



Capítulo 43

Inmunosupresión en el trasplante renal

Federico Oppenheimer Salinas, Julio Pascual Santos, Luis Pallardó Mateu

1. INTRODUCCIÓN

2. CORTICOSTEROIDES

- 2.1. Mecanismo de acción
- 2.2. Indicaciones
- 2.3. Efectos adversos

3. AZATIOPRINA

- 3.1. Mecanismo de acción
- 3.2. Indicaciones
- 3.3. Efectos adversos

4. INHIBIDORES DE CALCINEURINA: CICLOSPORINA A (NEORAL®) Y TACROLIMUS (PROGRAF®, ADVAGRAF®)

- 4.1. Ciclosporina A
- 4.2. Tacrolimus

5. INHIBIDORES DE MTOR: SIROLIMUS (RAPAMUNE®) Y EVEROLIMUS (CERTICAN®)

6. DERIVADOS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO: MOFETIL MICOFENOLATO (CELLCEPT®) O ÁCIDO MICOFENÓLICO CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO (MYFORTIC®)

- 6.1. Mecanismo de acción
- 6.2. Farmacocinética
- 6.3. Indicaciones
- 6.4. Efectos adversos

7. NUEVOS INMUNOSUPRESORES: BELATACEPT Y JAK-3

8. ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS

- 8.1. Anticuerpos policlonales
- 8.2. Anticuerpos monoclonales

9. PROTOCOLOS CLÍNICOS DE INMUNOSUPRESIÓN

- 9.1. Protocolos de inmunosupresión primaria
- 9.2. Tratamiento del rechazo agudo
- 9.3. Inmunosupresión de mantenimiento

10. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

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

2. CORTICOSTEROIDES

2.1. Mecanismo de acción

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

2.2. Indicaciones

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

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

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

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

2.3. Efectos adversos

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

3. AZATIOPRINA

3.1. Mecanismo de acción

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

3.2. Indicaciones

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

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

3.3. Efectos adversos

La administración de azatioprina puede ocasionar mielodepresión (neutropenia y, con menor frecuencia, trombocitopenia) y, a veces, anemia megaloblástica, que no siempre responde al tratamiento con vitamina B₁₂ y ácido fólico (v. cap. 46.5).

Algunos pacientes presentan toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de instaurar el tratamiento, que mejora rápidamente tras la reducción o suspensión del fármaco (v. cap. 46.4). El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar neoplasias (v. cap. 46.3). El alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa), interfiere en la metabolización de la azatioprina, por lo que puede incrementar sus efectos secundarios.

4. INHIBIDORES DE CALCINEURINA: CICLOSPORINA A (NEORAL[®]) Y TACROLIMUS (PROGRAF[®], ADVAGRAF[®])

4.1. Ciclosporina A

4.1.1. Mecanismo de acción

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

4.1.2. Farmacocinética

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

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

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

4.1.3. Indicaciones

La ciclosporina A se utiliza exclusivamente en inmunosupresión primaria en asociación con otros inmunosupresores. En pacientes con necrosis tubular aguda (v. cap. 45) es aconsejable disminuir la dosis o incluso retrasar su introducción varios días, ya que podría prolongar el período de disfunción inicial del injerto.

Tabla 1
Fármacos que interfieren en el metabolismo de la ciclosporina A
o potencian su nefrotoxicidad

Disminuyen los niveles	Incrementan los niveles	Potencian la nefrotoxicidad
• Carbamazepina • Cotrimoxazol* • Fenobarbital • Fenitoína • Isoniazida • Metoprolol • Rapamicina	• Bromocriptina • Cimetidina • Danazol • Diltiazem • Eritromicina • Fluconazol • Itraconazol • Ketoconazol • Nicardipina • Tobramicina • Vancomicina • Verapamilo	• Amfotericina B • Gentamicina • Melfalán • Cotrimoxazol • Vancomicina

*En administración intravenosa.

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

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

4.1.4. Efectos adversos

La **nefrotoxicidad aguda** se asocia con niveles de ciclosporinemia elevados y es frecuente durante las primeras semanas del trasplante. Se origina por la intensa vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular. Se manifiesta por oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia e hiperpotasemia moderada, y revierte al disminuir la do-

Tabla 2

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

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

sis. La **nefrotoxicidad crónica** es más importante y se debe a la exposición continuada de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal. A nivel histológico se han descrito diversas lesiones, como arteriopatía, fibrosis intersticial en bandas, atrofia tubular, y en casos graves *microangiopatía trombótica*, que clínicamente se manifiesta como un síndrome hemolítico urémico. Por esta eventual complicación debe evitarse el tratamiento con ciclosporina A en pacientes con antecedentes de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombótica trombocitopénica como enfermedad renal de base, por el elevado riesgo de recidiva postrasplante (v. caps. 45 y 47).

Otros efectos adversos frecuentes se relacionan en la **tabla 3**. Entre las neoplasias malignas, las más frecuentes son las cutáneas, aunque la enfer-

Tabla 3

Efectos adversos de la ciclosporina A

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

medad linfoproliferativa (asociada a la infección por virus de Epstein-Barr) y el sarcoma de Kaposi (asociada a la infección por herpesvirus 8) se observan con mayor frecuencia que en la población general (v. cap. 46.3).

4.2. Tacrolimus

4.2.1. Mecanismo de acción

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

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

4.2.2. Farmacocinética

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

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

Existen dos formulaciones: la clásica, que requiere de su administración cada 12 horas (Prograf®), y la más reciente, administrada una vez al día (Advagraf®). La dosis total diaria es la misma, aunque algunos pacientes podrían requerir una dosis inicial mayor de Advagraf® si se plantea obtener los mismos niveles objetivo que con Prograf®.

4.2.3. Indicaciones

El tacrolimus se utiliza para *prevenir el rechazo agudo del injerto* y para el *tratamiento del rechazo agudo resistente a los corticosteroides*.

- **Inmunosupresión primaria:** se administra en asociación con esteroides y derivados del ácido micofenólico o inhibidores de mTOR. La dosis inicial recomendada es de **0,1-0,2 mg/kg**. En días sucesivos, deberá ajustarse la dosis en función de las concentraciones sanguíneas. Actualmente se recomienda mantener niveles sanguíneos predosis entre 8 y 12 ng/ml en el período de inducción, y posteriormente entre 4 y 8 ng/ml. Si se utilizan anticuerpos de inducción, pueden mantenerse niveles entre 4 y 8 ng/ml desde el principio.
- **Terapia de rescate:** el tacrolimus es eficaz en el tratamiento del rechazo agudo del injerto resistente a corticoides y otros tratamientos. La dosis inicial recomendada es la misma que para la inmunosupresión primaria.

4.2.4. Efectos adversos

Los efectos adversos con mayor significado clínico son:

- **Nefrotoxicidad:** similar a la que produce la ciclosporina A.
- **Intolerancia hidrocarbonada,** más frecuente que en pacientes tratados con ciclosporina A: hiperglucemia (16,2% frente a 6,9%) y diabetes mellitus (11,6% frente a 2,1%) (v. cap. 46.2).
- **Alteraciones neurológicas:** temblor, cefalea, mareo, y cuadros neurológicos más graves (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis, etc.).

Mayor susceptibilidad al desarrollo de **infecciones** y neoplasias (v. caps. 44 y 46.3).

5. INHIBIDORES DE MTOR: SIROLIMUS (RAPAMUNE®) Y EVEROLIMUS (CERTICAN®)

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

En inmunosupresión primaria, asociados a ciclosporina A, tienen un efecto inmunosupresor sinérgico, y la incidencia de rechazo agudo varía entre el 10 y el 20%. Aunque compiten con el tacrolimus por la misma ciclofilina, la asociación tacrolimus-inhibidor de mTOR es al menos tan eficaz como la asociación tacrolimus-ácido micofenólico. Diversos ensayos clínicos están tratando de precisar su valor en inmunosupresión de mantenimiento en diversas pautas.

Su principal ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, aunque se ha descrito proteinuria relevante, especialmente tras su uso tardío en injertos con fun-

ción deteriorada. En casos de nefrotoxicidad puede ser útil su asociación con micofenolato, tras la suspensión del anticalcineurínico. Una ventaja adicional es la menor tasa de infecciones por citomegalovirus. Sus efectos secundarios más importantes son: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y trombocitopenia, que están en relación con la dosis administrada. En pacientes con función renal ya crónicamente deteriorada y proteinuria es frecuente el empeoramiento de ésta.

6. DERIVADOS DE ÁCIDO MICOFENÓLICO: MOFETIL MICOFENOLATO (CELLCEPT®) O ÁCIDO MICOFENÓLICO CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO (MYFORTIC®)

6.1. Mecanismo de acción

El **micofenolato** es un etil éster del ácido micofenólico que inhibe selectivamente la síntesis *de novo* de las purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. El **ácido micofenólico con recubrimiento entérico** es una sal sódica diseñada para tratar de mejorar su tolerancia gastrointestinal. La eficacia y la seguridad de ambos fármacos son similares. Su indicación principal es la prevención del rechazo agudo del injerto y podrían tener un papel destacado en la prevención del rechazo crónico.

6.2. Farmacocinética

Tras su administración oral se absorben rápida y completamente. El micofenolato se hidroliza a ácido micofenólico. En plasma se une a proteínas, se metaboliza en el hígado a glucuronato de ácido micofenólico, su único metabolito, que es inactivo y se elimina por orina, preferentemente por excreción tubular.

6.3. Indicaciones

Suelen emplearse con ciclosporina A o tacrolimus para prevenir el rechazo agudo del injerto. También se han propuesto para el tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides o refractario al tratamiento.

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

6.4. Efectos adversos

Los más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea), que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas diarias, o bien disminuyéndola. Pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucocitopenia o trombocitopenia), que no suelen ser graves. Las infecciones víricas, sobre todo por citomegalovirus, son más frecuentes que cuando se utilizan en su lugar inhibidores de mTOR.

7. NUEVOS INMUNOSUPRESORES: BELATACEPT Y JAK-3

Belatacept es una proteína de fusión de segunda generación (CTLA4)-Ig. Bloquea la señal de coestimulación uniéndose a los antígenos CD80 y CD86 de las células presentadoras, promoviendo así anergia y apoptosis de células T. Su eficacia es similar a la de la ciclosporina A, pero con un perfil de toxicidad más favorable. Una pauta de intensidad y dosis moderadas sería: 10 mg/kg por vía intravenosa los días 1, 5 y 14 postrasplante renal, y posteriormente cada 4 semanas de forma indefinida. La necesidad de la vía parenteral y un leve aumento en el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa en receptores con serología negativa pretrasplante al virus de Epstein-Barr podrían limitar parcialmente su uso.

Para evitar los anticalcineúricos se desarrolla actualmente el inhibidor de Janus cinasa CP-690.550 (**JAK-3**), que se ensaya administrado por vía oral con basiliximab, micofenolato y esteroides. Los resultados iniciales sugieren que su administración conjunta con micofenolato comporta una inmunosupresión excesiva, con aumento de las infecciones por virus BK y citomegalovirus.

8. ANTICUERPOS ANTILINFOCITARIOS

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

8.1. Anticuerpos policlonales

Se obtienen tras inmunización del caballo o, más comúnmente, el conejo con células tímicas o linfoblastos. A partir del suero se consigue un prepa-

rado rico en IgG, purificado para eliminar anticuerpos con reacción cruzada frente a plaquetas, neutrófilos o hematíes. Todo el proceso conlleva la falta de homogeneidad en la concentración de inmunoglobulinas y, por tanto, de la potencia de los distintos tipos de preparados e incluso de los lotes de un mismo producto.

8.1.1. Indicaciones

Los anticuerpos policlonales están indicados en:

- Prevención del rechazo agudo (*tratamiento de inducción*) en pacientes considerados de *alto riesgo inmunológico*, por ejemplo con elevada sensibilización HLA frente al panel y retrasplantes (v. cap. 39), o que reciben órganos de *donantes límites* y de edad avanzada, con alto riesgo de presentar función retardada del injerto. Se emplean en combinación con esteroides, micofenolato y anticalcineurínicos o, con menor frecuencia, inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus o everolimus). Permiten administrar dosis iniciales reducidas de los anticalcineurínicos o demorar su introducción (terapia secuencial).
- Tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III de Banff (v. cap. 45) o que no responde a los bolos de esteroides.

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

8.1.2. Efectos adversos

El carácter heterólogo de las globulinas antilinfocitarias puede inducir anticuerpos neutralizantes, que pueden desencadenar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero, así como limitar su eficacia inmunosupresora. La reacción de dichas globulinas con algunos antígenos linfocitarios puede desencadenar activación de estas células con liberación de citocinas, que puede cursar con escalofríos, fiebre y síntomas sistémicos, fundamentalmente con las primeras dosis. Para la prevención de estas reacciones precoces se administran esteroides, antihistamínicos y antitérmicos por vía in-

travenosa, y la infusión de los anticuerpos policlonales se efectuará a través de un catéter venoso central en no menos de 6 horas. Los efectos secundarios a medio y largo plazo se relacionan con su efecto inmunosupresor. Los anticuerpos policlonales pueden incrementar el riesgo de infecciones (por virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr) (v. cap. 44), y los pacientes pueden beneficiarse de estrategias profilácticas antivíricas. Otras infecciones oportunistas pueden ser debidas a *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, etc., y se relacionan con la inmunosupresión acumulada por el paciente y no solamente con la administración de anticuerpos policlonales. El tratamiento con globulinas antilinfocitarias, así como una serología negativa para el virus de Epstein-Barr del receptor, se relacionan con el riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos en la población trasplantada renal.

8.2. Anticuerpos monoclonales

Son producto de la hibridación de esplenocitos de ratones inmunizados con un antígeno determinado (p. ej., células T humanas) con células de estirpe mielomatosas, de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar de forma ilimitada un clon de células productoras de un anticuerpo específico. El mantenimiento y la expansión de clones celulares proporciona una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales. Su ventaja frente a los policlonales es su pureza y homogeneidad.

Dado el origen murino de los anticuerpos monoclonales, éstos pueden ser reconocidos como proteínas heterólogas por el paciente, lo que le induce al desarrollo de anticuerpos antimurinos neutralizantes. Estos anticuerpos pueden reducir la eficacia de tratamientos prolongados o hipotecar sucesivos ciclos de tratamiento. Para obviar estos problemas, la ingeniería genética ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados, en los que una porción creciente de la fracción variable del anticuerpo es de origen humano, con lo que se evita la formación de anticuerpos antimurinos.

8.2.1. OKT3

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

8.2.2. Basiliximab (Simulect®)

Este anticuerpo quimérico de origen murino está formado por IgG_{1κ} dirigida contra la cadena α del receptor de IL-2. Está indicado como pauta de inducción para la prevención del rechazo del injerto. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes y es bien tolerado. Previene la expansión clonal del linfocito T, y es menos eficaz en la prevención de dicha respuesta en las células memoria. En consecuencia, su uso estaría indicado en pacientes

con riesgo inmunológico estándar o bajo, sin sensibilización HLA o con baja tasa de anticuerpos. Se administran dos dosis de 20 mg por vía intravenosa los días 0 y 4 después del trasplante, lo que permite saturar el receptor de la IL-2 durante 30-45 días. Aunque su potencia de prevención de rechazo agudo es menor que la obtenida con anticuerpos policlonales, se asocian a menos efectos secundarios y similar supervivencia de injerto o paciente.

8.2.3. Daclizumab (Zenapax®)

Este anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino es similar al anterior. Está retirado del mercado en la actualidad.

8.2.4. Rituximab (Mabthera®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 del linfocito B, que inhibe la proliferación celular e induce apoptosis. Aprobado para el tratamiento de los linfomas de células B, se ha utilizado en la preparación del trasplante renal en presencia de incompatibilidad ABO y en el tratamiento del rechazo agudo humoral. El tratamiento incluye la administración de una sola dosis de 375 mg/m², que provoca una depleción de linfocitos B que se mantiene durante semanas o meses. Puede administrarse en vena periférica y, aunque infrecuente, puede provocar reacciones anafilácticas, lo que aconseja su administración bajo una estrecha monitorización.

8.2.5. Alemtuzumab (Campath-1H)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al antígeno CD52 presente en los linfocitos T y B, en las células agresoras naturales y, en menor medida, en monocitos y macrófagos, indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Aunque no está aprobado para su uso en el paciente trasplantado, en Estados Unidos y Europa se ha utilizado en regímenes pretendidamente tolerogénicos, entre otros asociado a sirolimus, y se ha acompañado de una elevada incidencia de rechazo agudo humoral. Los efectos secundarios incluyen reacciones de primera dosis, menos graves que las debidas a OKT3, así como anemia, leucopenia y pancitopenia. Su lugar en la inmunosupresión del paciente trasplantado renal debe venir dada por estudios aleatorizados que demuestren sus posibles ventajas frente a los tratamientos actualmente establecidos.

8.2.6. Otros anticuerpos monoclonales

Existen otros anticuerpos monoclonales, como anti-CD3 (BMA 031), T10 B9.1A-31, anti-CD4, OKT4A y MAX.16H5, en fase de desarrollo clínico. Se requieren estudios que confirmen sus beneficios.

8.2.7. Anticuerpos antimoléculas de adhesión (Odulimomab, AntiLFA®)

Las moléculas de adhesión (sistema LFA-1/ICAM-1) intervienen en el reconocimiento antigénico y promueven el acoplamiento de los linfocitos T a su

célula diana. Podrían colaborar en controlar la lesión de reperusión y el rechazo agudo del injerto.

9. PROTOCOLOS CLÍNICOS DE INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo primario de la inmunosupresión es evitar el rechazo agudo en las primeras etapas del trasplante y la aparición de la nefropatía crónica del injerto posteriormente, minimizando en lo posible los efectos secundarios. Para establecer el mejor tratamiento inmunosupresor deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

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

9.1. Protocolos de inmunosupresión primaria

Tienen como objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo. Clásicamente se basan en el empleo de un anticalcineurínico (ciclosporina A o tacrolimus) asociado a un fármaco antiproliferativo (derivado de ácido micofenólico o inhibidor de mTOR) y esteroides. Actualmente no hay consenso sobre la inmunosupresión ideal, pero se recomiendan las siguientes estrategias.

9.1.1. Pacientes con alto riesgo inmunológico (hiperinmunizados y retrasplantados con pérdida del primer injerto por rechazo agudo en el primer año)

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

- Prednisona oral, 0,5-1 mg/kg/día, con reducción posterior de la dosis según la política de cada centro. En general, se alcanza una dosis de 10 mg/día al tercer mes y 5-10 mg/día al año postrasplante.
- Tacrolimus, 0,1-0,2 mg/kg/día para mantener niveles de 8-12 ng/ml el primer mes (posteriormente 4-8 ng/ml).
- Micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (2 g/día o 1,44 g/día, respectivamente). Si se administran anticuerpos policlonales

es prudente comenzar con micofenolato/ácido micofenólico al finalizar el tratamiento de los anticuerpos; si se emplea Simulect®, el micofenolato/ácido micofenólico se administrará simultáneamente.

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

9.1.2. Pacientes con bajo riesgo inmunológico

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

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

- Esteroides: con pauta similar a la del apartado anterior.
- Anticuerpos policlonales (Timoglobulina®): 1-1,5 mg/kg/día durante 2-7 días o basiliximab (dos dosis). En caso de utilizar pauta completa de Timoglobulina®, pueden evitarse los esteroides tras esta etapa de inducción de 7 días.
- Neoral® (5-8 mg/kg/día) o Prograf® (0,1-0,2 mg/kg/día). Los niveles de tacrolimus pueden ser, en este caso, de 5-7 ng/ml en el primer trimestre y 4-7 ng/ml posteriormente. La introducción de estos fármacos puede diferirse hasta que se alcance una función renal mínima (p. ej., creatinina sérica <3 mg/dl), y en todo caso hasta 48 horas antes de concluir la pauta de anticuerpos policlonales.
- Micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (2 o 1,44 g/día, respectivamente) o bien sirolimus (2 mg/día) o everolimus (1.5 mg/día), manteniendo niveles valle de 3-8 ng/ml.

9.1.2.2. Receptores de un riñón procedente de donante estándar

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

- Esteroides: tras la dosis habitual intraoperatoria de metilprednisolona, se utiliza prednisona en dosis inicial de 0,5-1 mg/día y reducción posterior, hasta alcanzar una dosis de 5-10 mg/día en el tercer mes (esta reducción debe ser más intensa en los pacientes diabéticos).
- Ciclosporina A (Neoral®: 5-8 mg/kg/día) o tacrolimus (Prograf® o Advagraf®, 0,1-0,2 mg/kg/día). Ya se han comentado los niveles valle de ci-

ciclosporina A o tacrolimus, y se tiende a minimizar la dosis de estos fármacos (8-12 ng/ml durante el primer trimestre y 4-8 ng/ml posteriormente).

- Micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico (2 g/día o 1,44 g/día, respectivamente) o bien sirolimus (2 mg/día) o everolimus (1,5 mg/día), manteniendo niveles valle de 3-8 ng/ml.

9.1.3. Otras recomendaciones

- En niños y pacientes de raza negra debe emplearse terapia de inducción con anticuerpos policlonales o monoclonales, dada la alta tasa de rechazos.
- Cuando se observe afectación vascular grave de las arteriolas renales por anticalcineurínicos puede ser beneficioso el empleo de prednisona, micofenolato o ácido micofenólico con recubrimiento entérico y un inhibidor de mTOR en sustitución de la ciclosporina A o el tacrolimus.
- En la pauta cuádruple con anticuerpos policlonales pueden suspenderse los esteroides tras los 5-7 días de Timoglobulina®; en el resto de las pautas, pueden suspenderse los esteroides tras 3-6 meses en pacientes seleccionados por su bajo riesgo inmunológico (función renal adecuada, ausencia de rechazo y proteinuria) o por su alto riesgo metabólico (diabéticos, con arteriosclerosis, etc).

9.2. Tratamiento del rechazo agudo

El primer episodio de rechazo agudo se trata con dosis altas de corticosteroides, en forma de pulsos (250-1.000 mg/día, 3-7 días). Se recomienda no sobrepasar una dosis total de 3 g. Los corticosteroides utilizados habitualmente son la prednisolona y la metilprednisolona. Posteriormente se continúa con la dosis de prednisona previa al episodio, o bien se administran 1-1,5 mg/kg y se disminuye de forma progresiva el tratamiento.

Cuando aparece un rechazo agudo recurrente o resistente al tratamiento con corticosteroides, deben administrarse anticuerpos policlonales. En pacientes tratados con ciclosporina A puede utilizarse como rescate la conversión a tacrolimus más la administración de anticuerpos policlonales. Los pacientes diagnosticados de rechazo agudo humoral, con presencia de anticuerpos específicos de donante y depósitos lineales en capilares peritubulares de C4d, pueden beneficiarse del tratamiento con rituximab, además de recibir anticuerpos policlonales y plasmaféresis (v. cap. 45). Existe un alto riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas graves en pacientes que han recibido ciclos sucesivos de tratamiento de rechazo, por lo que el rechazo refractario deberá tratarse únicamente si la situación clínica del paciente lo permite.

9.3. Inmunosupresión de mantenimiento

No hay consenso sobre la mejor pauta terapéutica que seguir, y la conducta más adecuada se basa en la individualización del tratamiento. La inmu-

nosupresión de mantenimiento ideal será aquella que evite el desarrollo de fibrosis del injerto y rechazo crónico sin comprometer la vida del paciente. Para conseguir este objetivo existen diversas estrategias:

- Dosis bajas de anticalcineurínicos, prednisona y micofenolato o inhibidor de mTOR.
- Sustitución del anticalcineurínico por un inhibidor de mTOR asociado a prednisona y micofenolato.
- Suspender la administración de esteroides tras 3-6 meses de tratamiento en pacientes con bajo riesgo inmunológico.

10. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andrés A, Budde K, Clavien PA, Becker T, Kessler M, Pisarski P, et al. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation* 2009;88(9):1101-8.
- Danovitch G. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. En: Danovitch GM, ed. *Handbook of kidney transplantation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 62-110.
- Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(8):1876-85.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little MA, et al. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2009;87(4):591-605.
- Morton RL, Howard K, Webster AC, Wong G, Craig JC. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2258-69.
- Opelz G, Döhler B. Collaborative Transplant Study. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;87(6):795-802.
- Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage and future directions. *Transplant Rev* 2006;20:1-18.
- Pescovitz MD, Nezakatgoo N, Lorber MI, Nashan B, Tedesco-Silva H Jr, Kasiske BL, et al. Prospective observational study of sirolimus as primary immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88(8):1010-8.
- Rhee J, Al-Mana N, Freeman R. Immunosuppression in high-risk transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(6):636-42.

