

CONCEPTOS BASICOS DE INMUNOSUPRESION

1. INTRODUCCIÓN

1.2. BASES INMUNOLOGICAS DEL RECHAZO.

La capacidad que tienen los organismos vivos de distinguir lo propio de lo extraño constituye la base de la inmunidad. La posibilidad de suprimir la respuesta inmunitaria, o revertirla si aparece, constituye el principio fundamental en el desarrollo de los trasplantes, ya que la técnica quirúrgica y anestésica, así como el control de la infección están plenamente desarrollados.

1.2.1. EL SISTEMA INMUNITARIO.

El sistema inmunitario está formado por los órganos linfoides primarios (medula ósea y timo) y secundarios (ganglios linfáticos y bazo) que produce y activa todo el componente celular de la inmunidad: linfocitos T, linfocitos B, células presentadoras de antígenos (células dendríticas, monocitos y macrófagos), células asesinas naturales y células endoteliales (JG3).

La realización del trasplante implica que antígenos del órgano trasplantado se pongan en contacto con linfocitos T del receptor, desencadenándose una serie de reacciones que caracterizan la respuesta inmunitaria, donde participan los componentes celulares y los humorales (inmunoglobulinas, complemento, antígenos HLA, etc.)

Esta respuesta inmunitaria está mediada por los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC), presente en todas las especies de vertebrados estudiadas y que en el ser humano se denomina sistema HLA (human leucocyte antigen) estando localizados los genes que lo codifican en el

brazo corto del cromosoma 6. Se han identificado 6 locus codificadores de antígenos HLA, que se diferencian por su estructura molecular: A, B y C que codifican antígenos de clase I, responsables de crear la respuesta inmune de clase celular (mediada por células), y los locus DR, DP y DQ que codifican antígenos de clase II que estimulan la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. El sistema de antígenos HLA es hereditario del tipo mendeliano dominante (JG1 y JG2).

Al ponerse en contacto los antígenos del injerto con los linfocitos T del receptor estos son activados, pero esta activación por sí misma no parece suficiente para producir la proliferación linfocitaria, necesita que las células presentadoras de antígenos del injerto estimulen también a los linfocitos T, así mismo, los macrófagos del receptor, bien de forma directa o por una estimulación de los propios linfocitos T, acuden al lugar del contacto y apoyan la activación global de los linfocitos T. Este proceso de activación mutua provoca la producción de interleucinas, la IL -1 y la IL - 6. En este momento los linfocitos, estimulados por el antígeno y las interleucinas comienzan a secretar el factor de crecimiento linfocitario, la interleucina 2 (IL - 2), que provoca el crecimiento linfocitario y la producción de otras interleucinas como la 4 y la 5 (IL - 4 e IL - 5) que activan a linfocitos T, B, macrófagos y eosinófilos. La activación de las células B provoca la elaboración de un alto título de anticuerpos específicos contra el injerto, a su vez la IL - 2 aumenta la capacidad citotóxica de los linfocitos y estimula la producción de interferón γ que activa la capacidad fagocitaria de los macrófagos y la producción por parte del injerto de antígenos HLA de clase II, lo cual colabora a la creación de un círculo vicioso que va autoalimentando al rechazo (JG1).

Los antígenos del sistema HLA son los que se emplean en el laboratorio para realizar el tipaje de los distintos órganos que van a ser trasplantados. En el laboratorio la identificación de los antígenos de un individuo determinado se efectúa enfrentando un panel de anticuerpos a los linfocitos del paciente estudiado, en presencia de complemento de conejo, determinando el lugar donde se produce la lisis celular, es posible identificar el antígeno del individuo estudiado (JG2), una vez identificados los antígenos del donante, se comparan con los de los posibles receptores, eligiéndose para ese órgano concreto el más idóneo. Esta técnica se emplea de forma rutinaria en el trasplante renal, no pudiéndose realizar en el trasplante cardíaco, hepático o pulmonar ya que condicionaría un tiempo de isquemia fría del órgano incompatible con las necesidades clínicas, en estos casos se realiza el trasplante solo comprobando compatibilidad del sistema ABO, lo cual condicionara el tipo y grado de la inmunosupresión necesaria.

1.2.2. EL RECHAZO.

El rechazo se define como una condición clinicopatológica resultante de una respuesta inmunitaria del huésped provocada por su disparidad genética con el donante y que potencialmente puede progresar a un fallo del injerto (JG4). Se divide en tres grupos: hiperágudo, agudo y crónico.

El rechazo hiperágudo ocurre en las primeras horas después del trasplante, esta condicionado por la presencia en le receptor de anticuerpos citotóxicos preformados contra los antígenos del donante situados principalmente en el endotelio vascular, provocando en pocas horas la destrucción del injerto. Es pues una reacción de tipo humoral, y se produce por

la sensibilización previa del receptor o por incompatibilidad en el grupo AB0 (JG1, JG4).

El rechazo agudo ocurre entre la primera y la octava semanas, siendo su incidencia máxima en las tres primeras (JG4), es un rechazo de tipo celular y básicamente acontecen las reacciones descritas anteriormente (JG1). La aparición de brotes de rechazo agudo y su gravedad están en relación con la aparición posterior de rechazo crónico (JG4).

El rechazo crónico es un proceso lento con poca expresividad clínica específica, salvo un deterioro global, progresivo e irreversible de la función del injerto e histológicamente se caracteriza por la aparición de fibrosis, desaparición de las células del parénquima y engrosamiento de la pared con disminución progresiva de la luz de los vasos (JG1). En este tipo de rechazo interviene tanto el componente humoral como el celular de la inmunidad (JG1, JG4).

1.3. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES.

El hecho de que cada centro dedicado al trasplante de órganos, incluso dentro de estos, cada grupo de trasplantes, emplee un tratamiento inmunosupresor diferente, es la principal demostración de que estamos lejos de contar con un fármaco inmunosupresor ideal, que sería aquel que previniera el rechazo de forma adecuada, sin aumentar la incidencia de infecciones y con unos efectos secundarios inexistentes.

Los fármacos inmunosupresores actúan todos a través de la inhibición de la proliferación de las células T, ejerciendo su acción cada uno a diferente nivel, pero ninguno de todos puede evitar la unión de las células T con el antígeno (JG1).

Basándonos en las características principales de su mecanismo de acción vamos a clasificar los inmunosupresores en:

- A) Fármacos que bloquean la producción de IL – 2: En este grupo incluiremos a la ciclosporina A y al tacrolimus, y de forma indirecta podemos incluir en este grupo los corticoides que bloquean la producción de IL – 1 e IL – 6, necesarias para la producción de IL – 2. Esto produce un bloqueo en el proceso de activación y proliferación de los linfocitos T (JG1, JG2, JG5).
- B) Fármacos que inhiben la síntesis de nucleótidos: La inexistencia de purinas y pirimidinas impide la síntesis del DNA, dentro de este grupo podemos incluir a la azatioprina (JG1) y al micofenolato (JG5). No impiden la activación inicial de los linfocitos T, pero impiden la activación y replicación posterior de los mismos (JG1).
- C) Anticuerpos mono y policlonales: Los anticuerpos monoclonales están dirigidos contra las cadenas α y β de los receptores de los linfocitos T (JG5), en función del lugar donde centren su actuación tenemos los anticuerpos anti-CD3 como el OKT3 (JG1), que es de origen murino, los que actúan contra los receptores de la IL - 2 como el basiliximab (JG2,JG5), que es de origen mixto, murino y humano. Los anticuerpos policlonales actúan contra las células linfoides humanas (timocitos, linfoblastos y células T periféricas) y se obtienen de fracciones purificadas de globulina γ , si el inmunógeno usado son linfoblastos obtenemos globulina antilinfocítica (ALG) y si son timocitos será globulina antitimocítica (ATG) (JG5,JG1). Aunque el mecanismo de acción tiene matices según cada tipo de anticuerpos actúan impidiendo la acción de los linfocitos, bien por bloqueo de sus receptores, bien por destrucción directa de los mismos.

Esta clasificación no pretende en absoluto ser exhaustiva, ya que intencionadamente, se han dejado fuera de la misma muchos inmunosupresores, cuyo empleo en la clínica no se ha desarrollado, entre ellos podemos citar: la rapamicina y la leflunomida que podemos incluir en el grupo A (en el sentido de que inhiben la síntesis de citoquinas), la mizoribina y el brequinar sódico (inhibe la síntesis de pirimidinas) incluidas en el grupo B, y en el C podemos incluir los anticuerpos anti – CD4, CD5, el dcluzomab y otros muchos. La desoxipergualina, es un fármaco de difícil clasificación, ya que parece actuar inhibiendo la producción de anticuerpos (JG1, JG2, JG5, JG6).

En el manejo clínico de los inmunosupresores hay que distinguir dos aspectos: La terapia de inducción que es aquella que pretende prevenir la aparición del rechazo y que se basa en la asociación de varios inmunosupresores con el fin de aprovechar los diferentes niveles donde cada agente actúa y poder reducir las dosis individuales para evitar efectos secundarios, la combinación tradicional era la asociación de corticoides, azatioprina y ciclosporina, aunque en estos momentos se busca una terapia individualizada para cada órgano y enfermo. El otro aspecto es el tratamiento del brote de rechazo, conocido como terapia de rescate que se realiza básicamente con corticoides a altas dosis, empleo de anticuerpos, o cambiando la ciclosporina por tacrolimus o viceversa.

Como efectos secundarios presentes en todos los tratamientos con inmunosupresores, aunque en grado variable según el tipo, están la mayor incidencia de infecciones y el desarrollo a largo plazo de enfermedades tumorales.

1.3.1. CICLOSPORINA.

Es un polipéptido que se obtiene del hongo *Tolipocladium inflatum* (JG7), y desde su introducción por Calne en 1977 constituye el pilar fundamental de cualquier pauta de inmunosupresión, significando un auténtico cambio en el tratamiento de estos enfermos, ya que produjo una espectacular mejora, en términos de mortalidad y supervivencia del injerto, en los resultados globales de los programas de trasplantes (JG6).

Se emplea combinada con uno (corticoides) o dos (corticoides y azatioprina) inmunosupresores más, (pautas dobles o triples) y puede administrarse por vía oral o intravenosa. Inicialmente dependía de la presencia de bilis en el tubo digestivo para su absorción ya que era una molécula muy lipofílica, pero hoy con la nueva presentación en forma de microemulsión (Neoral), ya no depende de la bilis para su absorción, por lo que se puede emplear desde el primer día postrasplante por vía oral (JG7). La presentación intravenosa va disuelta en cremofor EL lo que puede provocar reacciones anafilácticas importantes (JG8).

Se metaboliza en el hígado a través de la vía del citocromo P450 por lo que cualquier fármaco que induzca o inhiba dicha vía, puede alterar el nivel de inmunosupresión, favoreciendo la aparición de infecciones si lo aumenta, o de rechazo si lo disminuye. Entre los fármacos más comunes que aumentan los niveles tenemos: amoxicilina, tobramicina, sulfametoxazol, fluconazol, cimetidina, omeprazol y tacrolimus. Y entre los que los disminuyen se encuentran: trimetropin, warfarina, heparina, fenitoina y prednisona (JG6).

Este fármaco cuenta con importantes efectos secundarios, generalmente dosis dependientes centrados sobre todo a nivel neurológico y renal. Sobre el

SNC se han descrito cefaleas, temblores, parestesias y sobre todo convulsiones aunque estas pueden estar relacionadas con la asociación de otros fármacos (por ejemplo el imipenem) (JG6, JG7). El efecto tóxico en el ámbito renal se traduce en una disminución de la función excretora del riñón con aumento de las cifras de creatinina, y puede originarse de forma aguda y reversible por un aumento del tono simpático (JG1, JG2), o de forma crónica e irreversible por fibrosis intersticial y esclerosis glomerular (JG6, JG7). También produce hipertensión arterial que está relacionada con los efectos renales y la administración de corticoides, aparece entre el 40 y el 80 % de los pacientes y se controla bien con los antagonistas del calcio. (JG6, JG7). Se han descrito también efectos hepatotóxicos inespecíficos caracterizados por aumento de enzimas y bilirrubina, que suelen ser dosis dependientes (JG6, JG7). Otros efectos secundarios menos frecuentes son: hipertrofia gingival, hipertricosis, hiperuricemia (JG7), hiperglucemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (JG6).

El control de la dosificación se realiza mediante la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco, para lo que se dispone de dos métodos cuyos resultados son bastante equivalentes el radioinmunoensayo monoclonal específico (RIA) que determina ciclosporina original (el policlonal determina fármaco y metabolitos) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) que determina ciclosporina original (JG2). Los niveles que se determinan guardan relación con la dosis administrada, aceptándose unos niveles terapéuticos diferentes para el trasplante de cada órgano.

1.3.2. TACROLIMUS

Es un antibiótico macrólido aislado del hongo *Streptomyces Tsukabaensis* (JG5). Se introdujo en 1984 (JG7), y sus propiedades inmunosupresoras son similares a las de la ciclosporina pero más potentes (JG6).

Su uso en la clínica se ha iniciado recientemente en nuestro país, utilizándose inicialmente en el control del rechazo intratable, y tras varios ensayos clínicos que demostraron que disminuye la incidencia de rechazo agudo y crónico esta iniciándose su introducción en las terapias de inducción en algunos trasplantes (hepático, por ejemplo) (JG6).

Como la ciclosporina se puede administrar por vía oral e intravenosa, siendo su metabolización por el citocromo P450, por lo que presenta problemas de interacción medicamentosa similares. Los efectos secundarios son también muy parecidos a los de la ciclosporina, aunque no produce hirsutismo ni hiperplasia gingival y la hipertensión arterial es menos grave (JG6).

Su mayor potencia inmunosupresora hace que disminuya el número de brotes de rechazo y por lo tanto que disminuya la dosis de corticoides y de anticuerpos (OKT3 y ATG) que se administraban para controlar estos brotes, postulándose esto como causa de la menor incidencia de infecciones que se observan en las pautas que utilizan este inmunosupresor (JG7).

1.3.3. CORTICOIDES

Los corticoesteroides fueron los primeros fármacos empleados como inmunosupresores, a sus efectos claramente inmunosupresores añaden una potente acción de tipo antiinflamatorio.

En la clínica se emplean tanto por vía oral como por vía intravenosa, siendo la metilprednisolona, la prednisolona y la prednisona los más frecuentemente utilizados, ya que tienen una baja actividad mineralcorticoide. Se metabolizan en el hígado y se excretan por orina (JG1). Se utilizan a dosis bajas para la prevención del rechazo (0,5 mg/Kg/d, que se reducen progresiva y rápidamente) y a dosis altas para su tratamiento (0,5 - 1 gr./d, durante 3 a 5 días) (JG2).

Tienen importantes efectos secundarios como es un aumento en la incidencia de las infecciones, alteraciones de la cicatrización, osteoporosis, osteonecrosis, hiperglucemias, edema, hipertensión y producción de reacciones psicóticas (JG1).

Los corticoesteroides se utilizan en todos los protocolos de tratamiento inmunosupresor, asociados a otros agentes, aunque la tendencia actual es reducir su dosis lo más rápidamente posible, incluso parece previsible que en un futuro puedan sustituirse por otros fármacos más potentes y con menos efectos secundarios.

1.3.4. AZATIOPRINA Y MICOFENOLATO

La azatioprina fue junto con los corticoides uno de los primeros agentes en hacer posible los trasplantes de órganos. Se puede administrar tanto por vía oral como intravenosa, se metaboliza en el hígado y es un tóxico medular importante provocando leucopenias severas y en menor medida anemia y plaquetopenia (JG2). La dosificación se ajusta de acuerdo con la cifra de leucocitos, debiéndose suprimir la administración si dicha cifra es inferior a 3000/ml (JG1).

El micofenolato es un inhibidor de la síntesis de nucleótidos de reciente introducción, que inhibe la inosin 5 – monofosfato dehidrogenasa en la vía de novo de síntesis de purinas que es la vía exclusiva de síntesis de purinas de linfocitos y monocitos, lo que lo convierte en un inmunosupresor bastante selectivo (JG5). Se administra solo por vía oral, se metaboliza en el hígado mediante un ciclo enterohepático y se elimina por el riñón. De momento solo se utiliza en el trasplante renal y comparado con la azatioprina se ha visto una menor incidencia de rechazos agudos. Dispone de un buen margen de seguridad y entre sus efectos secundarios se cuentan la diarrea y la leucopenia (JG6).

1.3.5. ANTICUERPOS MONO Y POLICLONALES

Los anticuerpos policlonales antilinfocitos se obtienen por sensibilización de animales (caballo o conejo) con células linfoideas humanas. Se prepara un suero purificado que se administra por vía intravenosa fijándose a los linfocitos y provocando linfopenia severa. (JG1). Su propia forma de obtención hace que sean anticuerpos muy inespecíficos, con lo cual su efecto inmunosupresor, así como su acción sobre otros elementos sanguíneos es impredecible (JG1, JG7), pudiendo producir trombocitopenias y granulopenias severas y por tratarse de un suero animal enfermedad del suero. Se emplean fundamentalmente en el tratamiento de las crisis de rechazo agudo o en los rechazos corticorresistentes, y en algunos centros, forman parte del tratamiento profiláctico del rechazo asociado a otros inmunosupresores, empleándose a dosis de 10 – 20 mg/Kg./d en el caso de los sueros de caballo y entre 2 – 7 mg/Kg./d en los de conejo, manteniéndose el tratamiento entre 7 y 14 días (JG2). Se recomienda control de los niveles de linfocitos T para evitar efectos excesivos (mantener un nivel

del 10 % del de inicio del tratamiento) (JG1). Con su empleo hay un claro aumento de infecciones oportunistas, los que obliga a modificar la profilaxis antiinfecciosa con su empleo.

El OKT3 no elimina los linfocitos T, pero bloquea su función al interaccionar directamente con el receptor T, revierte de forma clara el rechazo celular (JG1) y es muy efectivo en el control del rechazo agudo corticorresistente (JG7). Se administra solo de forma intravenosa a dosis de 5 mg/d, durante 10 a 14 días. Se han descrito buenos resultados en terapia de inducción cuando se usa a dosis de 2,5 mg/d IV. asociado a azatioprina y corticoides y retrasando la introducción de la ciclosporina (JG9). Sí parece tener un papel primordial, en aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal, como terapia de inducción y en sustitución de la ciclosporina o el tacrolimus (JG6). No está exento de efectos secundarios, siendo el más conocido y grave el “efecto primera dosis” (JG7), que se presenta tras la primera o segunda administración y que se debe a la liberación de mediadores por parte de los linfocitos que provocan un estado pseudogripal con fiebre, nauseas, vómitos, diarrea y astenia, se atenúa, incluso no se presenta, sí antes de su administración se premedica al paciente con antipiréticos, analgésicos, antihistamínicos y corticoides. También pueden producir cefaleas, convulsiones, meningitis asépticas (JG6) y edema agudo de pulmón no cardiogénico sobre todo si se asocia a estados de hiperhidratación (JG1). Como el resto de anticuerpos producen una mayor frecuencia de infecciones y se debe vigilar el recuento de linfocitos T (JG1).

El basiliximab es un anticuerpo murino quimérico humanizado de reciente comercialización y que parece tener buenos resultados en la reducción

de la incidencia de rechazo agudo en le trasplante renal y hepático sin efectos adversos excesivos y sin que se hayan descrito casos de liberación de mediadores linfocíticos (JG5). Se administra en dos dosis de 20 mg intravenosos, la primera 2 horas antes del trasplante y la segunda el día 4 postrasplante, obteniéndose una inmunosupresión eficaz durante 30 – 45 días (JG10), detectándose niveles de fármaco activos in vivo después de 120 de su administración (JG11). Parece pues un agente prometedor, pero en estos momentos su experiencia clínica es reducida.