

IMMUNOSUPRESSIÓ EN EL TRASPLANTAMENT RENAL

J. M. GRIÑÓ i BOIRA

Unitat de Nefrologia. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet. Barcelona

Des que s'inicià el trasplantament renal en éssers humans en la dècada dels anys 50, es vegé que la causa més important de fracàs de l'al·loempelt era la crisi de rebuig o crisi d'intolerància. La crisi de rebuig podríem dir és gairebé una reacció obligatòria de l'hoste que posa en marxa tot un seguit de mecanismes de reconeixement d'allò que no és propi per tal de destruir aquell òrgan que li és estrany. La resposta de l'hoste es dirigeix contra els antígens HLA que expressen les cèl·lules del ronyó trasplantat. La resposta cel·lular dirigida contra els antígens HLA incompatibles és T dependent. A grans trets podem dir que els gens que controlen l'expressió dels antígens d'histocompatibilitat es localitzen en el braç curt del cromosoma 6. Els antígens HLA es classifiquen en antígens de classe I, que són els corresponents als locus A, B i C, i els antígens de classe II (molècules DR i altres), que depenen del locus D.

La resposta de l'hoste contra l'empelt s'inicia mitjançant el reconeixement dels al·loantígens de classe II de les cèl·lules de l'empelt per part de les cèl·lules T *helper* (CD4 +) de l'hoste, i aleshores aquesta cèl·lula segrega una limfocina estimulant dels macròfags que al seu torn segreguen interleucina-1, que fa que s'activi i proliferi el limfòcit T *helper*, alhora que produeix interleucina-2 que estimula novament el limfòcit T *helper*, en provoca novament la proliferació i a més indueix també la proliferació de les cèl·lules T citotòxiques (CD8 +), que atacaran l'empelt.

Les cèl·lules T *helper* activades promouen també la diferenciació dels limfòcits B i la secreció d'anticossos contra els al·loantígens (Strom 1984).

La immunosupressió de l'hoste té com a objectiu fonamental evitar la crisi de rebuig i si aquesta es produeix fer-la revertir utilitzant dosis més elevades d'immunosupressors a les habituals. A l'inici del trasplantament renal s'observaren dues tendències. Una pretenia evitar el rebuig mitjançant una forta immunosupressió i l'altra mitjançant un alt grau d'histocompatibilitat entre donant i receptor. De fet s'ha vist posteriorment que ambdues tendències resulten complementàries. La immunosupressió emprada fins fa poc en clínica provocava una atenuació inespecífica no solament dels mecanismes de resposta enfront dels antígens de l'empelt sinó també enfront dels microorganismes de l'entorn. Dosis massa elevades d'immunosupressió exposen, doncs, el malalt, a severes infeccions oportunistes de greu pronòstic. Una bona histocompatibilitat permet disminuir el nombre de les crisis de rebuig i així també reduir les dosis acumulatives d'immunosupressors.(IS)

Història de la IS

Ultra l'ús concomitant de drogues immunosupressores, al llarg de la història del trasplantament s'han estat utilitzant altres mètodes IS:

—*Irradiació limfàtica total*, per provocar la desaparició dels limfòcits immunocompetents responsables dels mecanismes de rebuig. Resultava molt eficaç per evitar la crisi de rebuig fins i tot sense l'ús d'IS després del trasplantament, però el seu ús ha estat pràcticament abandonat a causa de la morbiditat que comportava i a l'elevat risc de limfomes.

—*Esplenectomia*: alguns autors efectuaven l'esplenectomia abans del trasplantament encara que sense obtenir clarament una supervivència de l'empelt superior als que no la practicaven. Amb l'aparició de la ciclosporina s'ha abandonat l'esplenectomia.

—*Drenatge del conducte toràcic*: aquest procediment s'efectuava també per depleccionar l'hoste de limfòcits, però tenia una morbiditat no menyspreable, deguda sobretot a l'aparició de pancreatitis. Actualment està abandonada.

Podem dir que la majoria de pautes immunosupressores s'han basat en els fàrmacs. L'azatioprina (AZA) associada als esteroides fou el tractament majoritari (anomenat «convencional») fins a l'inici de la dècada dels 80. i d'aleshores ençà la ciclosporina (CyA) ha anat substituint gradualment l'AZA. Cal no oblidar tampoc els anticossos antilimfocítics o bé policlonals (sèrums antilimfocítics), o monoclonals de més recent aparició.

En el trasplantament renal s'utilitza una immunosupressió basal per prevenir l'aparició de rebuig i si aquest es produeix s'efectua un tractament de l'episodi de rebuig utilitzant dosis elevades d'IS durant un període retallat de temps.

Immunosupressió basal

En primer lloc considerarem la immunosupressió convencional que ha estat emprada durant 20 anys (d'Apice 1984). Com hem dit es basa en l'AZA i els esteroides.

Azatioprina

Es un anàleg de les purines que inhibeix la síntesi de purines dels àcids nucleics i així impedeix la proliferació de clons cel·lulars immunocompetents. Es metabolitza per oxidació gràcies a la xantinaoxidasa i per metilació del seu grup sulfur amb oxidació posterior. L'administració concomitant d'al·lopurinol (inhibidor de la xantinaoxidasa) obliga a reduir a un terç la dosi d'AZA per evitar sobretot la toxicitat medul·lar.

Atès que de fet actua com un citostàtic, pot provocar depressió medul·lar. Altres efectes secundaris de l'AZA són l'anèmia megaloblàstica, sobretot després de llargs períodes d'administració. L'afectació hepàtica, amb component colostàtic, és difícil d'atribuir únicament a l'AZA, atès que en ocasions el malalt pot patir una hepatopatia crònica prèvia. Recentment hem observat malalts trasplantats amb icterícia colestàtica intrahepàtica en els quals desapareix la icterícia en substituir l'AZA per CyA, encara que persisteixen altres paràmetres de colostasi. L'alopècia sol aparèixer al cap d'un temps de prendre AZA, però habitualment s'atura espontàniament.

Les dosis més habituals d'AZA han oscil·lat entre 2 i 3 mg/kg/dia, segons els diferents autors. Cal reduir la dosi si el compte leucocitari és inferior a 4000/mm³ o quan el nombre absolut de neutròfils sigui inferior a 1500/mm³. Així s'eviten infeccions oportunistes, sobretot les micosis mucoses i sistèmiques.

Ciclosporina A

La ciclosporina A (CyA) és un undecapètid fúngic amb una potent activitat immunosupressora a causa principalment d'inhibir l'activació de les cèl·lules T (Strom 1984). Es considera que la CyA entra al citoplasma cel·lular i es fixa a la proteïna dita ciclofilina. Aquest complex es transporta fins al nucli cel·lular i interfereix la transcripció del RNAm de les linfoïnes i així inhibeix la síntesi i alliberament de la interleucina-2 indispensable per a l'activació dels limfòcits T.

La CyA és liposoluble i es pot administrar per via endovenosa o oral. La biodisponibilitat i l'aclariment corporal de CyA varien àmpliament entre els diferents individus i per això es fa necessària una estricta monitorització dels nivells sanguinis de la droga. Atès que la CyA té una finestra terapèutica estreta, s'aconsella mantenir els nivells entre 150-300 ng/ml (RIA amb anticòs monoclonal). Per sota d'aquests nivells augmenta el risc de rebuig i per sobre augmenten els efectes secundaris, especialment la nefrotoxicitat. Gràcies a la monitorització dels nivells sanguinis es poden individualitzar les dosis de CyA adients a cada malalt fugint de pautes rígides d'administració. Un cop s'han assolit uns determinats nivells terapèutics, per tal de mantenir-los cal una dosi gradualment més petita, a causa o bé d'un augment de la biodisponibilitat o d'una disminució de l'aclariment. Val a dir que a mesura que ens allunyem del moment del trasplantament calen uns nivells sanguinis més baixos per retenir l'empelt.

La CyA es metabolitza predominantment pel fetge a través del sistema enzimic P-450. Les hepatopaties poden provocar una disminució de la metabolització i per tant un augment de les taxes sanguínies. Cal no oblidar tampoc que altres drogues que segueixen la mateixa via de metabolització poden fer augmentar (eritromicina, diltiazem, cetoconazole...) o disminuir (isoniacida, rifampicina, fenobarbital...) els nivells sanguinis de la CyA, cosa que té gran importància en la pràctica clínica.

La CyA té com efectes secundaris principals l'hirsutisme, hipertròfia gingival, hipertensió arterial, tremolor, convulsions, hepatotoxicitat i risc de limfoma, però sens dubte en el camp del trasplantament renal el més important és la nefrotoxicitat, atès que l'empelt és alhora òrgan diana del rebuig i de la toxicitat. Això pot plantejar problemes de diagnòstic diferencial entre el rebuig agut i la nefrotoxicitat. Per això, com hem dit abans, cal defugir dosis i nivells sanguinis de CyA massa altes, sobretot els primers temps després del trasplantament. Precisament la nefrotoxicitat de la CyA és la que ha provocat al llarg dels darrers anys tot un seguit de canvis en la seva dosificació i l'associació a d'altres IS (Morris 1984).

La introducció de la CyA ha revolucionat el camp del trasplantament d'òrgans sòlids en general. En les experiències clíniques inicials en el trasplantament renal els primers anys 80, s'observà que la CyA no oferia uns resultats molt superiors a la immunosupressió convencional quan amb aquesta ja s'obtenien bons resultats. Per exemple, centres amb un 53% de supervivència de l'empelt al cap d'un any amb immunosupressió convencional l'augmentaven a un 70% amb CyA. Però centres amb una supervivència de l'empelt del 80% al cap d'un any milloraven només un 5% els seus resultats. Val a dir que en aquests estudis inicials s'enfrontaven la CyA, en l'ús de la qual hi havia poca experiència, amb

l'AZA, llargament utilitzada en els centres de trasplantament. Cal considerar també que les pautes d'utilització de CyA han variat posteriorment amb una millora gradual dels resultats segons la majoria d'autors.

Esteroides

Han estat amplíssimament utilitzats en el trasplantament renal a molt diverses dosis. L'efecte immunosupressor dels esteroides és complex. Es considera que poden inhibir la secreció d'interleucina 1 per part dels monòcits (Strom 1984) i per tant bloquen la producció d'interleucina 2 de les cèl·lules T activades. Els esteroides també tenen una acció antiinflamatòria. Els esteroides més emprats han estat la prednisona, la prednisolona i la metilprednisolona.

Els esteroides tenen uns coneguts efectes secundaris i per aquest motiu s'ha intentat de reduir-ne les dosis al llarg dels darrers 15 anys. A l'inici del trasplantament renal s'utilitzaven associats a l'azatioprina a dosis de 3-4 mg/kg des del dia del trasplantament, amb reduccions posteriors. Però ja en els temps finals de «l'era de l'Azatioprina» s'han emprat dosis de 0.25 mg/kg/dia sense que minvi la supervivència de l'empelt i amb disminució de la morbiditat, sobretot infecciosa del receptor (McGeown 1980). En l'era de la CyA s'han utilitzat dosis molt baixes d'esteroides atès l'efecte immunosupressor potent de la CyA, i hi ha autors que utilitzen d'entrada aquesta droga únicament, sense associar-la a esteroides. La majoria, però, continua associant la CyA als esteroides a baixes dosis i s'està assajant la seva supressió definitiva a partir del moment en què l'empelt es considera assegurat, per tal d'arribar a la monoteràpia de manteniment amb CyA.

Anticossos antilinfocítics

Són heteroanticossos dirigits contra les cèl·lules T. Cal distingir els anticossos policlonals i els anticossos monoclonals.

Els anticossos policlonals (sèrums antilinfocítics) s'obtenen del cavall i el conill. Els de cavall són els més utilitzats i s'administren a raó de 5-15 mgr/kg de pes i la durada del tractament varia segons la pauta d'immunosupressió. Es poden emprar com a profilàctics del rebuig associats a la CyA o l'AZA i els esteroides o per tractar el rebuig agut. El sèrum antilinfocític de conill s'administra a la dosi de 2-3 mgr/kg amb les mateixes indicacions que el de cavall, o bé substituint-lo si hi ha intolerància a les proteïnes equines. Els efectes secundaris dels sèrums antilinfocítics són la febre, erupció cutània, leucopènia, plaquetopènia, malaltia del sèrum i reaccions anafilàctiques.

Els anticossos monoclonals utilitzats en el trasplantament s'obtenen del ratolí gràcies a la tecnologia dels híbridomes. Tenen una gran especificitat i van dirigits contra antigens de membrana del limfòcit T. El més difós és l'anticòs OKT3 dirigit contra el complex CD3 del limfòcit. S'utilitza a dosis de 5 mg/dia tant en règim profilàctic com de tractament de rescat del rebuig agut corticoresistent. Darrerament s'està assajant l'anticòs anti-CD25 (receptor d'interleucina-2), que mostra una bona eficàcia en la prevenció del rebuig.

Tractament del rebuig agut

Si la immunosupressió basal fracassa en la prevenció del rebuig agut, cal tractar-lo perquè reverteixi, cosa que s'aconsegueix en la majoria d'ocasions.

Les drogues més utilitzades en el tractament del rebuig agut han estat els esteroides prednisona, prednisolona o metilprednisolona segons diferents pautes. En unes s'utilitzen dosis de 3-5 mgr/kg/dia inicialment, i es redueixen ràpidament a 1 mgr/kg/dia al cap de 7-15 dies, per arribar a 0.25 mg/kg/dia en dos mesos. En d'altres s'utilitza metilprednisolona a dosis de 500 mg per via intravenosa durant 3 dies sense modificar les dosis basals d'esteroides. Si aquests fracassen es considera el rebuig com corticoresistent i es sol recórrer als anticossos antilimfocítics. En el trasplantament renal no es sol utilitzar-los com a tractament del rebuig de primera elecció com ja s'està fent en alguns equips de trasplantament hepàtic.

Per tal d'il·lustrar l'evolució de la immunosupressió en el trasplantament farem referència a l'experiència del nostre centre perquè d'alguna manera reflecteix les tendències observades arreu.

Des de l'any 1980 al 1984 en el trasplantament renal de cadàver utilitzàrem AZA a raó de 2.5 mg/kg/dia sense esteroides profilàctics, que s'administraven només si apareixia rebuig agut (Griño 1983). Amb aquesta pauta assolírem una supervivència de l'empelt al cap d'un any del 80%. Amb l'arribada de la CyA l'any 1984 iniciàrem un assaig terapèutic prospectiu (Griño 1988) i mantinguérem aquesta pauta envers CyA i esteroides. Sota aquest règim els malalts rebien la CyA a una dosi de 15 mg/kg/dia, que es modificava posteriorment per tal de mantenir les taxes sanguínies de la droga entre 300-800 ng/ml (RIA policlonal). En aquest primer assaig observàrem que si bé la CyA no augmentava significativament la supervivència de l'empelt i el receptor, sí que reduïa significativament la incidència d'infeccions bacterianes i fúngiques del 50% al 26% i la incidència del rebuig agut i per tant reduïa també les dosis acumulatives d'esteroides (Taula 1), fets que es consideraven molt positius en la clínica del trasplantament. La CyA, però, com a conseqüència de la seva nefrotoxicitat prolongava els períodes d'oligúria en aquells malalts amb insuficiència renal aguda isquèmica després del trasplantament. Fou per això, entre d'altres raons, que s'inicià un segon assaig terapèutic en què la primera pauta de CyA s'enfrontava a dosis de CyA de 8 mg/kg/dia (per assolir nivells sanguinis entre 300-600 ng/ml), associada a 6 dosis de 10 mg/kg/dies alterns de sèrum antilimfocític de cavall i 0.25 mg/kg/dia de prednisona (Griño 1987). Els resultats obtinguts s'esquematitzen en la taula 1. Observem que al llarg dels diferents protocols hi ha hagut una reducció gradual de la incidència de rebuig (fins i tot sota una mateixa pauta de CyA, probablement a causa d'una més gran experiència) i per tant una disminució molt acusada de les dosis d'esteroides. D'altra banda la durada de l'oligúria és molt semblant en el protocol d'azatioprina i la darrera pauta de CyA associada a SAL. Així mateix s'observa una millora tant en la supervivència de l'empelt com del receptor.

Creiem doncs que avui dia les teràpies combinades d'immunosupressió són les més adequades en el trasplantament renal. Caldrà investigar si hi ha un sinergisme real entre els diferents immunosupressors i estudiar la inducció d'un possible estat de tolerància.

Perspectives de futur

Dins de les perspectives a mitjà termini potser es podrà arribar a la immunomodulació i deixar de parlar de la immunosupressió. Els nous anticossos monoclonals murins, les immunotoxines obtingudes per enginyeria genètica, els anticossos monoclonals humans, hauran de jugar un paper cabdal en el camp del trasplantament en general en els propers anys.

TAULA 1. Resultats del trasplantament renal de cadàver segons pauta d'immunosupressió.

	AZA	CyA+PN (1)	CyA+PN (2)	CyA+SAL+PN
Incidència de rebuig agut (3 mesos)	91%	51%	33%	16%
Duració mitjana de l'oligúria (dies)	4.5	8.8	12.2	4.6
Dosi acumulativa mitjana d'esteroides en mg (6 mesos)	6280	3303	3531	2863
Supervivència de l'empelt (1 any)	81%	88%	94%	100%
Supervivència del receptor	93%	97%	100%	100%

1 = CyA 15mg/Kg/d, primer assaig

2 = CyA igual dosi segon assaig

PN prednisona

SAL sèrum antilinfocític

Bibliografia

1. D'APICE JFA.(1984). Non-specific Immunosuppression: Azathioprine and steroids, a «Kidney Transplantation» p.239, Morris PJ ed. Grune and Stratton, London.
2. GRIÑO JM,CARALPS, A NOGUES R, col. (1983). Bajas dosis de esteroides en el trasplante renal. Nefrologia 3: 45-48.
3. GRIÑO JM, CASTELAO AM, SABATE I et al. (1987). Low dose cyclosporine, ALG and steroids in first cadaveric renal transplants. Transplant. Proc. 19: 3674-3676.
4. GRIÑO JM, SERON D, CASTELAO AM, i col. (1988). La ciclosporina en el trasplante renal de cadáver. Estudio aleatorio. Med. Clin. 90: 719-723.
5. MCGEOWN MG, DOUBLAS JF, BROWN WA, et al. (1980). Advantages of low dose steroid from the day after renal transplantation. Transplantation 29: 287-289.
6. MORRIS PJ. (1984). Cyclosporine, a «Kydney Transplantation» p. 261, Morris PJ ed. Grune and Stratton, London.
7. STROM TB.(1984). Immunosuppressive agents in renal transplantation. Kidney Inter. 26: 353-365.