

Manejo Actual de la Inmunosupresión

G.A. QUINTERO, M.D., MSCC, FACS

Palabras claves: Inmunosupresión, Paciente trasplantado, Prednisona, Azatioprina, Ciclosporina, Globulina antilinfocítica, Anticuerpos monoclonales, 15 - Deoxipergualina, FK - 506.

Se presenta una revisión del estado actual del manejo de la inmunosupresión en el paciente trasplantado, basada en la experiencia que se tiene con drogas consideradas de uso convencional en este tipo de pacientes como la prednisona y la azatioprina.

Se destaca el advenimiento de la ciclosporina con sus propiedades, como crucial en el desarrollo moderno de los trasplantes y se esquematiza su utilización actual en protocolos de triple terapia inmunosupresora como el adoptado por nosotros, a base de ciclosporina, prednisona y azatioprina, con lo cual se disminuyen los efectos colaterales de las dos primeras sin menoscabo de ninguno de sus beneficios.

Se menciona el uso de regímenes de cuádruple terapia que asocian el suero antilinfocítico policlonal del tipo globulina antilinfocítica (ALG) utilizado por otros centros, y se presentan las propiedades que tienen estas medicaciones en el tratamiento del paciente trasplantado, resaltando el uso de anticuerpos monoclonales OKT3® en la terapia de rescate del rechazo a injertos en pacientes metilprednisolona resistentes.

Finalmente se mencionan las propiedades del nuevo agente inmunosupresor FK-506 y los resultados de la primera experiencia clínica con su uso, así como las investigaciones que se adelantan con el derivado antibiótico 15-Deoxypergualina.

INTRODUCCION

Varios son los agentes inmunosupresores actualmente utilizados en el trasplante de órganos. Algunos de ellos se vienen usando solos desde hace varios años, otros se utilizan en combinación desde épocas recientes y otros más aparecen ahora abriéndose camino como inmunosupresores nuevos.

La era de los trasplantes ha sido dividida en dos desde que fue posible la utilización clínica de ciclosporina por Calne en Cambridge U.K. (1), quien, además, fue el primero en utilizar 6-mercaptopurina y azatioprina en el tratamiento inmunosupresor de pacientes trasplantados (2).

Doctor Gustavo A. Quintero, Jefe del Servicio de Trasplante de Organos, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Posteriormente ocurrió el advenimiento de la prednisona como agente inmunosupresor asociado a la azatioprina, cuyo impulsor fue Zukoski (3); luego Monaco (4) introdujo el uso de suero antilinfocítico como coadyuvante de la terapia inmunosupresora.

La combinación de azatioprina (Aza), prednisona y globulina antilinfocítica (ALG) o bien, globulina antitimo-cítica (ATG), producía una sobrevida del injerto del 50 al 65% al año (5). Con el descubrimiento de Borel y los ensayos clínicos de Calne se recurrió a la utilización de la ciclosporina a (CyA) y la prednisona juntas, y la sobrevida del injerto mejoró del 80 al 90%.

Como la CyA es nefrotóxica, se buscó minimizar este efecto secundario indeseable, sin prescindir de tan excelente agente inmunosupresor, por lo cual se empezó a trabajar en el régimen actual de triple terapia con CyA + prednisona, el cual ha dado muy buenos resultados con sobrevida del injerto a 1 año del 95% y con menos efectos nefrotóxicos (6).

El uso de azatioprina + prednisona se reconoce como la terapia convencional y sólo después del advenimiento de la CyA se empezó a utilizar el régimen triple. Algunos centros desearon de minimizar aún más los problemas de nefrotoxicidad de la CyA, utilizan la terapia cuádruple o secuencial, agregando ALG al esquema desde el principio y utilizando CyA sólo después de la primera semana, cuando se supone que el riñón trasplantado ya funciona adecuadamente (7).

Además de estos cuatro agentes inmunosupresores, se han utilizado otros como la irradiación linfocítica total (TLI), y más recientemente los anticuerpos monoclonales como el OKT3®. Hace pocos meses aparecieron los primeros estudios con FK-506 realizados en Pittsburgh por Starzl (8) y se encuentra en experimentación la 15-Deoxypergualina, un derivado antibiótico (9).

AGENTES INMUNOSUPRESORES

1. Ciclosporina A (CyA)

La CyA es una droga inmunosupresora potente derivada en principio de dos cepas de hongos imperfectos el *Cylindro-*

carpon lucidum y el *Trichoderma polysporum*. En la actualidad la droga es preparada a partir del *Tolypocladium inflatum*, y fue con base en él que Jean Borel (10) probó las propiedades inmunosupresoras de la CyA en los laboratorios de Sandoz en Basilea. La droga ha sido sintetizada últimamente.

A diferencia de los inmunosupresores utilizados al comienzo de los trasplantes, la CyA probó ser muy eficaz, sin producir ninguna mielotoxicidad, con menor incidencia de infección asociada, mejor prevención del rechazo y menor requerimiento de esteroides; no obstante, se conocen sus efectos nefrotóxicos y hepatotóxicos y los disturbios moderados del sistema nervioso central consecutivos a su utilización (11).

Su mecanismo de acción, así como el de los otros agentes inmunosupresores, están especificados en la Tabla 1. Su mejor aplicación está dada en aquellos pacientes de alto riesgo tales como los ancianos, los niños, los diabéticos y los pacientes altamente sensibilizados inmunológicamente (11).

Tabla 1. Orden ascendente de la especificidad inmunológica.

Especificidad	Protocolos típicos
Ninguna	Agentes citostáticos esteroides TLI
Linfocitos	ALG-ATG Drenaje del conducto torácico TLI
Células T	OKT3 ? CyA
Subpoblación de células T	OKT3 ? CyA
Interleukina 2	FK-506 CyA

Modificado de Morris P J: *Kidney transplantation, principles and practice*. Third ed. Londres W.B. Saunders Comp, 1988, p 344

Su monitoría es muy importante por cuanto de la medición y mantenimiento de los niveles terapéuticos adecuados depende que se puedan evitar sus efectos nefrotóxicos, aun cuando también existe una susceptibilidad personal al uso del medicamento. Se usan varios métodos para medir los niveles; algunos como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) que miden los compuestos padres de la droga, mientras que otros como el radioinmunoanálisis (RIA) y el método fluorométrico de diagnóstico toxicológico de drogas (TDX) miden tanto los compuestos padres como los metabolitos. El RIA puede realizarse utilizando métodos policlonales o monoclonales; en especial estos últimos son muy fidedignos. Nuestra experiencia con el TDX ha sido excelente y será motivo de una publicación posterior. Lo ideal es mantener los niveles, utilizando TDX, entre 150-250 ng/mL.

La dosis de CyA varía de acuerdo con cada protocolo; en el nuestro oscila entre 15 y 10 mg/kg/día en una sola dosis durante los primeros días postrasplante, para luego lograr su modulación de acuerdo con los niveles, que los practicamos diariamente mientras el paciente se encuentre hospitalizado.

Se deben tener en cuenta aquellas drogas que interactúan con la CyA ya sea aumentando los niveles o disminuyéndolos y las que potencializan la nefrototoxicidad del medicamento. Entre las primeras se encuentran el ketokonazol y la eritromicina, y entre las segundas la isoniacina, la fenitoína y el fenobarbital, entre otras. Especial cuidado se debe tener en la utilización de los aminoglucósidos, la anfotericina B, las sulfas incluyendo el trimetoprim, por cuanto potencializan la nefrototoxicidad de la CyA (11).

2. Azatioprina y esteroides

Hitchings en 1952 (12) descubrió un análogo de la 6-mercaptopurina; la azatioprina que viene siendo utilizada en la terapia inmunosupresora desde 1961, luego de los resultados con la experiencia clínica de Murray (13) en Boston.

De los esteroides se conocen sus efectos inmunosupresores desde 1920 (14). Estos se han utilizado en altas y bajas dosis asociados a la azatioprina en lo que se conoce como terapia convencional; son drogas de primera línea en su forma de metilprednisolona en el tratamiento del rechazo agudo. Su uso no está exento de complicaciones bien conocidas y por ello hoy en día a la combinación de azatioprina + prednisona se le ha agregado la utilización de la ciclosporina, lo que nos ha permitido reducir la dosis de cada una de ellas al mínimo para evitar sus efectos calaterales conocidos.

En nuestro programa sólo utilizamos esteroides durante los 4 primeros meses del trasplante a dosis de 20 mg/kg/día que vamos disminuyendo mes a mes en 5 mg/mes hasta suspenderlos. La azatioprina la modulamos en forma tal que la cuenta de leucocitos en sangre siempre esté por encima de 4.000 por mm³ con dosis de 2mg/kg/día. Mientras el paciente se encuentre en terapia con prednisona, siempre utilizamos antagonistas H2 en dosis de 150 mg dos veces al día, anfotericina B, 1 mL v.o. al día (actualmente ketokonazol 200 mg/día) y nistatina en enjuagues bucales, tres veces al día como profilaxis gástrica y descontaminación selectiva intestinal (DSI), respectivamente.

3. Suero antilinfocítico policlonal y monoclonal

El objetivo final de la terapia inmunosupresora en los receptores de trasplante es específicamente el bloqueo de la reactivación del huésped a los antígenos incompatibles introducidos por el injerto (11).

La evaluación continua del proceso de rechazo ha exaltado la importancia de la inmunidad celular mediada por los linfocitos T. Los anticuerpos antilinfocíticos han sido utilizados como un medio para conseguirlo. Se han usado los sueros antilinfocíticos policlonales del tipo de la globulina antilinfocítica (ALG) y la globulina antitimocítica (ATG).

El problema con los sueros antilinfocíticos policlonales radica en el hecho de que su contenido de anticuerpos es variable, su producción es problemática, tienen una reactivación multivariada y, por ende, su toxicidad es variable, además de que se usan en grandes dosis, generalmente medidas en gramos contra todos los linfocitos del tipo B y T.

Por su parte los anticuerpos monoclonales tienen un contenido de anticuerpos definido y su producción no tiene límites además de tener una reactivación específica y medible contra poblaciones predeterminadas de linfocitos T.

La producción de los anticuerpos monoclonales está basada en la tecnología que combina dos observaciones bien definidas (11).

Los linfocitos de animales inmunizados, cuando se cultivan *in vitro*, producen anticuerpos específicos pero tienen una vida media muy corta. En contraste, las células del mieloma pueden crecer permanentemente en cultivo, pero no producen anticuerpos de una predeterminada especificidad. Cuando los dos tipos de células se fusionan se forma un hibridoma con las dos propiedades esenciales: el crecimiento permanente y la secreción de anticuerpos con especificidad predeterminada.

Varios son los anticuerpos monoclonales conocidos y utilizados en la terapia actual inmunosupresora; en nuestro medio disponible el OKT3®. Anticuerpo monoclonal de origen murino que reacciona específicamente contra el antígeno de la subpoblación de linfocitos T3 (15). Se ha utilizado en diferentes situaciones: como profilaxis y en el tratamiento del rechazo resistente a la metilprednisolona o terapia de rescate. Tiene el inconveniente de ser un agente biológico y como tal posee la propiedad de producir reacción orgánica inmunológica. El anticuerpo monoclonal OKT3 actúa directamente contra la glucoproteína de la célula T de 20,20 y 25 kiloDaltons (kD) de dos maneras: produciendo citólisis, para lo cual utiliza las formas del complemento de C1 a C9 y por opsonización mediante la utilización de las formas del complemento de C1 a C4; de esa forma remueve el antígeno blanco, células de diferenciación 3 de linfocitos (CD3) (15). De suerte que es indispensable su monitoría inmunológica, la cual debe hacerse por medio del conteo de células T y la detección de anticuerpos anti-OKT3, lo cual condicionaría su reutilización en subsecuentes fenómenos de rechazo o como profiláctico de primera línea para evitar el mismo. Se conocen hoy en día informes en la literatura en los cuales su reutilización ha sido posible (16), siempre y cuando el título de anticuerpos anti-murinos sea menor de 1:100 y exista una adecuada modulación de células T CD3 en el segundo tratamiento.

4. FK-506

Han pasado 4 años desde que T. Ochiari de la Universidad de Chiba en Japón, hiciera la presentación en Helsinki a propósito del XI Congreso de la Sociedad de Trasplantes, del nuevo macrólico FK-506, derivado del *Streptomyces tsukubaensis* descubierto por T. Goto en 1982 en la tierra del norte del Japón (Tsukuba). En 1984, T. Kino pudo comprobar que su utilización en animales trasplantados, inhibe la producción de interleukina 2 a 100 concentraciones menos que la CyA (17).

Se cree entonces que el FK-506 tiene un potente efecto inmunosupresor mejor que el de la CyA y se conoce su estructura química diferente a la de la CyA. Ambos inhiben la producción de linfocinas derivadas de los linfocitos T como la interleukina 2 y el interferón, pero el FK-506 es un macrólido y la CyA es un péptido cíclico (18).

A principios de 1990 se conocieron los primeros estudios clínicos de Starzl (8) en Pittsburgh, en 45 pacientes con trasplante hepático tratados con FK-506. Su informe presenta tan solo 1 fenómeno de rechazo en toda la serie, cuando es bien conocido que el 70% de los trasplantes de hígado tratados con CyA, hacen rechazo, lo cual implica una incidencia de tan solo el 2% cuando se utiliza FK-506. Aun cuando no conocemos sus efectos colaterales a largo plazo, parece ser que estamos muy cerca de una segunda era de los trasplantes y que si se llegan a comprobar su efectividad y pocas complicaciones en series más extensas alrededor del mundo, estaríamos brindando una esperanza para el uso de xenoinjertos. Hasta ahora se sabe que el agente no es nefrotóxico, pero que su combinación con CyA es peligrosa (8). Se sabe también que elimina en una tercera parte el uso de los esteroides y disminuye el colesterol sanguíneo, lo que implica menos problemas cardiovasculares asociados a su uso, pero aún no conocemos su costo.

Le vemos un prometedor futuro en el trasplante de islotes pancreáticos y en el tratamiento del rechazo hiperagudo, una lesión mediada por anticuerpos contra el antígeno del endotelio vascular de injertos en pacientes con anticuerpos preformados. Estudios recientes implican al factor activador de plaquetas (PAF) como el mediador importante de este fenómeno y han demostrado que la utilización de antagonistas del mencionado factor activador de plaquetas asociados al FK-506 en ratas presensibilizadas, contrarrestan el rechazo hiperagudo (19), lo cual nos estaría dando también la oportunidad de pensar en xenoinjertos.

Al FK-506 se le han descrito igualmente otras perspectivas en el tratamiento de enfermedades autoinmunes o inmunológicamente relacionadas como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la artritis, el lupus, la soriasis, la esclerosis múltiple y la cirrosis biliar primaria, y se ha informado del aumento del crecimiento celular hepático posresección.

Obviamente resta mucho por conocer de este nuevo producto, pero estamos seguros de que oiremos con esperanzas hablar de él cada vez más en la primera mitad de esta década.

5. 15-Deoxypergualina (DSPG)

La DSPG es un agente antitumoral e inmunosupresor derivado del antibiótico Espergualina, producto de la investigación japonesa que posiblemente vaya a tener algún lugar en el futuro del manejo de la inmunosupresión. Es muy tóxico, hasta donde las experiencias en animales lo informan, pero puede suceder que en combinación con otros agentes disminuya su toxicidad. Tiene un factor fascinante en su presentación y es que se le ha demostrado su facultad de inhibir el sistema macrófago/fagocitos sin afectar los linfocitos, lo cual sería un acercamiento bien diferente de la modulación inmunológica en el paciente trasplantado.

ABSTRACT

We present a review of the State of the Art in the management of the transplanted patient with immunosuppressive drugs, based on the experience utilizing drugs so far considered conventional such as Azathioprine and Prednisone. We point out the influence of Cyclosporin as a crucial event in the modern development in transplantation an so, we consider its utilization as a very important part in the actual immunosuppressive protocol as the one we are using now at the Fundación Santa Fe de Bogotá, Medical Centre, that include Cyclosporin, Azathioprine and Prednisone.

We mention the use of quadruple therapy utilizing Antilymphocytic globulin (ALG) and we present the properties of both policlonal antilymph serum with special emphasis in the use of OKT3 monoclonal antibody in the rescue therapy in metilprednisolone resistant rejection crisis and profilaxis.

Finally we discuss the uses and properties of the new immunosuppressive agent FK - 506 and presented the first clinical experience from Starzl at Pittsburgh as well as the new investigations with the antibiotic derivated antitumoral and potent immunosupresor agent 15- Deoxyspergualin.

REFERENCIAS

1. Calne R Y, Rolles K, White D J, Thiru S, Evans D B, Henderson R, Hamilton D L, Boone N, McMaster P, Gibbby O, Williams R: Cyclosporin - A in clinical organ grafting. *Transplant Proc* 1981 Mar; 13 (1 suppl 1): 349-58
2. Calne R Y, Alexandre G P, Murray J E: Cyclosporin and transplantation. *Ann Ny Acad Sci* 1962; 99:743-61
3. Zukoski C F, Lee H H, Hume D M: Immunosuppression. *Surg Forum* 1960; 11:470-2
4. Monaco A P, Wood M L, Maki T, Madras, Gozzo J J: Future strategies in immunosuppression: problems and potential for the induction of specific unresponsiveness to organ allografts in clinical transplantation. *Transplant Proc* 1989 Dec; 21(6):3939-42
5. Thomas F T, Carver F M, Foil M B, Pryor W H, Larkin E W, Hall W R, Haisch C E, Thomas J M: Long-term incompatible kidney survival in outbred higher primates without chronic immunosuppression. *Ann Surg* 1988 Sep; 198(3):370-8
6. Jones R M, Murie J A, Allen Ting A, Morris P J: Triple therapy in cadaver renal transplantation. *Br J Surg* 1988 Jan; 75(1):4-8
7. Somner B G, Henry M L, Ferguson R M: Sequential conventional immunotherapy with maintenance cyclosporine following renal transplantation. *Transplant Proc* 1986 Apr; 18(2 suppl 1): 69-75
8. Starzl T E: Conferencia en el Congreso de la Sociedad Europea de Trasplante de Organos (ESOT), Barcelona, España, 1989 oct 31
9. Todo S, Murase N, Kahn D, Pan C E, Okuda K, Cemej S, Casavilla A, Mazzaferro V, Ghalab A, Rhoe B S et al: Effect of 15 - deoxyspergualin on experimental organ transplantation. *Transplant Proc* 1988 Feb; 20(1 suppl 1): 233-6
10. Borel J F, Feurer C, Gubler H U, Stahelin H: Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents actions* 1976 Jul; 6(4):468-75
11. Morris P J: *Kidney Transplantation, Principles and Practice* Third ed, Londres, W. B. Saunders Co; 1988 pp 299, 301, 343-56
12. Elion G B, Nurgi E, Hitchings G H: New Immunosuppressive agents. *J Am Chem Soc* 1952; 74:411-4
13. Murray J E, Merrill J P, Harrison J H, Wilson R E, Damian G J: Immunosuppression and transplantation. *New Engl J Med* 1963; 268:1315-23
14. Cupps T R, Fanci A S: Corticosteroid - mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982; 65:132-55
15. Todd P A; Brogden R N: Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potencial (published erratum appers in *Drugs* 1989 Oct; 38(4): following Table of Contentst). *Drugs* 1989 Jun; 37 (6):871-99
16. Shield III C F: Immunobiology of transplantation. *Biotechnology Reports* 1989; 1(1):1
17. Todo S, Murase N, Ueda Y, Podesta L, ChapChap P, Kahn D, Okuda K, Inventarza O, Casavilla A, Demetris J et al: Effect of FK506 in experimental organ transplantation. *Transplant Proc* 1988 Feb; 20 (1 suppl 1): 215-9
18. Ochiai T, Sakamoto K, Nagata M, Nakajima K, Goto T, Hori S, Kenmochi T, Asano T, Isono K: Studies on FK506 in experimental organ transplantation. *Transplant Proc* 1988 Feb; 20 (1 suppl 1): 209-14
19. Goto T, Asano T, Morita T, Sakamoto K, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T, Isono K: The Plasma Activator Factor and immunosuppression. *Transplant Proc* 1988 Feb; 20 (1 suppl 1); 234-6