



Hacia una inmunosupresión personalizada

J. M. Grinyó

Hospital de Bellvitge.

La introducción de la ciclosporina supuso una mejora evidente en la mayoría de programas de trasplante renal y permitió la consolidación de otros programas de órganos sólidos. Ello fue debido mayormente a la disminución en la incidencia de rechazo agudo con respecto a la era de la azatioprina, con la consiguiente reducción del uso de esteroides, de la infección bacteriana, y un aumento en la supervivencia del injerto a un año después del trasplante. Sin embargo la incidencia de rechazo agudo persistió relativamente alta y cifrada en un 50% en la mayoría de centros y el impacto sobre la vida media de los injertos fue inicialmente modesta. Por ello, desde mediados de los noventa se han introducido varios inmunosupresores xenobióticos y biológicos que han reducido grandemente las tasas de rechazo agudo en trasplante renal, y lo han situado en un 20% o menos, según las series.

Los nuevos inmunosupresores introducidos pertenecen a diferentes familias, según su mecanismo de acción. Entre los nuevos inmunosupresores se hallan un anticalcineurínico (tacrolimus), un antimetabolito (micofenolato mofetil), un agente que inhibe la proliferación celular inducida por factores de crecimiento (sirolimus), y dos nuevos anticuerpos monoclonales anti receptores de interleucina 2 (basiliximab y daclizumab). Conjuntamente con azatioprina, ciclosporina esteroides y los anticuerpos policlonales antilinfocitarios, se estima que existen más de 50 combinaciones terapéuticas posibles en la prevención del rechazo agudo. La diversidad y la complementariedad en los mecanismos de acción de los inmunosupresores determinan las asociaciones terapéuticas. Cabe decir, por otra parte que la mayoría de ensayos promovidos por la industria se han efectuado en la prevención del rechazo agudo, e inicialmente con propósitos de registro. Una vez registradas las nuevas drogas podemos plantearnos dos cuestiones. Tiene interés, y resulta clínicamente relevante realizar nuevos ensayos para disminuir todavía más la incidencia de rechazo hasta un hipotético ideal 0%, o bien dadas las bajas tasas de rechazo agudo, ha llegado el momento de optimizar los regímenes a fin de disminuir co-morbilidad. Probablemente muchos clínicos estarán de acuerdo en que diseñar pautas inmunosupresoras de baja toxicidad es el camino a seguir en los próximos años. Ello implica, que en el diseño de nuevos ensayos terapéuticos, el rechazo agudo no vaya a ser el objetivo primario del estudio.

Es en este punto, que para diseñar pautas de baja toxicidad, parece necesario personalizar la inmunosupresión. La adaptación de la inmunosupresión a cada caso debe de tener en cuenta las características del donante, es decir, el órgano trasplantado, y del receptor. Además, el paciente probablemente no necesite, ni le convenga, siempre el mismo tipo de inmunosupresión a lo largo de la evolución del trasplante. Otra consideración a plantearse, es si debe primarse al injerto o al receptor en el diseño de pautas inmunosupresoras. Todo el mundo parece estar de acuerdo en que la morbilidad esteroidea debe de evitarse a corto y largo plazo, y que es una de las principales toxicidades para el pa-

ciente en cualquier tipo de trasplantes, a pesar de la disminución histórica de dosis. Por otra parte, la eliminación de los esteroides aumentó la incidencia de rechazo agudo en muchos intentos de la era de la ciclosporina. Por otro lado, se considera que la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos es nociva para el injerto, parte de sus efectos cardiovasculares y metabólicos sobre el receptor. Es decir, parece deseable eliminar esteroides y a la vez minimizar o evitar la nefrotoxicidad. Probablemente, la conciliación de ambos objetivos pasa por el concurso de los nuevos agentes, y sea más factible con una estrategia gradual paso a paso desde el momento del trasplante. Evitar morbilidad esteroidea y a la vez reducir o evitar nefrotoxicidad, aparece en estos momentos más necesario que nunca dado el aumento de la edad del donante y del receptor, en nuestro país, donde la mayor parte de los programas de trasplante radica en órganos de cadáver, y donde en muchas ocasiones se intenta alcanzar una cierta paridad entre la edad del donante y la del receptor. Es decir, órgano añoso para receptor añoso.

En base al primer objetivo, hemos podido ver recientemente ensayos controlados, en la eliminación de esteroides a los tres meses, dentro de la primera semana con el uso de los nuevos anticuerpos y micofenolato, y los datos conocidos avalan que a medio y corto plazo prescindir de los esteroides es plausible y seguro. Actualmente se hallan en curso estudios por completo sin esteroides.

Reducir o evitar la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos parece de especial interés en receptores de riñones de donantes añosos. En estos pacientes, se han descrito pautas sin anticalcineurínico basadas en el uso de anticuerpos policlonales y micofenolato con esteroides, en experiencias piloto. Actualmente se halla en curso una pauta de inducción con anticuerpos policlonales de conejo y rapamicina sin esteroides, bajo el control del NIH, que a su vez podría ser un primer paso en el estudio de tolerancia, probablemente parcial, en la realidad clínica alejada de modelos animales a menudo fácilmente tolerogénicos. Se están realizando también estudios de reducción y eliminación de ciclosporina bajo el paraguas de los anticuerpos anti-receptor de IL2, micofenolato y esteroides. La rapamicina permite eliminar la ciclosporina con seguridad, según datos a un año. Cabe decir, que este inmunosupresor macrólido, se registra para esta indicación en Europa. Por otra parte, parece más que razonable que los pretendidos beneficios a ofrecer a los receptores de órganos jóvenes. De ahí, que con la excepción de los receptores hipersensibilizados que requerirán una potente inmunosupresión, en la mente de todos, la personalización de la inmunosupresión podría establecerse en el tiempo a lo largo del transcurso de la vida del injerto y del receptor.

Dentro de una estrategia escalonada, la inmunosupresión podría iniciarse con el uso de anticuerpos antilinfocito asociados a un anticalcineurínico y micofenolato o rapamicina. Bajo la protección de esta asociación de drogas podrían evitarse o prescindir de los esteroides precozmente. En un segundo paso, en el segundo o tercer mes del trasplante, las dosis de anticalcineurínico podrían reducirse en asociación con micofenolato o sirolimus. A partir del tercer mes sería posible minimizar las dosis de los anticalcineurínicos para abocar al paciente a una inmunosupresión de mantenimiento libre de esteroides y mínimamente nefrotóxica. Otras estrategias más atrevidas asociando micofenolato con rapamicina o sus análogos, quizá deberán aguardar los resultados de las aproximaciones sugeridas.

Correspondencia: Dr. J. M. Grinyó
Servicio de Nefrología
Hospital de Bellvitge
Feixa Llargà, s/n.
L'Hospitalet. Barcelona