecuente, mientras que la muerte por infección y cáncer estaban en segundo y tercer lugar, respectivamente.

De acuerdo con estos resultados positivos, muchos centros de trasplante han sustituido la azatioprina por el MMF en regímenes triples o han añadido MMF a las terapias duales en la profilaxis del rechazo agudo en los trasplantes renales.

También se ha evaluado recientemente el tratamiento de tacrolimus (1 g/día) y MMF (2 g/día) en la prevención del rechazo agudo. En un estudio retrospectivo<sup>10</sup>, se les administró terapia de inducción a la mayoría de los pacientes. La asociación de tacrolimus, MMF y esteroides disminuyó en forma notable la incidencia del rechazo agudo a un mínimo de 8,2% en comparación con 21% en aquellos pacientes tratados con tacrolimus y esteroides. Además, el uso de MMF provocó una significativa reducción de las dosis de tacrolimus. Dos ensayos prospectivos recientes han estudiado la capacidad de un tratamiento de tacrolimus y micofenolato de reducir la incidencia del rechazo agudo. En el estudio europeo, se comprobó que, como ocurre en el caso de los regímenes basados en CsA, el añadido de 1 ó 2 g/día de MMF al tacrolimus y a los esteroides reduce a la mitad la incidencia de rechazo agudo de 48% a 25% y 23%, respectivamente. La utilización de MMF también disminuyó la proporción de rechazos agudos resistentes a los esteroides (de 16% a 6,5% y 4%) y la tasa de episodios recurrentes de rechazo (12%, 3%, y 3%), mostrando excelentes tasas de supervivencia del injerto seis meses después del trasplante<sup>11</sup>. El estudio americano también presenta datos similares<sup>12</sup>. En este ensayo, la inmunosupresión en el grupo control consistía de tacrolimus, esteroides y azatioprina y se empleó inducción en todos los pacientes. Como en el estudio europeo, la administración de 2 mg /día de MMF reduce mucho la posibilidad de un rechazo agudo comprobado por biopsia (de 33% en el grupo control a 30% en el grupo al que se le administró MMF 1 g y a 10% en el grupo de MMF 2 g) y retrasó el inicio del primer episodio de rechazo. La combinación de tacrolimus y MMF está asociada con un aumento en los niveles de MPA (el metabolito activo del MMF) y una disminución concomitante del MPAG debido a la interferencia del tacrolimus con la glucoronidación del MPA debido al efecto inhibitorio del fármaco sobre el UDPGT, que es 60 veces más potente que el de la CsA<sup>13</sup>. Este efecto interesante puede permitir la reducción de las dosis concomitantes de MMF administradas junto con el tacrolimus. La eficacia inmunosupresora del

tacrolimus puede ayudar a reducir o interrumpir el tratamiento con esteroides en una alta proporción de adultos<sup>14</sup> o pacientes pediátricos receptores de trasplante<sup>15</sup>.

La rapamicina es otro macrólido con efectos inmunosupresores que inhibe la proliferación celular producida por factores de crecimiento. En un ensayo con dosis crecientes, la rapamicina redujo la incidencia global de rechazo agudo a 7,5% de 32% en pacientes tratados con CsA/prednisona<sup>16</sup>. Además, en los pacientes tratados con rapamicina se logró la retirada de esteroides en un 78% de los casos 12 meses después del trasplante. En dos estudios multicéntricos grandes de fase III, se asoció el tratamiento con rapamicina 2 mg/día ó 5 mg/día con CsA y esteroides y se comparó con una terapia dual formada por CsA, esteroides y placebo (Estudio Global) o CsA, esteroides y azatriopina (Estudio americano). En el estudio global (n = 576), el uso de rapamicina en dosis de 2 y 5 mg/día redujo la incidencia de rechazo agudo de 29,6% a 19,4% y 11%, respectivamente. En el estudio americano (n = 719) se observó una disminución similar de 24% en el grupo control a 14,8% y 10,6%, en el grupo de 2 mg/día y 5 mg/día, respectivamente. En estos dos estudios, las tasas de supervivencia de los injertos después de un año fue de 90% o mayor en los grupos de rapamicina. La potencia inmunosupresora de la rapamicina llevó al diseño de un ensayo de terapia basado en la rapamicina en combinación con azatioprina y esteroides en comparación con un régimen de terapia triple estándar basado en CsA en la profilaxis del rechazo agudo<sup>17</sup>. La incidencia del rechazo agudo confirmado por biopsia fue similar en ambos grupos (41% vs 38%) pero la función renal fue mejor en los pacientes tratados con rapamicina dado que este macrólido no es nefrotóxico. En los próximos años la rapamicina puede constituir una alternativa frente a los inhibidores de la calcineurina en el diseño de regímenes no nefrotóxicos. Los principales efectos adversos de la rapamicina son la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y trombocitopenia que parecen depender de su concentración. En los primeros ensayos con rapamicina se observó un aumento de infecciones por *Pneumocystis carinii* y por lo tanto se recomienda una profilaxis sistemática con trimetoprima-sulfametoxazol. Para adecuar las dosis de rapamicina, se recomienda controlar los niveles sanguíneos con distintas concentraciones de acuerdo a la inmunosupresión concomitante administrada.

En resumen, se puede reducir mucho la incidencia de rechazo agudo a menos del 20% en los primeros 6 meses después del trasplante al combinar

un inhibidor de la calcineurina con MMF o rapamicina y con tasas altas de supervivencia del paciente y del injerto con un equilibrio adecuado entre el riesgo y el beneficio.

En paralelo con la progresión de los ensayos antes mencionados, principalmente aquellos que combinan los nuevos xenobióticos, los nuevos anticuerpos monoclonales han sido puestos a prueba en la prevención del rechazo agudo, generalmente asociados con CsA y esteroides con o sin azatiopina.

La interacción de IL-2 con su receptor celular desencadena la síntesis del ADN y la proliferación celular<sup>18</sup>. El receptor IL-2 consiste en tres sub-unidades: IL-2R alfa (55 kDa), IL-2R beta (70/75 kDa), y IL-2R gamma (64 kDa). La asociación no-covalente de todas las sub-unidades del receptor forma un receptor de alta afinidad para IL-2. La cadena sólo se expresa en los linfocitos activados y por lo tanto el bloqueo de esta cadena puede ser una manera selectiva de interferir la respuesta inmune. Los anticuerpos monoclonales murinos, que bloquean la interacción de IL-2 con su receptor fueron inicialmente estudiados en la profilaxis del rechazo renal. 33B3,1 y el anti-Tac son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la cadena y fueron utilizados en el trasplante clínico<sup>19,20</sup>. En estos estudios, la incidencia de rechazo fue 31% y 35% respectivamente, presentando pocos efectos colaterales. Sin embargo, estos anticuerpos murinos provocan el desarrollo de anticuerpos humanos contra las proteínas murinas que neutralizan su efecto terapéutico. Para superar estas limitaciones, se desarrollaron y estudiaron, en regímenes preventivos, anticuerpos quiméricos (basiliximab) y anticuerpos monoclonales (daclizumab) dirigidos contra la cadena de IL-2R. La administración de estos anticuerpos provoca la saturación prolongada de los receptores IL-2 $\alpha$  en los linfocitos circulantes. El Basiliximab asociado con la microemulsión de CsA y esteroides redujo al 35% la proporción de pacientes que experimentaron episodios de rechazo agudo confirmados por biopsia de 49% en pacientes tratados con CsA y esteroides ( $p = 0,009$ ), dentro del primer año después del trasplante. A pesar de la disminución del rechazo agudo, el uso de este cuerpo selectivo no aumentó el número de infecciones oportunistas o la incidencia global de efectos adversos.

De la misma manera, el efecto del daclizumab añadido a la inmunosupresión dual redujo significativamente el rechazo agudo demostrado por biopsia de 47% a 28% ( $p = 0,001$ ), la necesidad de una terapia antilinfocitaria adicional (16% vs 8%,  $p = 0,02$ ) después de un trasplante renal, mejoró la supervivencia del paciente y no aumentó la toxicidad del

régimen de inmunosupresión<sup>22</sup>. Este anticuerpo también se ha asociado con un régimen triple<sup>23</sup>. En este estudio, 22% de pacientes tratados con daclizumab desarrollaron rechazo agudo demostrado por biopsia en comparación con 47% de pacientes tratados con terapia triple ( $p = 0,03$ ). Los pacientes a los que se administró daclizumab no presentaron reacciones adversas al fármaco y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en relación con las infecciones oportunistas o tumores malignos después de los seis meses.

En asociación con MMF, CsA y los esteroides, el daclizumab redujo además la incidencia de rechazo agudo en un 12%. El excelente perfil de seguridad y eficacia inmunosupresora de estos nuevos anticuerpos anti-IL2R monoclonales sugieren que pueden ser de gran ayuda en la restricción o evitación del uso de inhibidores de calcineurina y esteroides en el trasplante renal<sup>24</sup>.

La respuesta inmune a los aloantígenos necesita de la migración de células inmunes a los lugares de estimulación antigénica. En este proceso, la adhesión de moléculas desempeña un papel importante dado que es un mediador en la adherencia de linfocitos circulantes a las células endoteliales y a la matriz extracelular. Por lo tanto, los anticuerpos monoclonales que actúan contra estas moléculas pueden resultar inmunosupresoras porque pueden interferir con el reclutamiento de las células y la migración a los tejidos diana. La eficacia terapéutica de estos anticuerpos monoclonales fue demostrada en modelos experimentales. Un anticuerpo monoclonal murino anti-ICAM-1 (enlimomab) no ha evitado ni el rechazo ni el retraso en la función del injerto en un ensayo clínico<sup>25</sup> en fase III. Por otra parte, un anticuerpo monoclonal murino anti-LFA-1 no redujo la manifestación del rechazo agudo<sup>26</sup> y se observó una tendencia hacia una menor incidencia de insuficiencia renal post-trasplante con el uso de este anticuerpo. En la actualidad se está realizando un estudio multicéntrico para evaluar la utilidad potencial de este agente para esta indicación.

Recientemente, se han evaluado los anticuerpos antilinfocitarios policlonales clásicos en protocolos profilácticos. Se comparó la globulina anti-timocitaria de conejo (Timoglobulina) con el antisero de caballo (Atgam) para prevenir el rechazo agudo<sup>27</sup>, ambos agentes se asociaron con un inhibidor de la calcineurina, esteroides y azatioprina o MMF. Aproximadamente un año después del trasplante, el 4% de los pacientes tratados con timoglobulina experimentaron un rechazo agudo comparado con el 25% de los pacientes tratados con Atgam ( $p = 0,014$ ). Los pacientes tratados con

timoglobulina tenían menos enfermedades debidas a citomegalovirus, ningún episodio de rechazo recurrente y la supervivencia del injerto fue más alta.

Se ha demostrado que tanto la timoglobulina como el MMF son inmunosupresores potentes. Por otra parte, los riñones de donantes que no subóptimos pueden tener mayor susceptibilidad a la nefrotoxicidad con CsA. Con el fin de evitar el uso de inhibidores de la calcineurina, hemos estudiado la combinación de MMF, timoglobulina y dosis bajas de esteroides para prevenir el rechazo agudo en receptores de trasplante de bajo riesgo que han recibido un injerto sub-óptimo<sup>28</sup>. Cuatro de 17 pacientes incluidos en este estudio presentaron un rechazo agudo demostrado por biopsia y al 70% de los trasplantados no se necesitó administrarles ciclosporina tres meses después del trasplante. Estos resultados preliminares sugieren que es posible evitar el uso sistemático de los inhibidores de la calcineurina en el trasplante renal y, en la actualidad, se están realizando tres estudios empleando anticuerpos policlonales o los nuevos anticuerpos monoclonales anti-IL2R. Otra utilidad potencial de la combinación de MMF y la preparación policlonal pudiera ser el evitar el uso de esteroides<sup>29</sup>.

## TRATAMIENTO DEL RECHAZO AGUDO

El uso de altas dosis de esteroides ha sido el tratamiento de primera línea del rechazo agudo. Los rechazos corto-resistentes o refractarios fueron rescatados con anticuerpos antilinfocitarios policlonales o monoclonales. Recientemente se han estudiado dos preparados policlonales para el tratamiento de rechazos agudos cortico-resistentes de grado I ó grados II y III<sup>30</sup>. La timoglobulina logró revertir con éxito el rechazo agudo en un 88% de los casos en comparación con el 76% de pacientes tratados con Atgam ( $p = 0,027$ ), y la proporción de pacientes con episodios de rechazo recurrente fue mucho más bajo en aquellos tratados con timoglobulina (17% vs 36%,  $p = 0,011$ ).

En contraste con el primer inhibidor de calcineurina (CsA) o el primer agente antipurínico (azatioprina) utilizados en el trasplante renal, el nuevo agente de anti-calcineurina, tacrolimus, y el nuevo antipurínico, MMF, son efectivos en el tratamiento del rechazo. En un estudio llevado a cabo en un solo centro, se utilizó el tacrolimus con éxito como agente de rescate en los rechazos resistentes que se presentaron bajo tratamiento con CsA<sup>31</sup>. El tacrolimus rescató el 85% de los rechazos agu-

dos celulares, 65% de los rechazos celulares y vasculares y 40% de los rechazos celulares con ausencia de función primaria del injerto. En un ensayo multicéntrico<sup>32</sup>, se evaluó el tacrolimus para el tratamiento del rechazo refractario a los esteroides con una terapia previa anti-linfocitaria en la mayoría de los casos (81%). El cambio del uso de CsA a tacrolimus llevó a una mejoría de la función renal en el 78% de los casos, a una estabilización en 11% y a un progresivo deterioro en 11%. El riesgo de sufrir un deterioro progresivo se relaciona con la creatinina sérica pretacrolimus, y sugiere que la respuesta terapéutica es mejor cuanto antes se comienza el tratamiento. Catorce por ciento de casos presentaron episodios recurrentes de rechazo. El índice global de infección fue de 15% y la supervivencia a un año del injerto y del paciente fue de 75% y 93% respectivamente. Estos datos indican que el tacrolimus es un agente importante en el tratamiento del rechazo del injerto en determinados pacientes.

Se ha demostrado que el MMF es efectivo en el tratamiento del rechazo agudo refractario<sup>33</sup> o del primer rechazo celular del injerto<sup>34</sup>. Dado que los pacientes con episodios de rechazo celular agudo refractario a la terapia estándar con esteroides y anticuerpos anti-linfocitarios tienen alto riesgo de perder sus injertos, en un ensayo prospectivo y al azar se utilizó el MMF en estos casos en comparación con altas dosis de esteroides intravenosos<sup>35</sup>. En este estudio, la proporción de pacientes tratados con MMF que presentaron un rechazo agudo comprobado por biopsia o presuntivo, o que fueron clasificados como fallo del tratamiento, fue significativamente más bajo que los pacientes a los que se les administró esteroides (39% vs 54%) seis meses después de haber sido incluidos en el estudio. Esto llevó a una reducción clínicamente significativa en el uso de agentes anti-linfocitarios de 24,7% en pacientes tratados con esteroides a 10,4% en pacientes a los que se les administró MMF después de su inclusión en el estudio. Además, el uso de MMF se asoció con una reducción significativa, de más de 40% en la pérdida del injerto o la muerte del paciente un año después de haber sido incluidos en el estudio. Estos resultados positivos en el tratamiento del rechazo refractario coinciden con los recientemente publicados acerca de la utilidad del MMF en el tratamiento del rechazo agudo celular<sup>34</sup>. En este estudio controlado, doble ciego, doble «dummy», los receptores de injertos renales que presentaron un primer rechazo celular comprobado por biopsia en el período de seis meses después del trasplante fueron tratados con MMF (3 g/día) y con

esteroides intravenosos o azatriopina (1-2 mg/kg/día) y esteroides intravenosos. En comparación con los esteroides intravenosos, el MMF disminuyó el uso posterior de la terapia antilinfocitaria (41,7% vs 16,8%), y la proporción de pacientes que perdieron su injerto o murieron (14,8% vs 8,9%) a los seis meses. En los pacientes tratados con MMF, había una tendencia hacia una mejor función renal que podía ser debido a una resolución más rápida y completa del rechazo en estos pacientes. En este estudio se realizó un largo seguimiento para determinar si el uso de MMF en el tratamiento de un primer rechazo agudo tendría efecto en la reducción de la pérdida tardía del injerto y el rechazo crónico. Sin embargo, en ambos estudios el MMF se asoció con una mayor incidencia de sucesos adversos. La enfermedad por citomegalovirus fue más alta en los pacientes tratados con MMF en comparación con los tratados con esteroides en el Estudio de Rechazo Refractario (9,1% vs 1,4%), aunque fue similar en ambos grupos en el Estudio de Rechazo Renal Agudo. En la práctica clínica de rutina, con menos limitaciones que en las condiciones de estudio, los ajustes de la dosis podrían ayudar a reducir los efectos colaterales del MMF.

Por otra parte, la combinación de los dos agentes utilizados eficazmente en la terapia de rescate, tales como el MMF y el tacrolimus, pueden constituir una asociación prometedora en el tratamiento del rechazo córtico-resistente, refractario o humoral<sup>35,36</sup>.

## INMUNOSUPRESIÓN DE MANTENIMIENTO

No está establecido aún cual es el régimen inmunosupresor ideal de mantenimiento. La mayoría de los centros utilizan CsA, esteroides, y en algunas ocasiones azatriopina como tratamiento de inmunosupresión de mantenimiento. Los principales objetivos de la inmunosupresión de mantenimiento son evitar los episodios tardíos de rechazo agudo y la nefropatía crónica del trasplante/rechazo crónico, que es la causa principal del fracaso tardío del trasplante. Sin embargo y aunque aún es demasiado pronto para evaluar la utilidad de los nuevos agentes, las nuevas combinaciones terapéuticas parecen tener un efecto modesto sobre la vida media del injerto. Por otra parte, el uso a largo plazo de los inmunosupresores se asocia con nefrotoxicidad, en los regímenes basados en el uso de los inhibidores de la calcineurina, morbilidad debido a los esteroides y el aumento del riesgo de neoplasia. El uso concomitante de

CsA y azatioprina<sup>37</sup> o MMF<sup>38,39</sup> permite disminuir drásticamente las dosis de CsA para minimizar su nefrotoxicidad. Recientemente se ha publicado que la conversión de CsA a azatioprina un año después del trasplante provoca una mejoría a largo plazo en la función renal y el control de la tensión sanguínea sin tener un efecto negativo sobre el injerto o la supervivencia del paciente<sup>40</sup>. Estos datos sugieren que se pueden realizar estrategias similares con los nuevos inmunosupresores potentes, tales como el MMF o la rapamicina. Además estos agentes pueden ayudar a eliminar los esteroides<sup>41,46</sup>.

### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En los últimos años el trasplante ha ingresado en la era terapéutica moderna con la introducción de varios inmunosupresores que actúan en diferentes momentos de la reacción ante el injerto. Por lo tanto, se han diseñado diferentes combinaciones de fármacos que son aditivas o sinérgicas. Esas potentes asociaciones han reducido rápidamente la incidencia del rechazo agudo a menos del 20% al poco tiempo después del trasplante. A partir de estos datos recientes, se plantea la pregunta si merece la pena el intento de reducir el rechazo agudo a tasas más bajas con cualquier coste y si estas reducciones potenciales serán clínicamente relevantes. Es probable que la mejor opción sea mantener la baja incidencia de rechazo agudo y al mismo tiempo reducir la co-morbilidad relacionada con el uso del fármaco, es decir, los efectos colaterales asociados a los esteroides y minimizar o evitar la nefrotoxicidad. En este aspecto, la proporción creciente de donantes de mayor edad hace que sea necesario el diseño de protocolos acordes a la calidad del injerto y no sólo de acuerdo a las características del receptor. La prevención y el tratamiento de la nefrotoxicidad crónica sigue siendo un tema de interés especialmente si recordamos que los factores inmunes y no inmunes están presentes en su patogénesis por lo que es evidente que el papel de los inmunosupresores estará limitado. El uso de fármacos antifibrogénicos auxiliares puede ser de ayuda.

Finalmente, uno de los retos más importantes en el trasplante de órganos es la inducción de la tolerancia inmune-donante específica para promover la aceptación permanente del injerto. Los ensayos clínicos de trasplante sobre la inducción de la tolerancia plantea muchas preguntas y temas científicos y éticos muy polémicos<sup>42</sup>. Existe cada vez más evidencia que la terapia inmunosupresora basada en el uso de los inhibidores de la calcineurina bloquea las

señales intracelulares necesarias para inducir al menos algunos tipos de tolerancia. Esto plantea la pregunta sobre qué xenobióticos se deben emplear en los estudios tolerogénicos en humanos. El bloqueo de la co-estimulación parece muy prometedor en la inducción de la tolerancia al trasplante. En modelos experimentales de inducción de tolerancia por medio del bloqueo co-estimulador, las CsA parecen amortiguar, más que aumentar, la tolerancia<sup>43</sup>. La rapamicina o el MMF pueden ser buenas alternativas a los inhibidores de la calcineurina en los ensayos clínicos basados en el bloqueo co-estimulador.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi H y cols.: A comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 63: 977-983, 1997.
2. Mayer D, Dmitrevski J, Squifflet JP y cols.: Multicentre randomised trial comparing tacrolimus and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 64: 436-443, 1997.
3. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321-1325, 1995.
4. Sollinger HW for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
5. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, randomised, clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037, 1996.
6. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C for the International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Group: Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. A pooled efficacy analysis of three randomised, double blind, clinical studies in prevention of rejection. *Transplantation* 63: 39-47, 1997.
7. Mathew TH for The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, long-term randomised multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. Results at three years. *Transplantation* 65: 1450-154, 1998.
8. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: European mycophenolate mofetil trial: 3-year results. *Transplantation* (in press).
9. Moreso F, Serón D, Morales JM y cols.: Incidence of leucopenia and cytomegalovirus disease in kidney transplants treated with mycophenolate ofetil combined with low cyclosporine and steroid doses. *Clin Transplantation* 12: 198-205, 1998.
10. Roth D, Colona J, Burke GW, Ciancio G, Esquenazi V, Miller J: Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 65: 248-252, 1998.

11. Vanrenterghem Y, Squiflet JP, Forsythe J y cols.: Co-administration of tacrolimus and mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 30: 1290-1291, 1998.
12. Méndez R for the FK 506 MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group: FK 506 and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: Six-month results of multicenter, randomised dose ranging trial. *Transplant Proc* 30: 1287-1289, 1998.
13. Zucker K, Tsaroucha A, Olson L, Esquenazi V, Tzakis A, Miller J: Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolate acid glucuronidation. *Ther Drug Monit* 21: 35-43, 1999.
14. Shapiro R, Jordan ML, Scantlebury VP y cols.: A prospective randomised trial of FK506-based immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 59: 485-490, 1995.
15. Shapiro R, Scantlebury VP, Jordan ML y cols.: Pediatric renal transplantation under tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 67: 299-303, 1999.
16. Khan BD, Podbielski J, Napoli KL, Katz SM, Meier-Kriesche HU, Van Buren CT: Immunosuppressive effects of a sirolimus/cyclosporine combination regimen for renal transplantation. *Transplantation* 66: 1040-1046, 1998.
17. Groth CG, Bäckman L, Morales JM y cols. for The Sirolimus European Renal Transplant Study Group: *Transplantation* 67: 1036-1042, 1999.
18. Waldmann TA: The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today* 14: 264-270, 1993.
19. Souillou JP, Cantarovich D, Le Mauf B y cols.: Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (3B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. *N Engl J Med* 322: 1175-1182, 1990.
20. Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CB y cols.: A randomised prospective trial of anti-Tac monoclonal antibody in human renal transplantation. *Transplantation* 51: 107-113, 1991.
21. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M for the United States Simulect Renal Study Group: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 67: 276-284, 1999.
22. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson R for The Daclizumab Double Therapy Study Group: Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 67: 110-115, 1999.
23. Vincenti F, Kirkman R, Light S y cols. for The Daclizumab Triple Therapy Study Group: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 338: 161-165, 1998.
24. Vincenti F, Grinyó JM, Ramos E y cols.: Can antibody prophylaxis allow sparing of other immunosuppressives. *Transplant Proc* 31: 1246-1248, 1999.
25. Salmela K, Wranner L, Ekberg H y cols.: A randomised multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 67: 729-736, 1999.
26. Hourmant M, Bedrossian J, Durand D y cols.: A randomised multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantation. *Transplantation* 62: 1565-1570, 1996.
27. Brennan D, Flavin K, Lowell J y cols.: A randomised, double-blinded comparison of thymoglobulin versus atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999, 67: 1011-1018.
28. Grinyó J, Gil-Vernet S, Serón D y cols.: Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2601-2604, 1998.
29. Birkeland SA: Steroid-free immunosuppression after kidney transplantation with antithymocyte globulin induction and cyclosporine and mycophenolate mofetil maintenance therapy. *Transplantation* 66: 1207-1210, 1998.
30. Gabe AO, First MR, Tesi RJ y cols.: Results of the double-blind, randomised multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute reject episodes after renal transplantation. *Transplantation* 66: 29-37, 1998.
31. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA y cols.: FK 506 «rescue» for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 57: 860-865, 1994.
32. Woodle ES, Thistlethwaite R, Gordon JH y cols.: A multicenter trial of FK 506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. *Transplantation* 62: 594-599, 1996.
33. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group: Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 61: 722-729, 1996.
34. The Mycophenolate Mofetil Acute Renal Rejection Study Group: Mycophenolate mofetil for the treatment of a first acute renal allograft rejection. *Transplantation* 65: 235-241, 1998.
35. Carl S, Dörsam J, Mandelbaum A, Staehler G, Wiesel M: Combining FK 506 and mycophenolate mofetil for the treatment of acute corticosteroid-resistant rejection following kidney transplantation: a new therapeutic concept. *Transplant Proc* 30: 1236-1237, 1998.
36. Pascual M, Saidman S, Tolckoff-Rubin N y cols.: Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 66: 1460-1464, 1998.
37. Mourad G, Vela C, Ribstein J, Mimran A: Long-term improvement in renal function after cyclosporine reduction in renal transplant recipients with histologically proven chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 65: 661-667, 1998.
38. Weir MR, Anderson L, Fink JC y cols.: A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 64: 1706-1710, 1997.
39. Hueso M, Bover J, Serón D y cols.: Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 66: 1727-1731, 1998.
40. MacPhee IAM, Bradley JA, Briggs JD y cols.: Long-term outcome of a prospective randomised trial of conversion from cyclosporine to azathioprine treatment one year after renal transplantation. *Transplantation* 66: 1186-1192, 1998.
41. Grinyó JM, Gil-Vernet S, Serón D y cols.: Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 63: 1688-1690, 1997.

## INMUNOSUPRESIÓN DESPUÉS DE UN TRASPLANTE RENAL

42. Rose S, Blustein N, Rotrosen D for The Expert Panel: Recommendations of the expert panel on ethical issues in clinical trials of transplant tolerance. *Transplantation* 66: 1123-1125, 1998.
43. Li I, Zheng XX, Li XC, Zand MS, Strom T: Combined costimulation blockade plus rapamycin but not cyclosporine produces permanent engraftment. *Transplantation* 66: 1387-1388, 1998.