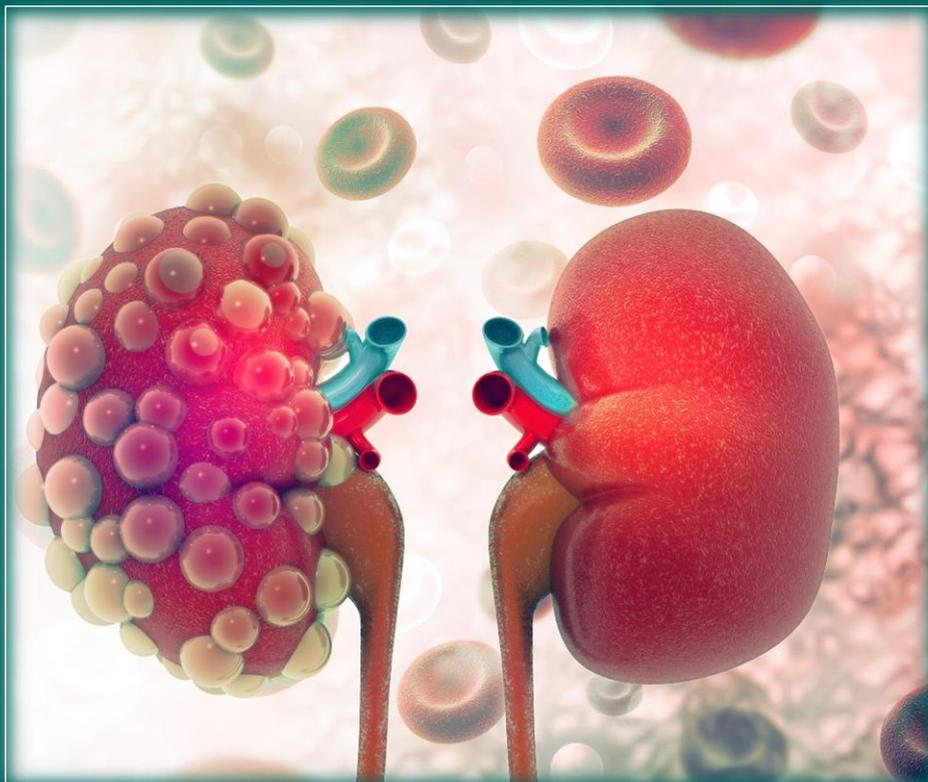




CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS

Marzo 2019

Punto Farmacológico nº 132



Trasplante de órganos sólidos

TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

SUMARIO

Justificación

Introducción

La inmunología del trasplante

- Tolerancia inmunológica
 - Células implicadas en la tolerancia inmunológica
 - Mecanismos inmunológicos de tolerancia a lo propio
 - Autotolerancia en linfocitos T
 - Autotolerancia en linfocitos B
 - Mecanismos inmunológicos de tolerancia a lo ajeno
- Rechazo de aloinjertos
 - Rechazo hiperagudo
 - Rechazo agudo
 - Rechazo crónico

La inmunosupresión en el trasplante

- Antecedentes históricos
- Fármacos inmunosupresores
 - Corticosteroides
 - Inhibidores de la calcineurina
 - Ácido micofenólico
 - Inhibidores de m-TOR
 - Anticuerpos monoclonales
 - Anticuerpos policlonales
 - Belatacept
 - Otros fármacos
- Estrategias terapéuticas
- Nuevas dianas

Las complicaciones asociadas a la inmunosupresión

El papel asistencial del farmacéutico

Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La celebración del “**Día Nacional del Trasplante**” el **último miércoles del mes de marzo** es una iniciativa que partió de la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) para agradecer y fomentar el acto de generosidad que supone la donación altruista de un órgano y que permite salvar o prolongar la vida de personas en situaciones de salud límite.

Afortunadamente, España se sitúa a la cabeza de los países del mundo en número de trasplantes realizados, siendo un referente en esta disciplina. En este sentido, el agradecimiento debe ir dirigido tanto a las personas donantes como a los profesionales sanitarios, científicos y Sociedades Científicas que dedican sus esfuerzos a la importante tarea del trasplante de órganos.

El importante respaldo de la Administración Pública – que, a través del Sistema Nacional de Salud, cubre todos los costes económicos asociados – y la impagable labor que realiza la ONT u **Organización Nacional de Trasplantes** (organismo coordinador de carácter técnico, fundado en 1989 y dependiente del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, que se encarga de desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización clínica de órganos, tejidos y células) ha permitido alcanzar cifras de trasplantes hasta hace poco inimaginables.

En el año de celebración del 30 aniversario de la creación de la ONT (2019), merece una reseña los datos de trasplantes publicados en los últimos meses. Finalizado el año 2018, se habían realizado en España un total de 5.318 trasplantes de órganos, que resulta en una tasa de trasplante de 114 por millón de población (pmp), la más alta del mundo. Estas cifras han sido posible gracias a 2.241 donantes (48 pmp, frente a los 22 pmp de media en la UE y los 32 pmp en EE.UU.), con un tercio de las donaciones habiéndose realizado en asistolia.

En total, en 2018, se han realizado en nuestro país 3.310 trasplantes renales, 1.230 hepáticos, 369 de pulmón, 321 cardíacos, 82 de páncreas y 6 de intestino. Según la ONT, estos datos suponen 6 donantes y 14,6 trasplantes diarios. Y son cifras que se prevén que sigan al alza, pues el mayor crecimiento en el número de trasplantes y donantes se ha vivido en los últimos cinco años. Para contribuir al progreso de esta disciplina clínica, la ONT ha puesto en marcha el “Plan 50x22”, que persigue alcanzar los 50 donantes pmp y superar los 5.500 trasplantes en el año 2022.

Cabe subrayar el hecho de que el proceso de trasplante, que en España está regulado por el *Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad*, no se refiere exclusivamente al acto quirúrgico en que se “implanta” el órgano donado, sino que implica un proceso temporal amplio de medicación pre- y postrasplante enfocada al objetivo de prevenir o atenuar el rechazo del órgano.

Desde el convencimiento de que se debe seguir fomentando, a todos los niveles de la sociedad, la solidaridad que promueve la donación de órganos y su vital importancia en la preservación de la salud de pacientes necesitados de esos trasplantes, desde el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se quiere participar del Día Nacional del Trasplante con la publicación de un informe técnico en torno a la inmunosupresión farmacológica asociada al trasplante de órganos. Se abordan aspectos relativos a la fisiopatología de la tolerancia y el rechazo de órganos trasplantados y se revisa la farmacoterapia inmunosupresora actualmente empleada en la práctica clínica, así como otros aspectos del abordaje sanitario al paciente trasplantado.

INTRODUCCIÓN

La palabra **trasplante** puede referirse a la transferencia de células, órganos o tejidos (injerto) de una parte del cuerpo a otra o de un individuo (donante) a otro (receptor) con el objetivo de suplir una deficiencia anatómica o funcional.

Si el injerto se coloca en su localización anatómica normal, el procedimiento se conoce como *trasplante ortotópico*, y si se coloca en un sitio diferente, se denomina *trasplante heterotópico*. Un injerto trasplantado de un individuo al mismo individuo se denomina *trasplante autógeno o autotrasplante*; si se efectúa entre dos individuos genéticamente idénticos, *trasplante singénico o isotrasplante*; si se realiza entre dos individuos genéticamente diferentes de la misma especie, *trasplante alogénico o alotrasplante*; y, por último, si se produce entre individuos de diferentes especies, se denomina *trasplante xenogénico o xenotrasplante*.

El **trasplante de órganos sólidos** entre dos individuos diferentes – singénico o, más comúnmente, alogénico – es el tratamiento de elección en las fases irreversibles de la insuficiencia funcional de diferentes órganos, suponiendo, en casos como los del corazón o el hígado, el único tratamiento posible. Esto dos, junto a riñón y pulmón, son los dos órganos más frecuentemente trasplantados.

Con las actuales técnicas quirúrgicas y tratamientos inmunosupresores se consiguen altas tasas de éxito. Por ejemplo, cabe destacar que, de forma general, la supervivencia media del trasplante renal supera actualmente el 94% al primer año, y se sitúa en torno al 86-92% a los 5 años y al 72-78% a los 10 años (Dávila, 2016; Martínez-Mier, 2016).

A pesar de las mejoras alcanzadas en los tratamientos, aún existen dos importantes retos. Por un lado, la elevada morbimortalidad asociada al tratamiento inmunosupresor de por vida para mantener dicho trasplante, manifestada a nivel cardiovascular, con infecciones oportunistas y la aparición de tumores, entre otros muchos problemas de salud. Y por otro, la aparición de rechazo inmunológico (o aloinmunidad) agudo y crónico, que en muchos trasplantes conducen a la pérdida del injerto, como consecuencia de un exceso de inmunidad frente a tejidos extraños al individuo.

Una visión global de los trastornos por exceso y por defecto de la inmunidad se refleja en la Figura 1.

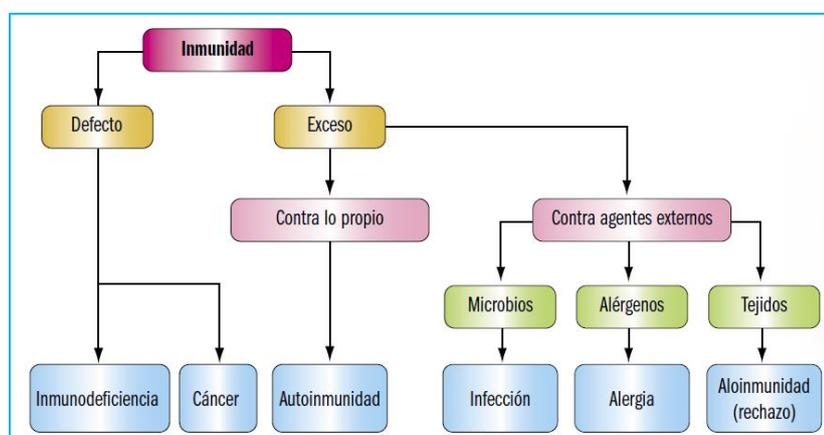


Figura 1. Trastornos patológicos de la inmunidad.

LA INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

A grandes rasgos, se puede establecer una dicotomía en las respuestas del sistema inmunitario humano frente a microorganismos infecciosos u otras moléculas de origen exógeno.

Por un lado, la **inmunidad innata** o nativa o inespecífica comprende estructuras anatómicas, células fagocitarias y eosinofílicas en sangre y tejidos, y algunas células linfoides como células citotóxicas naturales o *natural killer*. Está integrada también por proteínas de los sistemas biológicamente activos del complemento, de la coagulación y fibrinólisis sanguíneas y de las cininas, es decir, todos aquellos sistemas que participan de manera primordial en el desarrollo inicial de la inflamación tisular. Estas primeras barreras están presentes antes de la exposición del individuo y no discriminan entre la mayoría de sustancias exógenas, sin aumentar tampoco tras la exposición.

Por otro lado, otra serie de mecanismos adicionales de defensa pueden ser inducidos o estimulados por la exposición del individuo a ciertas sustancias exógenas denominadas antígenos; constituyen la llamada **inmunidad adquirida** o adaptativa o específica, caracterizada por su elevada especificidad en el reconocimiento de moléculas inductoras y por aumentar en magnitud con exposiciones sucesivas a antígenos concretos. Ésta se media por la participación de células linfoides cuyas membranas están provistas de receptores que les permiten identificar, conjugar y activarse por un epítipo (determinante antigénico) exclusivo. Dichas células responden a un estímulo específico induciendo la producción de células efectoras (**inmunidad celular**) o sintetizando moléculas de anticuerpos (**inmunidad humoral**), ambas con la capacidad de reaccionar en forma estricta con el epítipo que determinó la activación inicial del sistema (Ayala, 2008).

Por su relevancia en el trasplante de órganos, la inmunidad adquirida centrará el foco de los siguientes apartados.

TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Se define como la ausencia (o atenuación) de respuesta del sistema inmunitario, tanto a nivel de linfocitos T como de linfocitos B, frente a un antígeno en particular, y comienza tras el primer contacto con éste. Existe una tolerancia inmunológica central y una tolerancia periférica, y se puede establecer para antígenos propios (tolerancia a lo propio o autotolerancia) o, como es el caso del trasplante, para antígenos extraños (tolerancia a lo ajeno). Se trata, por tanto, de un fenómeno adquirido que discrimina entre lo propio y lo extraño y que va a regular las complicaciones relacionadas con el rechazo a los órganos trasplantados.

CÉLULAS IMPLICADAS EN LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Los **linfocitos** son las principales células del sistema inmunitario implicadas en la tolerancia inmunológica, la cual se basa fundamentalmente en la eliminación de los clones

celulares autorreactivos de los órganos linfoides primarios y en mecanismos supresores periféricos. De entre ellos, los linfocitos T son los mayoritarios, y se clasifican en tres subgrupos similares en morfología, pero distintos desde el punto de vista fenotípico y de producción de proteínas: linfocitos T cooperadores o helper (Th), T citotóxicos (Tc) o T supresores (Ts).

Fenotípicamente, la **población Th** se caracteriza por la presencia en su superficie de la molécula CD4, y se subdivide en células Th1, Th2, Th17, Th9 y linfocitos T reguladores. En presencia de factores de crecimiento y citocinas específicas, sus precursores celulares – células Th0 – interaccionan con las células del sistema inmunitario innato y pueden diferenciarse hacia las distintas líneas, con diferente capacidad reguladora y productora de citocinas, y relacionadas con distintos efectos y patologías (Figura 2).

De forma específica, los **linfocitos T reguladores (T reg)** – que derivan del timo y constituyen el 5-10% del total de linfocitos en sangre periférica – contribuyen al control de la respuesta inmunitaria por varios mecanismos, tanto a nivel de inducción y expresión de células T, como a nivel de células dendríticas en la expresión de citocinas y moléculas coestimuladoras, jugando un papel clave en la inmuno-tolerancia. La mayoría de las células Treg comparten el fenotipo CD4+/CD25+ y utilizan mecanismos que incluyen tanto la secreción de IL-10 y TGF-β¹ (citocinas inmunosupresoras) como el contacto célula-célula, siendo capaces de reaccionar con péptidos derivados tanto de tejidos propios como de antígenos extraños.

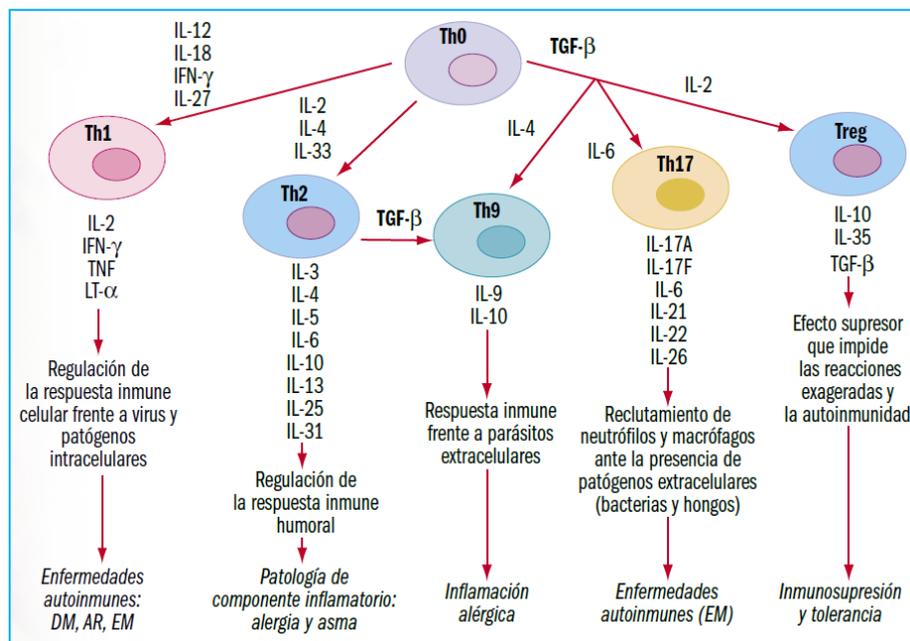


Figura 2. Diferenciación de las células Th, perfil de producción de citocinas, función efectora y patologías relacionadas. AR: artritis reumatoide; DM: diabetes mellitus; EM: esclerosis múltiple; IFN: interferón; IL: interleucina; LT: linfoxina; TGF: factor de crecimiento transformante; Treg: linfocitos T reguladores.

¹ Esta distinta funcionalidad de los linfocitos Treg permite discernir entre linfocitos Treg tradicionales, los linfocitos Th3 (que expresan TGF-β) y los linfocitos Tr1 (que producen IL-10).

Los **linfocitos Tc** expresan en su superficie la molécula CD8 y son los responsables de los fenómenos de respuesta inmune de citotoxicidad mediada por células. Este sistema es fundamental frente a infecciones virales, bacterianas y parasitarias, así como frente al crecimiento de células tumorales y también en las respuestas de rechazo a órganos. Al igual que las células Th, las células Tc se subdividen en Tc1 (secretan IFN- γ pero no IL-4) y Tc2 (secretan IL-4 pero no IFN- γ). Ambas poblaciones tienen la misma función citolítica pero, cuando se cultivan junto a células CD4+, los clones Tc1 inducen células Th1 y los Tc2 inducen células Th2. Por último, los **linfocitos Ts** son también CD8+ y su función es reguladora de la respuesta inmune humoral y celular (Barbarroja, 2011).

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE TOLERANCIA A LO PROPIO

La tolerancia a lo propio o autotolerancia es un proceso que se adquiere durante el desarrollo de los linfocitos T y B en los órganos linfoides primarios (tolerancia central) y en la periferia (tolerancia periférica), por eliminación o inactivación de los clones celulares potencialmente autorreactivos. Los fallos en los mecanismos de autotolerancia conducen irremediablemente a enfermedades autoinmunes.

La idea de la **tolerancia central** nació de los trabajos originales de Burnet y Fenner (Burnet, 1949), y fue definida más convenientemente en posteriores trabajos de otros autores (como Lederberg, 1959), los cuales permitieron consolidar el concepto de que las células inmunitarias “respetan” o regulan su funcionalidad a la baja cuando reconocen antígenos propios. La autotolerancia es un proceso activo que acontece a diversos niveles de diferenciación en los linfocitos T y B, y, de forma general, se media por los mecanismos siguientes:

- **Delección clonal central:** las células B y T inmaduras cuyos receptores reconocen con alta especificidad autoantígenos principalmente en médula ósea y timo (órganos linfoides primarios) inician procesos de muerte celular por apoptosis. Este proceso elimina las células T y B autorreactivas frente a autoantígenos de distribución ubicua – que son presentados por las células dendríticas en conjunción con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del hospedador –, impidiendo su potencial respuesta al ser expuestas a esos antígenos en la periferia (Anderson, 2017).

La tolerancia central es fundamental para las células T, y se consigue a través dos procesos consecutivos y complementarios que acontecen en distintas partes del timo. La *selección positiva* que se produce inicialmente en la corteza permite seleccionar los timocitos que poseen una afinidad baja o intermedia para el autoantígeno. La posterior *selección negativa* en la médula es la que realmente asegura la eliminación clonal de células T que presenten receptores de alta afinidad, y está mediada por la expresión de antígenos específicos de tejido en células epiteliales del timo medular.

Sin embargo, hay autoantígenos de expresión tisular restringida (por ejemplo, la proteína básica de la mielina) que, al no ser expresados en células de estos órganos linfoides, o no en suficiente cantidad, no provocan la eliminación de los linfocitos T capaces de reconocerlos, que migrarán de los órganos primarios hacia la periferia. Recientemente, se ha descrito que en este



proceso juega un papel vital el *elemento de respuesta autoinmune (Aire)*, que es un factor de transcripción que controla la expresión en órganos linfoides primarios (timo) de algunos antígenos periféricos órgano-específicos, como, por ejemplo, la insulina². Se cree que su expresión lleva a una mayor delección de la población de células T CD4 naïve o su diferenciación a células Treg, y una deficiencia genética de Aire se relaciona con un estado global de autoinmunidad (Passos, 2018).

- **Anergia o inactivación clonal:** cuando las células B y T maduras autorreactivas reconocen antígenos en la superficie de las células presentadoras de antígeno³ (CPA, entre las que se incluyen las células dendríticas), pero en ausencia de señales de coestimulación, se vuelven anérgicas y pierden la capacidad de respuesta frente al antígeno. Estas células anérgicas expresan moléculas de Fas⁴ en su superficie y, cuando interactúan con células que expresan FasL, sufren apoptosis. De este modo, la delección clonal también puede ocurrir en la periferia y afectar a células previamente anergizadas.

- **Diferenciación a células T reg negativas:** el timo también sirve como lugar de desarrollo de una subpoblación de células CD4+ con la capacidad de inhibir a las células T auto-reactivas que escapan al mecanismo de delección. Por esta vía, el reconocimiento de un antígeno en la superficie de las CPA induce en el linfocito T reconocedor de antígeno su diferenciación hacia la producción de TGF- β e IL-10, citocinas que suprimen las respuestas de otros linfocitos T que reconocen antígenos presentados por las mismas CPA.

La molécula coinhibidora B7-H1 (también llamada PD-L1), molécula de membrana expresada sobre las CPA, es capaz de inducir apoptosis en células T activadas que reconocen el antígeno presentado por las CPA. B7-H1 es expresada en macrófagos y parece que está implicada en el mantenimiento de la tolerancia a autoantígenos. El ligando de B7-H1 es la molécula de muerte programada-1 (PD-1) que, como CTLA-4, son coestimuladores claves que inducen una regulación negativa en las respuestas linfocitarias T, para suprimir y controlar a las células T autorreactivas (Gibbons, 2017).

Como se ha sugerido previamente, las células T supresoras o reguladoras negativas (células Treg) son una subpoblación caracterizada por expresar los antígenos CD4, CD25 y CTLA-4, y también el factor de transcripción FoxP3 y un gen relacionado con la familia del receptor de glucocorticoides inducido por TNF (*GITR*), estrechamente ligados a la diferenciación tímica y expansión central y periférica de las células Treg (Ronchetti, 2015).

² A pesar de que la insulina se expresa en cierto grado en el timo gracias al efecto de *Aire*, en pacientes con diabetes autoinmune, así como en los modelos murinos de la enfermedad, se pueden identificar células T CD8+ y CD4+ anti-insulina, lo cual indica que la delección clonal es deficiente.

³ Las **Células Presentadoras de Antígenos o CPA** (células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans, etc.) son elementos clave de la respuesta inmunitaria, al estar implicadas en la captación, procesamiento y presentación de antígenos sobre su membrana. Así, permiten dar a conocer o exponen dichos antígenos al sistema inmunitario y, especialmente, a los linfocitos T, lo cual inicia la cadena de respuestas de la inmunidad específica: inducción de la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras específicas (linfocitos Th), particularmente las Th1, Th2 y Th17, y secreción de diversas citocinas específicas.

⁴ **Fas** (CD95) es una proteína de superficie que presenta un dominio citoplasmático conservado de muerte celular. Cuando se une al ligando Fas (**FasL** o Apo-1) – proteína de membrana de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF- α) que está altamente expresada en linfocitos activados –, se activa la vía extrínseca de la apoptosis mediada por caspasas efectoras.

Estas células son responsables del establecimiento de una tolerancia dominante frente los antígenos propios: cuando son activadas en sangre periférica a través de su receptor para el antígeno, suprimen la activación y la proliferación de otros linfocitos T. De hecho, se ha comprobado que la eliminación de la población CD4+/CD25+ provoca varias enfermedades autoinmunes en cepas susceptibles de ratón, así como induce una potente inmunidad anti-tumoral. Las células Treg liberan IL-10 para controlar el número de linfocitos T CD4+, produciéndose así menor cantidad de IL-2, que restringe la expansión de células T autoagresivas. Las células Treg también segregan TGF- β , que suprime respuestas y, de forma indirecta, induce a los linfocitos Th1 a producir IL-10, revirtiendo la inflamación mediada por estas células Th1.

AUTOTOLERANCIA EN LINFOCITOS T

A nivel central, según se ha comentado, la tolerancia se consigue mediante la *delección clonal* de los timocitos que reconocen antígenos propios (selección negativa). Los autoantígenos que escapan a este mecanismo central provocan mecanismos de tolerancia a nivel periférico, entre los que destaca la inactivación o anergia clonal, que se consigue en ausencia de un contexto de infección, eliminándose así las señales coestimuladoras de las CPA a los linfocitos Th o de los linfocitos Th a los linfocitos T citotóxicos.

Cabe destacar que, en relación a los linfocitos T, no solo se produce delección clonal central, sino que cobra importancia la eliminación de linfocitos T autorreactivos por delección clonal en órganos inmunoprivilegiados (sistema nervioso central, ojo, ovarios y testículos). Las células de estos tejidos expresan el ligando de Fas (CD95L o FasL) que se une al Fas (CD95) de los linfocitos T citotóxicos autorreactivos destruyéndolos por apoptosis.

Un segundo mecanismo de autotolerancia periférica es la *inmunoinformancia* o ignorancia de antígenos propios, que se puede producir por: a) una baja concentración de los mismos que no supere el umbral de detección por parte del sistema inmunitario; b) su presentación por CPA carentes de moléculas de histocompatibilidad HLA-clase II o por células que no expresen moléculas coestimuladoras (B7); y c) su inaccesible localización, es decir, mediante su separación física de los linfocitos T por interposición de membranas naturales del organismo, como ocurre con la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central (SNC), que otorga a este sistema su calificación de órgano inmunológicamente privilegiado.

Un tercer mecanismo para inducir autotolerancia periférica a nivel de células T es por *supresión*, que es por el cual se produce, por ejemplo, la tolerancia a los antígenos ingeridos por vía digestiva, y es clave en las alergias de origen alimentario. En este mecanismo parece que se implican las células Treg que regularían o suprimirían a otros linfocitos T tras la producción de citocinas inhibitorias como la IL-10 o el TGF- β (du Pré, 2011).

En general, la activación sostenida de la mayoría de las células T CD8+ (T citotóxicas y T supresoras) requiere de la presencia de células ayudantes Th CD4+; en su ausencia, las células CD8+ permanecen inactivas ante la presencia del antígeno. Se cree que las células Th auxiliares deben activarse primero antes de que puedan facilitar la activación de células B o células T CD8+.

En definitiva, la activación o no de las células Th por el autoantígeno determina si se genera o no una respuesta inmunitaria celular mediada por linfocitos T (Bretscher, 2014).

AUTOTOLERANCIA EN LINFOCITOS B

De manera similar a lo que ocurre para los linfocitos T en el timo, durante su proceso de maduración en la médula ósea, las células B inmaduras que expresan en su superficie receptores específicos para componentes propios son eliminadas por *selección negativa o inactivación*. Cuando el autoantígeno reconocido por estos linfocitos B inmaduros es una molécula en la superficie de las CPA propias, su eliminación tiene lugar por apoptosis o muerte celular programada al cabo de 1-3 días (delección clonal), y antes de salir de la médula; para la delección clonal de células B, la presentación multivalente de antígenos es más efectiva que la monovalente. No obstante, si el antígeno reconocido se encuentra en forma soluble, el linfocito pre-B que lo une queda en una situación de anergia o inactivación clonal.

Si, a pesar de estos dos mecanismos centrales, los linfocitos B autorreactivos pasan a circulación, la tolerancia periférica se consigue con la ausencia de linfocitos Th autorreactivos que colaboren con ellos. También se ha descrito anergia clonal periférica cuando los receptores del linfocito B tienen un alto grado de ocupación. Así, cuando hay altas concentraciones de un antígeno soluble monomérico, se induce un cambio importante en la membrana debidos a reordenamientos genéticos que resultan en un descenso notable del número de IgM, lo cual condiciona que no sean capaces de interactuar adecuadamente con otros linfocitos y desciende significativamente su vida media (hasta sólo 3-4 días, frente a las 4-5 semanas de vida normal de un linfocito B periférico) (Crespo, 2013).

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE TOLERANCIA A LO AJENO

La respuesta inmunitaria a lo ajeno nos defiende de numerosos antígenos externos (incluyendo patógenos) y, por ello, también de la implantación de órganos o tejidos procedentes de otros individuos. Así, la tolerancia que se establece por el sistema inmunitario hacia antígenos ajenos es la que permite la supervivencia de un órgano trasplantado. Los fallos en esos mecanismos de tolerancia regirán el llamado *rechazo inmunológico*.

Es necesario subrayar que el rechazo inmunológico está mediado por el hecho de que, en general, todos los tejidos trasplantados de individuos genéticamente diferentes (exceptuando, pues, el trasplante singénico entre gemelos homocigóticos) sufren un proceso inflamatorio fruto de una respuesta inmunitaria específica celular – sobre todo mediada por linfocitos T y macrófagos – y humoral – debida a los anticuerpos sintetizados y liberados por las células plasmáticas derivadas de linfocitos B activados. La **respuesta inmunitaria alogénica o aloimmune** (así denominada por tratarse de tejidos provenientes de individuos de la misma especie) puede destruir el injerto por varios mecanismos, que se tratarán más adelante en este informe.



Entre los mayores responsables de casi todas las reacciones de rechazo intenso o rápido a trasplantes se encuentran las moléculas del **complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)**⁵, codificadas en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas CMH presentes en el órgano del donante (alomoléculas) pueden activar a los linfocitos T alorreactivos del receptor una vez que son presentadas a éstos por dos vías:

- Presentación directa: se produce un alorreconocimiento por el linfocito T de la molécula CMH no procesada y presentada por una CPA del donante, a través de una unión directa debido a la similitud estructural con las moléculas CMH del receptor.
- Reconocimiento indirecto: las alomoléculas del CMH son captadas y procesadas por las células presentadoras de antígenos (CPA) dando lugar a fragmentos peptídicos que se unen a las propias moléculas CMH del receptor. Esta es la misma situación que se produce con cualquier antígeno proteico extraño, como los microbios.

Por otro lado, el alotrasplante contiene CPA, tales como células dendríticas, que migran junto a los aloantígenos del injerto (u órgano trasplantado) hasta los ganglios linfáticos regionales del receptor, donde son reconocidas por las CPA del receptor. Allí los antígenos exógenos son procesados y expresados junto a las moléculas CMH (o HLA) del receptor para su posterior presentación a los linfocitos T circulantes del receptor, que se activarán. *Grosso modo*, es esa activación de los linfocitos alorreactivos y su migración junto a las CPA del receptor hasta el injerto la causa que subyace al rechazo.

Cada una de las células T muestra miles de receptores diferentes (*T-cell receptors*) en su superficie y puede unirse, por mediación de la molécula CD3 a que está acoplado, a miles de complejos HLA-peptido. Además de la formación de estos complejos, varias moléculas de la superficie del linfocito T interactúan con las CPA, aportando señales secundarias que se requieren para la activación completa de los linfocitos T y su estimulación para una respuesta adecuada (Holt, 2017).

Por efecto de esa activación, los linfocitos T atacan a las células del aloinjerto a través de dos mecanismos. Las células CD4+ (Th) alorreactivas del receptor se diferencian en células efectoras productoras de citocinas que lesionan el injerto mediante reacciones similares a las de hipersensibilidad retardada, siendo las más importantes en el rechazo crónico de aloinjertos. Se

⁵ El **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)** fue caracterizado en humanos mediante el estudio de los glóbulos blancos, de ahí que también se conozca por el nombre de **antígeno de leucocito humano (HLA)**. Se trata de moléculas que actúan a modo de "bandejas" en que los antígenos se presentan a los linfocitos T, y que determinan el tipo de respuesta. Su carácter polimórfico podría aumentar las posibilidades de que algunas personas respondan con mayor eficacia a determinados antígenos, por ejemplo, de agentes infecciosos (Petersdorf, 2013).

- Las moléculas de *clase I* se encuentran en casi todas las células del organismo (excepto en eritrocitos) y su función principal radica en la presentación de péptidos de antígenos intracelulares, por lo general de origen vírico, a los linfocitos T citotóxicos CD8+. Su presencia en la membrana tiene además un efecto inhibitorio de la actividad citotóxica inespecífica por células NK (*natural killer*).

- Las moléculas de *clase II* se expresan de forma específica en linfocitos B, macrófagos, células dendríticas y algunos endotelios, y presentan generalmente los péptidos en que son fraccionadas las proteínas extracelulares extrañas (que la célula presentadora ha captado por endo- o fagocitosis), permitiendo que los receptores de los linfocitos T cooperadores CD4+ los reconozcan.

- Las moléculas de *clase III* codifican para los componentes del complemento, varias enzimas, cininas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF- α y TNF- β), y otras proteínas importantes en la presentación y procesamiento de los antígenos, si bien sus funciones aún no están claramente definidas.

ha sugerido que en la respuesta inmunitaria y tolerancia al trasplante tienen un importante papel las células Treg derivadas del timo, pero sobre todo, las células Treg generadas en respuesta a la presencia persistente de aloantígenos.

En cambio, los linfocitos citotóxicos CD8+ activados por la vía directa se diferencian en linfocitos Tc, cuya función consiste en eliminar células nucleadas del injerto que expresan moléculas del CMH de clase I. Son éstas, por tanto, las células más importantes en el rechazo agudo. Los linfocitos T CD8+ activados por vía indirecta se limitan al CMH propio, por lo que no pueden eliminar de manera directa las células extrañas del injerto.

Por otro lado, la unión entre los linfocitos B del receptor – tras una identificación específica por parte de sus receptores de membrana – con las moléculas de HLA del donante, seguido de la interacción con células T conducen a esos linfocitos B a la producción de inmunoglobulinas contra el HLA del donante. Tales anticuerpos se podrán unir a las moléculas HLA del injerto y desencadenar la destrucción de esas células extrañas a través de la cascada del complemento y la unión de las células citotóxicas naturales o *natural killer* (Stolp, 2019).

El reto en el campo de los trasplantes es, en resumen, inducir, frente a los antígenos externos o aloantígenos, los mismos (o similares) mecanismos inmunológicos descritos en la anterior sección para la tolerancia a antígenos propios, que resulten en la delección o anergia de células T aloespecíficas para que no respondan frente al órgano trasplantado.

RECHAZO DE ALOINJERTOS

Como se ha sugerido anteriormente, el rechazo inmunitario a los órganos trasplantados se produce principalmente a través de las acciones de linfocitos CD4+ alorreactivos, linfocitos CD8+ alorreactivos y aloanticuerpos, que producen ese efecto por mecanismos diferentes. En base a la experiencia clínica desarrollada sobre todo en trasplantes renales, la división clásica del rechazo de órganos trasplantados establece tres tipos según sus características histopatológicas y su evolución temporal: rechazo hiperagudo, rechazo agudo y rechazo crónico. No obstante, los mecanismos subyacentes no han sido completamente elucidados.

RECHAZO HIPERAGUDO

El rechazo hiperagudo ocurre entre los primeros minutos y las primeras horas postrasplante y se debe a una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto (anastomosis entre los vasos del receptor y los del injerto).

La causa principal es la existencia en la circulación del huésped de **alo-anticuerpos preformados** que se unen a los antígenos del grupo sanguíneo ABO endoteliales – también expresados sobre los hematíes – del donante o a antígenos de las moléculas del CMH. Éstos migran al interior del órgano trasplantado – donde reclutarán a células proinflamatorias – y se unen al endotelio, provocando una activación del complemento que origina una lesión en las

células endoteliales y la exposición de las proteínas de la membrana basal subendotelial, que conlleva la activación de las plaquetas vasculares. Además, la estimulación de células endoteliales origina la secreción de formas de factor de von Willebrand de alto peso molecular que intervienen en la adhesión y agregación plaquetarias.

Todo ello, junto a otros procesos celulares conducentes a la coagulación (por ejemplo, la vesiculación en la membrana de plaquetas y células endoteliales, que conduce a la salida de partículas lipídicas, o la pérdida por parte de células endoteliales de proteoglicanos de superficie con actividad anticoagulante como el heparán sulfato), contribuye a la rápida trombosis y oclusión intravascular que desemboca en isquemia irreversible del injerto por necrosis de la pared vascular.

Actualmente, la rigurosa selección del grupo sanguíneo del donante y el estudio de su compatibilidad con el receptor han permitido superar esta causa de rechazo hiperagudo en los trasplantes. Sin embargo, aunque también se han minimizado con las modernas técnicas de evaluación de la reactividad cruzada, sí se observan algunos casos de rechazo por la existencia de anticuerpos IgG dirigidos contra aloantígenos proteicos – como moléculas del CMH u otros de células de endotelios vasculares – que han sido sintetizados en exposiciones previas a aloantígenos, como transfusiones sanguíneas, trasplantes anteriores⁶ o embarazos múltiples. Si el título de aloanticuerpos es bajo, el rechazo hiperagudo se desarrolla de forma más lenta (siempre antes que el rechazo agudo), en varios días, denominándose **rechazo acelerado**.

RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo ocurre en un período de varios días (generalmente tras la primera semana) a meses postrasplante, como consecuencia de un proceso de inflamación intersticial del injerto debido a la lesión vascular y de células parenquimatosas en que intervienen una **respuesta celular (linfocitos T)** y una **respuesta humoral (los anticuerpos)**.

Las células principalmente implicadas en el rechazo agudo son los linfocitos T CD8+ y los linfocitos T CD4+ capaces de responder frente a aloantígenos de las células endoteliales y parenquimatosas del injerto (moléculas CMH que son presentadas, tras su procesamiento, por CPAs). Por un lado, los linfocitos CD8+ alorreactivos reconocen y producen la lisis directa de las células del injerto de una forma altamente específica, siendo la forma predominante de producción de rechazo agudo. Por otro, los linfocitos CD4+ influyen en el rechazo agudo a través de la secreción de citocinas que atraen y activan células inflamatorias e inducen reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. Los aloanticuerpos intervienen cuando en el injerto hay antígenos de la pared vascular, mediante la inducción de la activación del complemento y el

⁶ En relación a la respuesta inmunitaria que se produce frente a órganos trasplantados, se ha demostrado la adquisición de memoria inmunológica, particularmente obvia en modelos animales. Los tejidos trasplantados de un mismo donante en individuos que ya han sufrido un rechazo son rechazados de forma más rápida, mientras que tejidos trasplantados de origen diferente son rechazados de igual manera que los iniciales (Lin, 2015).

reclutamiento de neutrófilos que también desencadena la isquemia trombótica del injerto (Choudhary, 2017).

A nivel histológico, existe una necrosis transmural de las paredes vasculares del injerto, distinta de la necrosis de pared vascular típica del rechazo hiperagudo. El hallazgo inicial es la endotelitis microvascular, seguida de arteritis de la capa íntima de las arterias de mediano calibre, que ya supone un signo de rechazo grave y que conduce a una insuficiencia aguda del órgano, si no se trata a tiempo.

Puesto que las células endoteliales son las primeras dianas para los linfocitos T, cuanto más vascularización tenga el órgano trasplantado, más posibilidades tiene de ser destruido por rechazo agudo, tal es el caso del tejido renal. Se comprende, además, que terapias que deplecionan la circulación periférica de leucocitos (principalmente células T) son eficaces en la prevención y reversión del rechazo agudo, mejorando los resultados a largo plazo para el injerto y para el paciente.

RECHAZO CRÓNICO

El rechazo crónico tiene lugar en un periodo de tiempo prolongado de varios meses o años (habitualmente entre 6 meses y 1 año) posteriores al trasplante, y se caracteriza por la presencia de **fibrosis y alteraciones vasculares** que llevan a la pérdida de funcionalidad del órgano. A día de hoy, representa la principal causa de rechazo y su manejo y prevención en la práctica clínica es el gran reto que centra el grueso de investigaciones en torno a la óptima inmunosupresión postrasplante.

El mecanismo fisiopatológico que hay detrás de este tipo de rechazo no se ha caracterizado por completo. Se atribuye a un mecanismo multifactorial que involucra reacciones inmunitarias como la secreción de citocinas profibróticas por células T activadas y la producción de alo-anticuerpos (por células de la estirpe B) que activan la vía clásica del complemento y llevan a un daño crónico del órgano, pudiendo suponer la cicatrización tras la necrosis celular parenquimatosa del rechazo agudo (que suele considerarse como un factor de riesgo de rechazo crónico al iniciar el proceso de fallo funcional).

La causa más importante de rechazo crónico en órganos vascularizados parece ser la oclusión arterial secundaria a la proliferación de células musculares lisas de la capa íntima endotelial, proceso conocido como *arteriosclerosis acelerada* (o arteriosclerosis del injerto), siendo típica de trasplantes cardíacos y renales.

Este proceso es una forma especial de hipersensibilidad retardada crónica a nivel del parénquima del órgano, en que los linfocitos T se activan por aloantígenos de la pared vascular del injerto y provocan que los macrófagos secreten factores de crecimiento de las células musculares lisas, como IFN- γ . No obstante, en la aparición del rechazo crónico cobran mayor importancia los linfocitos T CD4+ alorreactivos y los linfocitos B frente a los linfocitos T CD8+.

La histología de este tipo de rechazo depende del órgano trasplantado. Como ejemplo, en un trasplante de pulmón, el rechazo crónico se manifiesta como un engrosamiento de las vías respiratorias de pequeño calibre (bronquiolitis obliterante); en un trasplante de hígado, como una vía biliar fibrosada y no funcional (síndrome de la vía biliar evanescente); y en un trasplante de riñón, con oclusión de la luz vascular por células musculares lisas y aparición de tejido conectivo en la íntima vascular (nefroangiosclerosis).

Una explicación más detallada a nivel molecular de los mecanismos de tolerancia inmunológica y de respuesta inmunitaria del receptor frente a los aloantígenos del trasplante, así como de las particularidades de las funciones desarrolladas por todos los tipos celulares implicados, está fuera del objetivo de la presente revisión. Diversos artículos de revisión han tratado estos temas en profundidad en los últimos años (Heeger, 2012; González-Molina, 2016; Waldmann, 2016; Cozzi, 2017; Montgomery, 2018; Stolp, 2019).

LA INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Si bien hay referencias de intentos de trasplantes de incluso 600 años antes de Cristo, los trasplantes de órganos constituyen uno de los más relevantes logros terapéuticos del siglo XX. Esta operación venció las barreras técnicas en 1936, cuando el ruso Yu Yu Voronoy realizó el primer trasplante renal en humanos al aplicar las anastomosis vasculares desarrolladas en Lyon (Francia) por Mathieu Jaboulay y Alexis Carrel, descritas en 1902 (Hamilton, 1984).

Pero fue en diciembre de 1954 cuando se llevó a cabo con éxito el primer trasplante (renal) de que se tiene constancia y que corroboró la plausibilidad de la técnica. Se realizó en el hospital Peter Bent Brigham de Boston entre dos gemelos genéticamente idénticos, por lo que no hubo necesidad de inmunomodulación. Fue la puerta de entrada que estimuló la investigación en el campo clínico del trasplante y la inmunosupresión farmacológica, necesaria para conseguir trasplantes entre individuos genéticamente diferentes, lo cual se consideró una barrera insuperable hasta finales de la década de los 50.

Previamente, varios descubrimientos científicos arrojaron luz sobre el proceso de inducción de la tolerancia inmunológica. Por ejemplo, Brent y Medawar demostraron que el rechazo de los órganos trasplantados está mediado por componentes celulares del receptor: en sus experimentos, ratones adultos podían tolerar injertos de piel si, en estado embrionario o neonatal, recibían por vía intraperitoneal una administración de células linfoides. Esta técnica no fue exitosa para inducir tolerancia a trasplantes en humanos, pero promovió otros trabajos como los de Mitchison, que confirmaron el papel de la inmunidad celular como mecanismo efector crucial del rechazo (Mitchison, 1953). Además, Miller confirmó el papel del timo en ese proceso – ratones timectomizados en su etapa neonatal sufrían depleción de leucocitos y carecían de capacidad para rechazar aloinjertos de piel – y tres estudios independientes

describieron por primera vez en esa década la existencia de los antígenos de leucocito humano (HLA) (Ayala, 2008).

Respecto a la terapéutica inmunosupresora, durante los años 50 se empleaban dosis sub-letales de irradiación del cuerpo completo combinadas con cortisona. Eran tratamientos que, a pesar de que aportaban una adecuada inmunosupresión, producían una aplasia medular grave que desembocaba en la muerte de los pacientes como consecuencia de numerosas infecciones.

El punto de inflexión tuvo lugar en 1959, cuando se descubrió que la 6-mercaptopurina (6-MP) – empleada para tratar la leucemia linfocítica aguda – suprimía el sistema inmunitario. Poco después, se realizó el primer ensayo clínico con una combinación de corticosteroides y 6-MP, que obtuvo tasas de supervivencia del aloinjerto a un año en el rango del 40-50%.

Unos años más tarde, la 6-MP fue reemplazada por su profármaco azatioprina, que se mostró igual de efectivo pero menos tóxico; fue el fármaco inmunosupresor empleado en el primer trasplante de un órgano cadavérico en 1962, cuyo receptor sobrevivió un año. Además, se introdujo la globulina antitimocítica, primero para tratar los episodios de rechazo resistentes a los corticosteroides y luego como parte de los protocolos de inducción. En los posteriores ensayos clínicos, se alcanzaban ya tasas de supervivencia del injerto a un año en torno al 70%.

A principios de la década de 1980, se produjo el segundo gran hito en la historia de la inmunosupresión clínica con la introducción de la ciclosporina, que aumentó notablemente las tasas de supervivencia de los injertos a un año por encima del 80%, no solo para injertos renales sino también para otros órganos (van Sandwijk, 2013). Desde entonces, y especialmente en los últimos 20 años, el arsenal inmunosupresor se ha ampliado significativamente con la introducción de nuevos fármacos, como tacrolimus, micofenolato mofetilo o sirolimus, y anticuerpos monoclonales, como basiliximab o alemtuzumab.

En definitiva, el trasplante de órganos sólidos se ha visto históricamente limitado por el rechazo agudo que solía conducir a la pérdida de los injertos y a una limitada supervivencia postrasplante del paciente. Sin embargo, los avances introducidos en técnicas quirúrgicas, así como en la terapéutica inmunosupresora y en las pruebas de detección cruzada de moléculas de CMH, han mejorado muy significativamente esos resultados en los últimos años hasta tasas de rechazo agudo menores del 10%, permitiendo alcanzar y superar supervivencias de injerto y paciente receptor de más del 90% al año del trasplante, y tasas cercanas a ese nivel incluso a los 5 y 10 años (muy variable según tipo de órgano, país, centro hospitalario, etc.). Esto ha llevado a que el trasplante se erija como tratamiento de elección en muchos pacientes con insuficiencia orgánica terminal o que supondría, en caso de insuficiencia renal, diálisis de por vida.

Desafortunadamente, el rechazo crónico al injerto sigue siendo un fenómeno no comprendido completamente y, por tanto, no resuelto en un gran número de casos. Aunque su incidencia es rara, por ejemplo, en trasplantes hepáticos, constituye una causa principal en la pérdida de injertos renales. La supervivencia a largo plazo del trasplante continúa siendo un reto, habiendo sido su evolución más modesta desde los primeros días de los trasplantes.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Los criterios empíricos que condujeron a la introducción en terapéutica de los primeros inmunosupresores han dado paso a búsquedas selectivas basadas en el cada vez más preciso conocimiento de los procesos biológicos implicados en la inmunidad, que ha conducido a una mayor especificidad de los fármacos, tanto en su diana biológica como en su mecanismo de acción, si bien sus efectos adversos siguen siendo el factor limitante de los tratamientos.

Los fármacos indicados en la prevención o reversión del rechazo en los trasplantes de órganos se podrían clasificar, a grandes rasgos, en tres grupos:

a) Fármacos que interfieren sobre la acción del antígeno en el receptor del linfocito T. Este grupo incluiría a las globulinas antitimocíticas y antilinfocíticas, así como a todos los anticuerpos específicos (por ejemplo, basiliximab o alemtuzumab).

b) Fármacos que interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo celular. Impiden la transmisión del estímulo al núcleo celular – de forma que inhiben la expresión génica que conduciría a la síntesis de IL-2 y otras citocinas – o interfieren con la respuesta proliferativa al estímulo de la IL-2: corticosteroides, inhibidores de la calcineurina, o inhibidores de m-TOR.

c) Fármacos que interfieren la división celular. Pretenden impedir la proliferación de células blancas (en este caso, los linfocitos T) afectando lo menos posible al resto: azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato y agentes alquilantes (ciclofosfamida).

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides han sido ampliamente empleados, además de con otros muchos fines terapéuticos, para alcanzar la inmunosupresión en pacientes trasplantados durante varias décadas. Poseen un mecanismo de acción muy amplio como moléculas inmunosupresoras y antiinflamatorias, siendo su acción inmunosupresora potente e inespecífica.

Ejercen su efecto mediante la inhibición de la función de los macrófagos y linfocitos sobre la capacidad quimiotáctica, el procesamiento y la presentación del antígeno, y la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citocinas que activan a los linfocitos. Parece que también regulan la expresión de muchos genes relacionados con citocinas y factores de muerte programada en células T inmaduras, e interfieren con la capacidad del linfocito Th activado para producir IL-2 y, por tanto, impiden la propagación de la respuesta inmunológica. Sin embargo, aunque la IL-1 participa en la activación de los linfocitos B, los corticoides tienen un efecto limitado sobre la producción de anticuerpos.

La **prednisolona**, la **prednisona** y la **metilprednisolona** son los fármacos más comúnmente empleados en la clínica del trasplante. Todos se convierten a la prednisolona activa en el organismo y persisten durante periodos de 24 h (por lo que una única administración diaria es suficiente).

Si bien los regímenes posológicos de corticoides en inmunosupresión varían según los protocolos de práctica clínica de cada centro y el tipo de trasplante, la dosis más alta de esteroides se prescribe en el momento de trasplante. Siguen siendo fármacos de primera línea para tratar y prevenir el rechazo agudo celular del aloinjerto durante los primeros meses postrasplante en dosis progresivamente descendentes, aunque la evidencia sobre su sobre dosis o la duración del tratamiento en esta situación es limitada.

Los regímenes estándar de esteroides pueden incluir metilprednisolona por vía intravenosa a dosis iniciales de 250-1.000 mg (es común el cambio posterior a prednisona oral a 0,8-1 mg/kg/día en dos dosis diarias), seguida de una reducción gradual durante los 3-10 días siguientes. Dependiendo del tipo de trasplante, los corticoides pueden ser reducidos a una dosis de mantenimiento diaria de 2,5 a 5 mg/día. Regímenes de esteroides prolongados durante un período de 3 meses a 6 meses (unidos a una monitorización intensa de la funcionalidad orgánica) es el tratamiento estándar en los receptores de trasplante renal. Además, administrados en el periodo preoperatorio 1 hora antes de la administración de globulina antitimocítica, pueden minimizar el síndrome de liberación de citocinas asociado a ésta.

A pesar de la contrastada eficacia inmunosupresora, tienen múltiples **efectos secundarios** agudos y crónicos, principalmente sobre el metabolismo (intolerancia a la glucosa, aumento de peso, retención hidrosalina, osteoporosis, atrofia muscular, hipertensión, hiperlipidemia o inhibición del crecimiento, entre otros), derivados de la presencia de receptores de esteroides no solo en células linfoides sino en casi todos los tejidos del organismo. Todo ello, unido a la morbilidad asociada con la administración crónica (favorecen la recidiva viral y tumoral), restringe su empleo durante largos periodos de tiempo, pues en ocasiones acaba afectando negativamente a la supervivencia del injerto. Además, la calidad de vida del paciente puede afectarse negativamente debido al desarrollo de acné, hirsutismo y *rasgos cushingoides*.

Con el descubrimiento y la aplicación de nuevos inmunosupresores de mecanismo de acción más específico, en los últimos años muchos autores han sugerido que la sustitución de los corticosteroides puede contribuir a evitar los efectos adversos derivados de su uso. El uso de otros agentes inmunosupresores de inducción permite una menor dosificación de los mismos – pudiendo limitar el empleo de corticosteroides a las primeras semanas postrasplante – o incluso regímenes de terapia de mantenimiento sin esteroides (Castedal, 2018). En el caso de los niños, se tiende a prescindir de este grupo de fármacos para evitar alteraciones en el desarrollo (Fine, 2014).

No obstante, una extensa revisión sistemática de la Cochrane ha determinado que, en base a la evidencia disponible, no se puede aún concluir a favor o en contra de los beneficios de eliminar o sustituir estos agentes del tratamiento inmunosupresor (Fairfield, 2018). Además, la retirada brusca de los corticosteroides a menudo precipita una inmunidad exagerada que puede desencadenar el rechazo acelerado del injerto.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Son fármacos que suprimen la liberación de IL-2 y otras citocinas – IL-3, IL-4, TNF- α , CD40L, IFN- γ , etc. – al inhibir las acciones de la calcineurina intracelular, enzima que participa en la transducción de señales mediante la defosforilación del factor nuclear de células T activadas (NFAT) para inducir su síntesis (Figura 3). De tal forma, bloquean la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos (Tc).

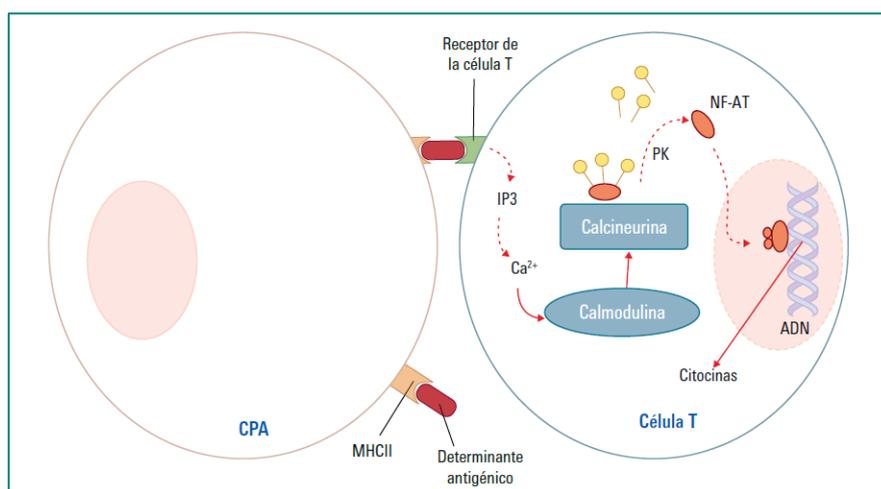


Figura 3. Papel de la calcineurina en la liberación de citocinas inducida por antígeno. CPA: células presentadora de antígeno; IP3: inositol trifosfato; MHCII: complejo principal de histocompatibilidad; PK: proteína cinasa; NF-AT: factor nuclear de activación de las células T.

En este grupo se incluyen la **ciclosporina A** (Sandimmun Neoral®, Sandimmun®, EFG) y el **tacrolimus** (Advagraf®, Envarsus®, Modigraf®, Prograf®, EFG) (Figura 4). Son los inmunosupresores más potentes y conforman el eje de la inmunosupresión – de mantenimiento, principalmente –, por ejemplo, del trasplante hepático en todas sus fases.

La **ciclosporina** es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolypocladium inflatum*. Su administración se realiza por vía intravenosa o por vía oral⁷. Se emplea ampliamente en la profilaxis del rechazo de trasplantes tanto de órganos sólidos (riñón, corazón, hígado y pulmón) como de médula ósea. Como pauta más común en trasplante de órganos sólidos, se suelen administrar 10-15 mg/kg/día de ciclosporina en 2 dosis en las 12 horas previas al trasplante, manteniéndose durante 1-2 semanas postrasplante a dosis de 2-6 mg/kg/día. Si solo se administra en el periodo

⁷ La biodisponibilidad de la formulación oral desarrollada inicialmente (Sandimmun®) era baja y muy variable (10-70%), dependiente de diversos factores como la presencia de sales biliares para la digestión de las grasas y la liberación y absorción de ciclosporina A, de la velocidad de tránsito intestinal y el contenido en grasas de la dieta, además de la posible existencia de un efecto de primer paso intestinal mediado por enzimas del citocromo P-450 y por la glicoproteína P. Esa formulación fue posteriormente sustituida por una microemulsión (Sandimmun neoral®) que incrementa la absorción en un 25-30% y disminuye la variabilidad intra e interindividual, haciéndola más independiente de la presencia de sales biliares o de la dieta.

posoperatorio, generalmente se acompaña de otro inmunosupresor para evitar el rechazo agudo temprano.

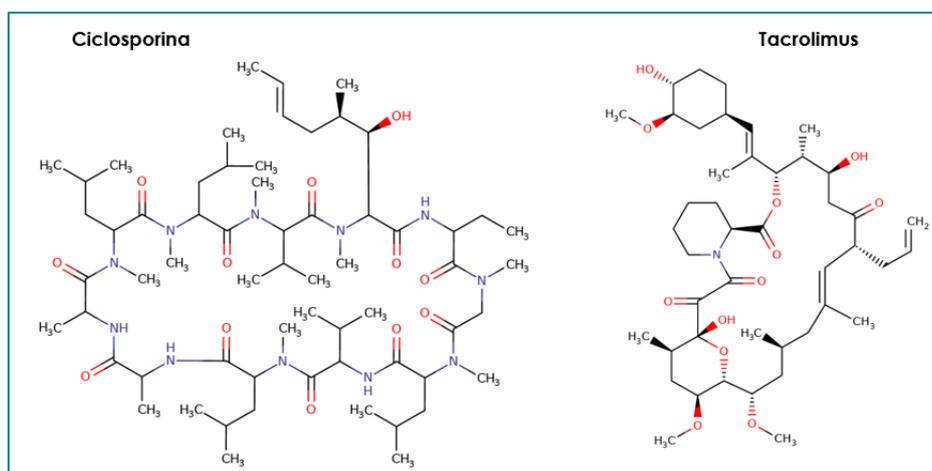


Figura 4. Estructura química de los dos fármacos inhibidores de la calcineurina disponibles.

Ejerce la inhibición de la calcineurina formando previamente un complejo por unión a la ciclofilina. En pacientes tratados con ciclosporina, se han descrito reducciones de hasta un 50% en la actividad de la calcineurina, manteniendo así un grado de respuesta inmune suficiente para mantener las defensas del huésped. Además, es el único inmunosupresor que no es citotóxico, por lo que no produce toxicidad medular y puede utilizarse durante el embarazo.

La ciclosporina experimenta una amplia distribución en las células sanguíneas y en el plasma. A pesar de que no penetra fácilmente a través de la barrera hematoencefálica, los trasplantados hepáticos con niveles bajos de colesterol en suero parecen tener un mayor riesgo de lesiones graves en el sistema nervioso central. La ciclosporina se metaboliza ampliamente en el intestino y por las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP3A); se han aislado muchos metabolitos de entre los cuales AM1 es el metabolito predominante y ejerce el 10% del efecto inmunosupresor. Se excreta en la bilis y, por tanto, no se ve afectado por una posible insuficiencia renal del paciente (Holt, 2017).

Es un fármaco con un gran potencial de interactuar con otros fármacos – especialmente en pacientes con disfunción hepática y edad avanzada –, como se tratará más adelante. Por ello, y debido a su compleja farmacocinética, la medición y el ajuste de los niveles plasmáticos de ciclosporina son críticos, variando los rangos terapéuticos en base a diversos factores, incluido el tipo órgano injertado y su toxicidad.

Respecto a sus efectos adversos, la **nefrotoxicidad** ocurre en un 25% de los pacientes (tanto en pacientes trasplantados de riñón como de otros órganos) y limita su uso; se ve incrementada en caso de administración intravenosa, por lo que la vía oral será preferible en la mayoría de casos. La ciclosporina produce un daño dosis-dependiente que afecta a las arteriolas

aferentes renales, mediante una lesión endotelial reversible que conduce a una mayor contractilidad de las células mesangiales. Además, a los tres meses postrasplante también puede producir fibrosis intersticial irreversible. Mediante ambos mecanismos, conduce a una probable insuficiencia del injerto renal, que puede relacionarse con una excreción de sodio reducida, hipercalemia, acidosis hiperclorémica e hipomagnesemia, complicando aún más el manejo clínico de los pacientes. Algunos expertos han planteado la adición de otros inmunosupresores no nefrotóxicos – como ácido micofenólico o basiliximab – para reducir dosis y atenuar el daño renal por ciclosporina (Mathis, 2014).

La ciclosporina también presenta otras toxicidades no renales, entre las que destacan: un aumento de los niveles séricos de aminotransferasa y bilirrubina, colestasis, hirsutismo e hiperplasia gingival, e hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa (que se asocian con la coadministración con esteroides). También se han notificado complicaciones neurológicas graves, como el síndrome de encefalopatía reversible y la mielinólisis pontina central (Harirchian, 2015).

Por su parte, **tacrolimus** es un agente macrólido descubierto en 1985 del caldo de fermentación de una muestra de suelo japonés que contenía la bacteria *Streptomyces tsukubaensis*. Desde su aprobación inicial en los años 90 por la FDA americana para la prevención del trasplante hepático y renal, su uso se ha extendido en el trasplante de distintos aloinjertos y también para el tratamiento del rechazo resistente a otros inmunosupresores.

A nivel celular, ejerce efectos similares a los de la ciclosporina, si bien la inhibición de la calcineurina está mediada por la unión del complejo previamente formado entre tacrolimus y FKBP12⁸ y es 10-100 veces más potente. El efecto posterior es el mismo: bloquea la translocación al núcleo del NF-AT induciendo la apoptosis de linfocitos T alorreactivos y disminuyendo la actividad del AMPc dependiente de la proteína cinasa A. Como resultado, inhibe, entre otras, a la IL-2, de manera que minimiza la respuesta inmune.

Diversos estudios clínicos multicéntricos aleatorizados han evaluado el empleo de tacrolimus en la inmunosupresión de mantenimiento en trasplante de órganos sólidos, demostrando que es igual o más eficaz que regímenes de tratamiento basados en ciclosporina, y se asocia a un menor riesgo de rechazo agudo, de pérdida del injerto y de mortalidad del paciente, sobre todo durante el primer año postrasplante. La creciente evidencia ha motivado que sea un fármaco de primera línea en la mayoría de los centros para la prevención del rechazo a aloinjertos, normalmente administrado en la fase temprana postrasplante por vía oral a dosis de 0,10-0,30 mg/kg/día⁹. Puede asociarse a anticuerpos monoclonales como inductores previos y también a otros inmunosupresores (Shrestha, 2017).

⁸ FKBP12 (*FK506 binding protein*) es una proteína que se une específicamente al inmunosupresor tacrolimus (originariamente denominado FK506). Forma parte de la familia de proteínas FKBP, que presentan una actividad prolil isomerasa y están relacionadas en función con las ciclofilinas, actuando como chaperonas en el plegamiento de proteínas con residuos de prolina.

⁹ Clásicamente se ha administrado en 2 dosis diarias, pero las más recientes formulaciones de liberación prolongada de tacrolimus (por ejemplo, Advagraf® o Envarsus®) permiten su administración por vía oral en una única dosis diaria. En pacientes con imposibilidad de recibir formas orales, se puede recurrir a la vía intravenosa o sublingual, y menos frecuentemente, a la vía nasogástrica o enteral con acceso pospilórico.



Tacrolimus tiene una escasa biodisponibilidad oral, alcanzándose niveles plasmáticos generalmente bajos, cuyo pico máximo se produce a las 0,5-4 h. Se distribuye unido a albúmina y a la glicoproteína ácida α -1 y su alta lipofilia condiciona una extensa distribución tisular. Se metaboliza completamente en hígado por las enzimas del citocromo P-450 hepático – CYP3A4 – (por lo que también puede participar en numerosas interacciones farmacológicas), con una semivida de eliminación en receptores de aloinjerto hepático de 8 horas; sus metabolitos se excretan en bilis. Por sus características farmacocinéticas, se recomienda iniciar el tratamiento con tacrolimus a las dosis más bajas eficaces para evitar el riesgo de toxicidad en pacientes ancianos o en aquellos con insuficiencia hepática o renal.

El perfil de efectos adversos de tacrolimus es dosis-dependiente y similar al de otros inmunosupresores en cuanto al riesgo de desarrollo de procesos malignos e infecciones. Como ciclosporina, puede provocar nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Sin embargo, parece menos propenso que ésta a causar hipertensión o hipercolesterolemia, pero se asocia a un mayor riesgo de desencadenar diabetes mellitus insulino-dependiente (Muduma, 2016). Otras reacciones adversas descritas para tacrolimus han sido: hipercalcemia, hipomagnesemia y síntomas gastrointestinales. En base a su estrecho margen terapéutico, también es necesario monitorizar y ajustar las concentraciones plasmáticas del fármaco de forma individualizada.

ÁCIDO MICOFENÓLICO

Tanto el **micofenolato de mofetilo** (Cellcept®, EFG) como el **micofenolato sódico** (Myfortic®, EFG)¹⁰ se convierten rápidamente *in vivo* a ácido micofenólico por hidrólisis hepática. El mecanismo de acción del ácido micofenólico (AMF) se basa en la interferencia de la síntesis *de novo* de purinas.

En células linfocitarias funcionales, se sintetizan nucleótidos de guanina y adenina a través de una vía mediada por la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. El AMF (Figura 5) inhibe esta enzima, provocando el agotamiento intracelular de nucleótidos y nucleósidos de guanosina que, en última instancia, supone una inhibición selectiva de la proliferación y expansión clonal de linfocitos T y B – dependientes de la ruta *de novo* en la síntesis de purinas –, con efectos mínimos sobre otros órganos.

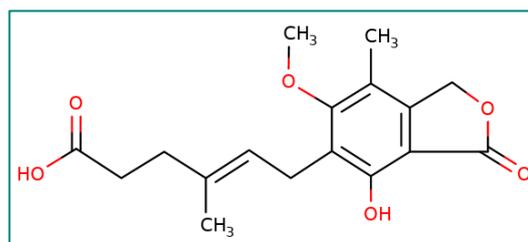


Figura 5. Estructura del ácido micofenólico.

Así, el efecto inmunosupresor del ácido micofenólico incluye la inhibición de las respuestas proliferativas de linfocitos T y B y de su estimulación por aloantígenos. Su potencia

¹⁰ El recubrimiento entérico de algunos comprimidos permite que estos sean gastrorresistentes y retrasen la liberación del ácido micofenólico hasta el intestino delgado, de manera que consiguen mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

inmunosupresora es menor que la de los anticalcineurínicos, por lo que se suele emplear asociado a ellos (y a corticoides) en la profilaxis del rechazo agudo de trasplante renal, cardíaco y hepático, o como monoterapia en el manejo a largo plazo si es necesario suspender los inhibidores de la calcineurina por sus efectos secundarios, principalmente nefrotóxicos. Generalmente administrado por vía oral, las dosis normales se sitúan entre 1,5-3 g/días en 2 dosis durante los 3-5 días postrasplante (van Gelder, 2015).

El AMF se distribuye por el organismo unido en alto grado a albúmina, y se metaboliza e inactiva por glucuronidación a nivel hepático y renal, formando un metabolito glucurónico que se elimina por orina y se excreta en bilis. No obstante, puede volverse a generar AMF por hidrólisis. En pacientes con insuficiencia renal, el AMF puede acumularse y reconvertirse en la forma ácida activa, pudiendo provocar un efecto inmunosupresor o toxicidad excesiva. Por tanto, en estos pacientes se requiere monitorizar la función renal y ajustar las dosis convenientemente. No se recomiendan ajustes posológicos en caso de insuficiencia hepática.

En su perfil seguridad, destacan por su frecuencia los **efectos adversos digestivos** (diarrea, principalmente) y hematológico-medulares (provoca citopenias, a veces graves), si bien los signos de nefro-, neuro- y hepatotoxicidad son mucho menos frecuentes.

Además, el AMF y sus derivados se han asociado con un riesgo incrementado de abortos en el primer trimestre del embarazo y de malformaciones congénitas; tal riesgo ha sido objeto de evaluación por las agencias reguladoras. Se recomienda que las mujeres en edad fértil – quienes deben ser asesoradas al respecto – se sometan a un test de embarazo antes y durante el tratamiento, y que empleen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento con AMP y sus derivados, hasta al menos 6 semanas después de cesar el mismo (Jasiak, 2016).

INHIBIDORES DE M-TOR

Actualmente, en España se dispone de dos fármacos inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (m-TOR): **everolimus** (Certican®) y **sirolimus** (Rapamune®) (Figura 6). Gracias a ese mecanismo de acción, mediado por señales calcio-dependientes y señales calcio-independientes, interfieren con la señalización de la estimulación de linfocitos T – y, en menor medida de linfocitos B – inducida por la IL-2 (e IL-5). A diferencia de los inhibidores de calcineurina, no afectan a las fases tempranas sino que actúan en fases tardías de la activación de linfocitos T, concretamente impidiendo el paso de la fase celular G1 a la fase S y la división celular.

Ambos fármacos han demostrado sinergia inmunosupresora con ciclosporina y tacrolimus, con la ventaja de que no son nefrotóxicos ni neurotóxicos cuando se emplean en monoterapia; también se han descrito menores incidencias de infección por citomegalovirus. En la actualidad, su valor terapéutico principal se debe al hecho de que permiten evitar o reducir las dosis de los inhibidores de calcineurina. El empleo en combinación de everolimus con ciclosporina, por ejemplo, permite reducir las dosis de esta última y atenuar su nefrotoxicidad a

largo plazo, aunque los resultados a este respecto generan controversia (Jasiak, 2016). Algunos estudios han descrito una mejora significativa en la función renal tras el cambio de un régimen de tratamiento basado en inhibidores de calcineurina a uno a base de inhibidores de m-TOR (Ventura-Aguiar, 2016).

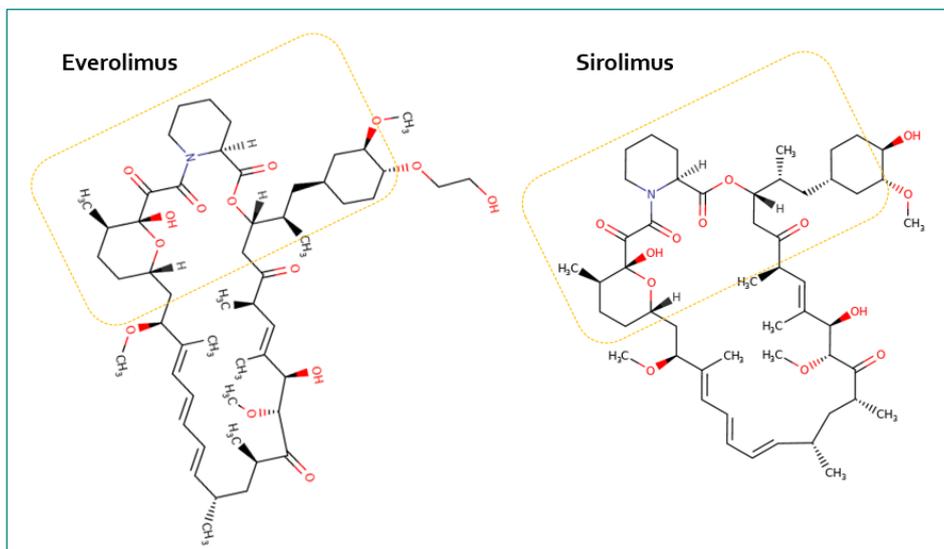


Figura 6. Estructuras químicas de los inhibidores de m-TOR.

Además del efecto inmunosupresor, ejercen actividad antifibrótica y antiproliferativa, por lo que se postula su uso en los casos de indicación de trasplante por tumores, de pacientes trasplantados que desarrollan tumores después del trasplante (por ejemplo, cánceres de piel o sarcoma de Kaposi), y en casos de infecciones virales que puedan producir fibrosis del injerto (Bhat, 2015).

Sirolimus es un antibiótico de tipo macrólido estructuralmente relacionado con tacrolimus. Fue el primer fármaco de este grupo introducido en el mercado farmacéutico, apareciendo inicialmente con el nombre de *rapamicina*. Se describió que actúa a nivel intracelular al unirse a la misma inmunofilina que tacrolimus (FKBP12), si bien no interacciona posteriormente con la calcineurina sino con la proteína nuclear TOR, que regula el ciclo celular.

Sirolimus es un fármaco muy lipofílico, con escasa biodisponibilidad oral (en torno al 15%), que puede sufrir, además, un intenso efecto de primer paso intestinal y hepático. En la actualidad, únicamente está indicado en la profilaxis del rechazo en aquellos pacientes que reciben un trasplante renal, en asociación con ciclosporina y corticosteroides. Normalmente es un fármaco de segunda línea, aunque puede ser de elección en pacientes con alto riesgo inmunológico, que no toleran un inhibidor de calcineurina o que han desarrollado nefrotoxicidad por su empleo. Lo más común es iniciar el tratamiento con sirolimus a los 30 días postrasplante, con una dosis de carga o choque de 3-6 mg (necesaria por su prolongada semivida de eliminación de 62-82 h), seguida de una dosis de mantenimiento diaria de 1-3 mg.

Everolimus es un análogo estructural de sirolimus que comparte con éste un idéntico mecanismo de acción pero presenta una mayor biodisponibilidad y una vida media más corta. Además de en trasplante renal, se indica en la profilaxis del rechazo del trasplante cardíaco y hepático (en este último caso, no debe administrarse hasta 30 días después del trasplante para evitar el riesgo potencial de trombosis arterial hepática). La dosis inicialmente recomendada suele ser de 0,75 mg/12 h, que requiere ajustes posológicos según sus niveles plasmáticos y respuesta terapéutica. También está incluido a dosis mayores en otros medicamentos antineoplásicos.

Tanto sirolimus como everolimus se metabolizan por la vía del citocromo P-450 hepático (mediante el CYP3A4) y también son sustratos de la glicoproteína-P, de manera que tienen un perfil de interacciones farmacológicas similar a ciclosporina y tacrolimus. El elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (>90%) hace que se recomiende la monitorización de los niveles plasmáticos de estos inhibidores de m-TOR.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia en el tratamiento con este tipo de inmunosupresores son trombopenia y anemia; estos efectos a nivel medular son dosis-dependiente y se observan sobre todo con las dosis más altas. También se han descrito leucopenia, hiperlipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), hipocalcemia, proteinuria, linfocite, úlceras bucales, molestias gastrointestinales o artralgias. Uno de sus problemas de seguridad más relevantes es la alteración de la cicatrización – se ha asociado el sirolimus con trombosis arterial hepática y dehiscencia de las anastomosis bronquiales –, motivo por el cual se retrasa su empleo tras la cirugía del trasplante.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los nuevos agentes biológicos, entre los que se incluyen los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión, son alternativas prometedoras para conseguir inmunosupresión clínicamente segura, por su escasa inmunogenicidad y sus efectos farmacológicos prolongados. Son típicamente más específicos y selectivos sobre su diana biológica, y normalmente menos tóxicos (aunque a veces menos potentes como inmunosupresores). Interfieren con diversos *targets* implicados en las interacciones intercelulares, mecanismos de señalización y proliferación de células T.

Basiliximab (Simulect®) es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante **anti-CD25** que contiene secuencias peptídicas de humano y de ratón. Se une específicamente a la subunidad alfa del receptor de IL-2 – también llamado CD25¹¹ – y lo inhibe de forma competitiva, impidiendo la unión de la IL-2 y los efectos biológicos subsiguientes. Así, basiliximab inhibe la proliferación de los linfocitos T y ha demostrado una reducción de la incidencia del rechazo agudo cuando se emplea como terapia de inducción intravenosa (1 dosis de 20 mg en las 2 horas

¹¹ La molécula CD25 forma parte del receptor de la IL-2 en la pared de los linfocitos, y se expresa como respuesta a la propia IL-2, una vez que se ha desencadenado la respuesta inmunitaria. Este receptor se encarga de la expansión clonal de linfocitos T activados y tiene un papel crucial en el rechazo inmunitario a aloinjertos.

previas al trasplante y otra dosis de 20 mg a los 4 días) combinada con inmunosupresión de mantenimiento (Holt, 2017).

Con una vida media de 7 días y ninguna interacción farmacológica relevante descrita hasta la fecha, basiliximab se ha usado – desde su aprobación en España en 1999 – en combinación con la mayoría de fármacos inmunosupresores empleados en el trasplante de órganos sólidos sin incrementar la incidencia de efectos adversos. De hecho, su perfil toxicológico en ensayos clínicos (con especial foco en infecciones y neoplasias) fue muy similar al de placebo, sin describirse el síndrome de liberación de citoquinas, que sí ha sido atribuido al empleo de otros agentes biológicos (McKeage, 2010).

Está autorizado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico, debiendo administrarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina y corticosteroides, o bien en regímenes triples que además incluyan azatioprina o micofenolato mofetilo.

Daclizumab es otro anticuerpo anti-CD25 que estaba autorizado, además de en esclerosis múltiple, con la misma indicación que basiliximab. No obstante, fue anulado por la AEMPS en 2009.

Entre el arsenal de fármacos biológicos, se identifican, además, algunos anticuerpos monoclonales que, si bien se han autorizado y se emplean en nuestro país en el tratamiento de otras patologías, tienen cierto potencial terapéutico en la inmunosupresión asociada al trasplante.

Por ejemplo, algunos estudios muy recientes postulan, en base a resultados positivos de estudios clínicos, el empleo de **alemtuzumab** en protocolos de inducción de la inmunosupresión en trasplante de diversos órganos sólidos, como riñón, pulmón o páncreas (Benazzo, 2019; Ösmüller, 2019). Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado **anti-CD52** (Figura 7), que actualmente está aprobado en España (Lemtrada®) para el tratamiento de la esclerosis múltiple, y en otros países también para la leucemia linfocítica crónica de células B.

Mediante su unión a CD52 es capaz de eliminar de la circulación sanguínea a los linfocitos B y T maduros – y otras células – que expresan dicha molécula, generando una linfopenia pasajera (tiene una vida media de unos 12 días). Se ha demostrado que, en la sangre periférica de pacientes tratados con alemtuzumab, hay una repoblación relativamente temprana de células B y de células T reguladoras, lo que inclina la balanza a favor de la regulación inmunitaria y previene el rechazo del aloinjerto (Stolp, 2019).

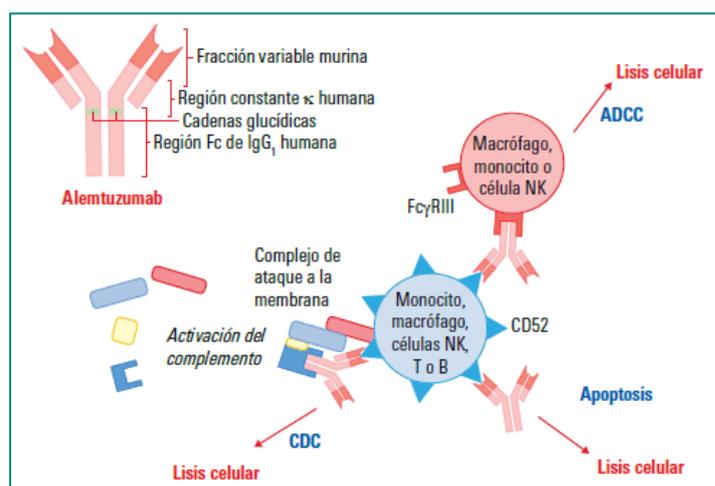


Figura 7. Mecanismo de acción de alemtuzumab. ADCC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos; CDC: citotoxicidad dependiente del complemento.

Algunos protocolos de inducción de la inmunosupresión recomiendan una administración intravenosa de una dosis única de 30 mg en el período perioperatorio, seguida de otra dosis 24 horas más tarde. Otros estudios han planteado el empleo de alemtuzumab con el objetivo de desensibilizar al paciente antes del trasplante e incluso para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos. A pesar de que la experiencia clínica con alemtuzumab en trasplantes es limitada, los resultados son alentadores para un mayor uso en el futuro (Bhowmick, 2016).

Por otro lado, **rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino **anti-CD20** cuya indicación principal es el tratamiento de linfomas no-Hodgkin. Al unirse de manera específica a la molécula CD20 (fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos pre-B y B maduros), reduce el número de células B circulantes también por mecanismos de citotoxicidad dependiente del complemento o de anticuerpos, o mediante la inducción de la apoptosis. En el campo clínico de los trasplantes, se emplea para la desensibilización pre-trasplante (especialmente en casos de incompatibilidad por antígenos ABO o HLA), para casos de patología linfoproliferativa postrasplante y para tratar el rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos (combinado con plasmaféresis y administración intravenosa de inmunoglobulinas).

A pesar de que la evidencia disponible sobre el uso de rituximab como inmunosupresor es muy limitada, por ausencia de ensayos clínicos amplios y aleatorizados, cada vez son más los trabajos que apuntan a su potencial terapéutico (Erdogan, 2018; Sood, 2018).

Entre los efectos adversos de alemtuzumab y rituximab destacan, *grosso modo*, las citopenias prolongadas (especialmente linfopenia), el consiguiente riesgo de infecciones oportunistas, y reacciones a la perfusión (hipotensión, fiebre, broncoespasmo, escalofríos y erupciones cutáneas). Se recomienda el empleo de una adecuada profilaxis antimicrobiana y, sobre todo, pre-medicación con antihistamínicos y paracetamol antes de perfundir ambos fármacos, a fin atenuar los síntomas del posible *síndrome de liberación de citoquinas* asociado a la primera dosis.

ANTICUERPOS POLICLONALES

La **inmunoglobulina antilinfocítica T** (Grafalon®) y la **inmunoglobulina antitimocítica** (Timoglobulina®) son anticuerpos policlonales de conejo obtenido por inmunización de estos animales con células Jurkat (una línea celular linfoblastoide) y con timocitos humanos, respectivamente. Ambas se clasifican dentro del mismo grupo terapéutico ATC (L04AA04) y se les denomina indistintamente *inmunoglobulina antitimocítica de conejo*.

Se trata de anticuerpos específicos para epítopos de células T, capaces de reconocer diversos antígenos, entre los que se incluyen CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD25 y CD45. Mediante su unión a la superficie de linfocitos T, van a provocar la lisis y la depleción de éstos en la periferia. También se ha descrito que son capaces de inducir la apoptosis de células B, interferir con la función normal de las células dendríticas, modular la expresión de moléculas de adhesión y receptores de citocinas, e inducir la diferenciación de células T reguladoras.

Los dos medicamentos citados están autorizados con la indicación de la prevención (terapia de inducción de la inmunosupresión) y el tratamiento del rechazo agudo renal, especialmente si éste es resistente a tratamiento con corticoides. La inmunoglobulina antitimocítica de conejo ha demostrado una eficacia superior, con un mejor perfil de seguridad, frente a la inmunoglobulina equina (retirada en España en 2005) y basiliximab en la prevención del rechazo agudo del injerto renal (Brenna, 2006).

Las dosis recomendadas se mueven en el rango de 1,5-4 mg/kg/día, diluidas en unos 250 ml de suero salino normal, con una duración de 3-9 días en prevención y 5-14 días en tratamiento. A fin de evitar reacciones debidas a la perfusión intravenosa, la primera dosis se debe administrar en un periodo ≥ 6 horas, si bien las dosis posteriores se podrán administrar en periodos más cortos (aproximadamente 4 horas).

Junto a una linfopenia prolongada (>1 año), el principal problema de seguridad derivado de la administración intravenosa de timoglobulina es la aparición del **síndrome de liberación de citocinas**, que se manifiesta con fiebre, escalofríos, disnea o náuseas, y en ocasiones, con hipotensión y edema pulmonar; los casos más graves son potencialmente mortales. Por ello, se recomienda administrar premedicación profiláctica (corticoides, antihistamínicos y paracetamol) y monitorizar los signos vitales del paciente durante la perfusión y unas horas después, interrumpiendo el tratamiento en caso de aparición los mencionados signos. Se deberá monitorizar a diario el recuento de células sanguíneas y plaquetas. Asimismo, el riesgo incrementado de infecciones hace recomendable asegurar una profilaxis farmacológica antifúngica, antiviral y antibacteriana en los meses posteriores al tratamiento (Mohty, 2014).

BELATACEPT

Belatacept (Nulojix®, comercializado en España en 2013) es un **bloqueador selectivo de la coestimulación** mediada por CD-86, que inhibe la producción de citocinas por las células T. Es

el primer representante de la clase más nuevas de agentes inmunosupresores disponible en la terapéutica del trasplante de órganos.

Belatacept es una proteína de fusión soluble diseñada por técnicas de ADN recombinante que está formada por un dominio extracelular modificado de la proteína CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano) – a la que mimetiza – unido a una porción de un anticuerpo IgG₁ monoclonal humano. Se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno, como consecuencia de lo cual bloquea la coestimulación de los linfocitos T mediada por CD28, e inhibe su activación.

Se trata de un agente inmunosupresor de administración intravenosa autorizado, en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico, para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un **trasplante renal**. La dosis inicial de inducción es de 10 mg/kg el día del trasplante y los días 5, 14 y 28, seguido de otra dosis cada 4 semanas (reduciéndola a 5 mg/kg en la fase de mantenimiento de la inmunosupresión). Ha demostrado beneficios importantes en términos de supervivencia del injerto y funcionalidad renal frente a regímenes de inmunosupresión de mantenimiento basados en ciclosporina, en ocasiones combinado con inducción mediante basiliximab (Vincenti, 2016).

Presenta dos grandes ventajas en el manejo clínico del paciente trasplantado: i) no se requiere una monitorización de sus niveles plasmáticos por tener un margen terapéutico amplio, ni ajuste posológico en caso de insuficiencia hepática o renal; y ii) presenta un riesgo prácticamente nulo de interacciones farmacológicas. Su régimen posológico, si bien implica una administración mucho menos frecuente que otros inmunosupresores de mantenimiento, obliga a los pacientes a acudir al hospital para una administración intravenosa, por lo que no se puede considerar una ventaja en términos de adherencia.

Los efectos adversos debidos a belatacept acontecen en un 20% de los pacientes, y los más frecuentes incluyen anemia, leucopenia, diarrea, infecciones del tracto urinario, edema, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, proteinuria y alteraciones electrolíticas. Igualmente, parece que podría incrementar el riesgo de rechazo agudo y de desarrollo de linfomas en pacientes trasplantados con serología negativa para el virus de Epstein-Barr. No obstante, teniendo en cuenta su reciente introducción en el mercado y que su elevado precio ha limitado en parte su uso generalizado en la práctica clínica, se requieren futuros estudios que ayuden a comprender mejor sus riesgos (frente a su beneficio clínico) con el uso a largo plazo.

OTROS FÁRMACOS

Entre los fármacos que se han empleado ocasionalmente en inmunosupresión asociada al trasplante destacan, por su diferente mecanismo de acción, el bortezomib y el eculizumab.

Bortezomib (Velcade®, EFG) es un inhibidor reversible del proteasoma 26s que suprime la producción de anticuerpos por las células plasmáticas maduras, de manera que ejerce efectos

inmunosupresores intensos y se posiciona, por su específico mecanismo de acción (diferente al de otros fármacos que afectan a las células B inmaduras), como un candidato prometedor en el rechazo mediado por anticuerpos (RMA). Se emplea frecuentemente en el tratamiento del mieloma múltiple, con un perfil de seguridad caracterizado por neurotoxicidad, cefalea, fatiga y supresión de la médula ósea.

A pesar de no tener la indicación autorizada, es uno de los fármacos más recientemente probados en protocolos de desensibilización pre-trasplante y para tratar el RMA. La evidencia disponible es limitada, pero en base a los datos de trasplante renal, bortezomib puede ser empleado como alternativa en casos de RMA refractario. Por ejemplo, como fármaco adicional al tratamiento estándar, se ha mostrado más eficaz que rituximab en el incremento de la supervivencia del injerto. Tales resultados parecen haberse confirmado por varios estudios en los últimos años, especialmente en casos de RMA temprano, aunque se requieren ensayos más amplios que permitan confirmar su utilidad a corto y largo plazo (Requiao-Moura, 2017).

Por su parte, **eculizumab** (Soliris®) es un anticuerpo monoclonal humanizado **anti-C5**, que detiene la cascada de reacciones del complemento humano al unirse y bloquear la división del componente C5 en sus componentes proinflamatorios e impide la generación del complejo de ataque a membrana. Sólo está disponible para otras indicaciones (hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico y miastenia gravis), pero también se ha planteado su uso en protocolos de desensibilización en pacientes altamente sensibilizados y para el tratamiento del RMA en trasplante renal, en base a datos que sugieren una menor incidencia del rechazo cuando se administra de forma inmediata postrasplante. La limitación de la evidencia disponible, su elevado coste económico y el riesgo incrementado de infecciones bacterianas hacen necesario disponer de estudios más amplios para establecer conclusiones sobre su eficacia y eficiencia en trasplante renal (Grenda, 2017).

Una mención especial merece la **azatioprina** (Imurel®), profármaco imidazólico de la 6-mercaptopurina, que supuso una revolución en la terapéutica farmacológica de los trasplantes en la década de los 60. Su uso a día de hoy es muy limitado en este campo por la disponibilidad de fármacos más eficaces y seguros. Se enmarcaría, como los derivados del ácido micofenólico, en el grupo de fármacos inhibidores de la división celular. De hecho, inhibe la síntesis celular y la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados por la IL-2, de manera que reduce el riesgo de rechazo al aloinjerto.

La azatioprina (Figura 8) pertenece al grupo de los análogos de purinas y ejerce su efecto mediante su rápida conversión *in vivo* a 6-mercaptopurina y luego a los metabolitos activos que son nucleótidos de 6-tioguanina, los cuales conducen a la inhibición del primer paso de la síntesis de purinas, esto es, la incorporación de un grupo amino al fosforribosil-pirofosfato. Por tanto, inhibe tanto las rutas de síntesis *de novo* como de salvamento en la síntesis de ADN y ARN – detiene el ciclo celular en la fase G₂-M – y lo hace de forma no selectiva sobre todas

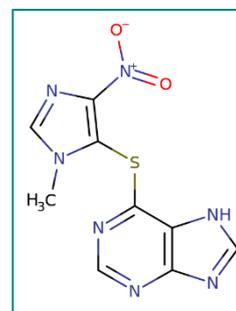


Figura 8. Estructura de azatioprina.

las células en replicación, de lo que se derivan sus principales efectos adversos.

Aparte de su indicación y uso más común en otras patologías (como artritis reumatoide, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), la azatioprina está autorizada para el tratamiento inmunosupresor, como parte de un régimen de tres fármacos (que suele incluir esteroides), en el aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos, tales como riñón, corazón e hígado. Permite también reducir la dosis de esteroides en receptores de trasplante renal. Dependiendo del régimen inmunosupresor empleado, suele administrarse a una dosis de mantenimiento en el rango de 1-4 mg/kg/día por vía oral, ajustada de acuerdo a las necesidades clínicas y a la tolerancia hematológica.

Si bien su empleo es reducido, la azatioprina emerge como alternativa en caso de embarazo de mujeres trasplantadas – frente a otros inmunosupresores más teratogénicos – o en pacientes que han experimentado colitis relacionada con el uso de ácido micofenólico.

Presenta buena biodisponibilidad por vía oral y su aclaramiento se produce por metabolismo hepático y posterior eliminación renal de los metabolitos. El efecto adverso más frecuente y que limita el uso de azatioprina es la **toxicidad** dosis-dependiente **sobre la médula ósea**, principalmente manifestada como leucopenia, anemia y trombocitopenia reversibles. Otras reacciones adversas menos frecuentes son la hepatotoxicidad, pancreatitis, fenómenos urticariformes y alopecia.

Junto a azatioprina, en los comienzos de la terapéutica inmunosupresora del trasplante se utilizaron otros fármacos citostáticos como **metotrexato** (Metotrexato Wyeth®) o **ciclofosfamida** (Genoxal®), cuyo uso en trasplantes en la actualidad es bastante residual. Ejercen una actividad inmunosupresora no selectiva y, por ello, asociada a una toxicidad general importante. Se utilizan dosis menores que en el tratamiento de algunas neoplasias, y están indicados, sobre todo, en la preparación del trasplante de médula ósea (ciclofosfamida) y en el tratamiento del rechazo – la enfermedad de injerto contra huésped – (metotrexato), o bien cuando no se toleran otros inmunosupresores.

Por último, cabe destacar el papel en la terapéutica del trasplante de los medicamentos que contienen **inmunoglobulinas humanas** y que se administran por vía intravenosa. Son productos derivados del plasma humano que se han utilizado durante más de 30 años en una variedad de patologías. En el trasplante de órganos sólidos, se utilizan principalmente como agentes para la desensibilización pre-trasplante, el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos y el reemplazo de IgG posterior a una plasmaféresis¹². El mecanismo por el cual consiguen los efectos inmunosupresores se relaciona con 3 efectos principales en la función de las células inmunitarias: i) la inducción de la apoptosis de las células B; ii) la inhibición de la activación de las células T; y iii) la inhibición de la actividad del complemento.

¹² Técnica o procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea, la cual consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma (de 2 a 5 litros) con la finalidad de eliminar o remover partículas de gran peso molecular, patógenos o de disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros componentes en el plasma que intervienen en la respuesta inmunitaria patológica (células linfoides) y que son considerados responsables de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas.



Las principales preocupaciones en cuanto al perfil seguridad de estos medicamentos se relacionan con la nefrotoxicidad (especialmente las formulaciones que contienen sacarosa) y reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden manifestarse como cefalea, náuseas, escalofríos, artralgias, diarrea, hipotensión, mareos y erupción cutánea. Para evitar reacciones relacionadas con la perfusión, ésta se debe realizar a baja velocidad y los pacientes deben recibir pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos aproximadamente una hora antes. Además de estas precauciones, es recomendable monitorizar a los pacientes para detectar una posible reacción inflamatoria aguda debida a la infusión, debiendo interrumpirse si aparecen los signos mencionados.

A modo de resumen, en la siguiente figura (Figura 9) se ilustra de forma esquemática el mecanismo de acción de los principales fármacos inmunosupresores descritos en esta sección.

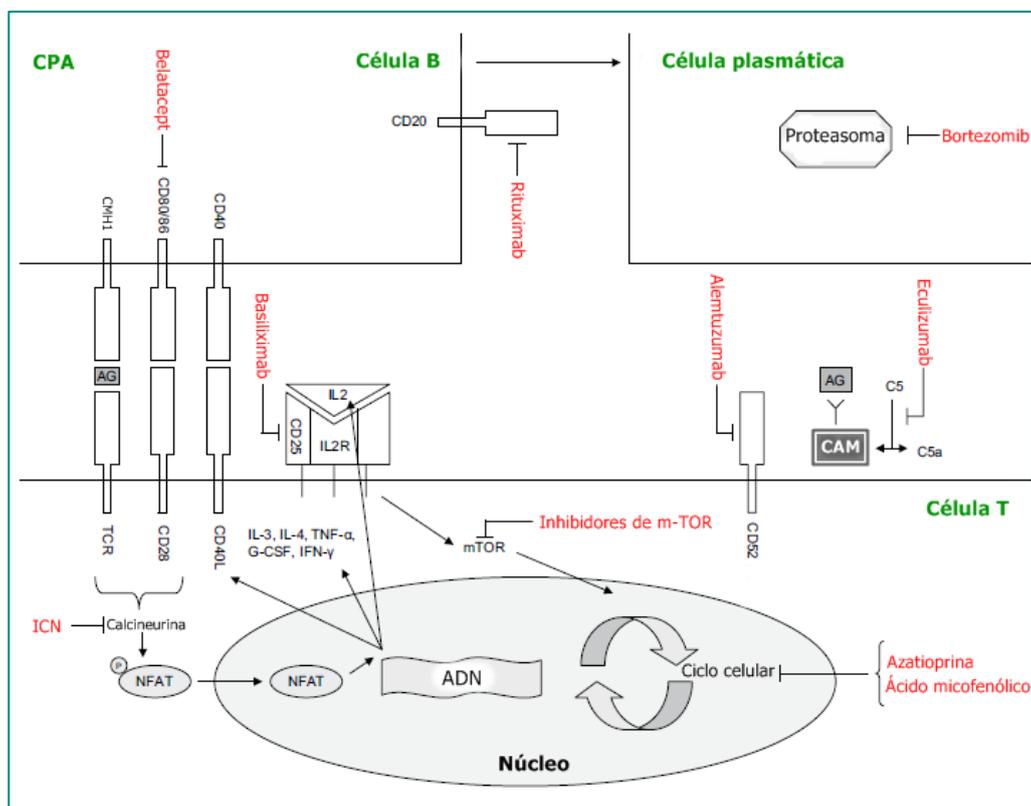


Figura 9. Mecanismo de acción de los principales fármacos inmunosupresores empleados en la prevención y tratamiento del rechazo a aloinjertos. Adaptada de van Sandwijk, 2013.

AG: antígeno; CPA: célula presentadora de antígeno (célula dendrítica, macrófago o célula B); ICN: inhibidores de la calcineurina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IL: interleucina; IL2R: receptor de IL-2; CAM: complejo de ataque de membrana; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; CMN: células mononucleadas; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; mTORi: inhibidores de mTOR; NFAT: factor nuclear de células T activadas; TCR: receptor de células T; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α .

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Entre la comunidad científica internacional no existe consenso sobre una pauta única y óptima de inmunosupresión en trasplante de órganos, pero sí hay una tendencia evidente a favor de **combinar varios fármacos**. Cada centro hospitalario suele establecer su propio protocolo y muchos grupos de trasplante tienen su pauta particular, con resultados relativamente similares en cuanto a supervivencia e incidencia de rechazo. Además, las recomendaciones varían según el tipo de órgano trasplantado, tal y como se recoge en las guías clínicas específicas, como la *Guía de Trasplante de Órganos Abdominales* (Valdivieso, 2016).

INDUCCIÓN

La **terapia de inducción** pretende aportar inicialmente una inmunosupresión intensa a corto plazo durante el período perioperatorio y el postoperatorio inmediato. En esta fase se emplean generalmente fármacos que actúan a través de la depleción de células T, a fin de reducir las tasas de rechazo agudo y prolongar la supervivencia del injerto. También suelen emplearse en pacientes con alto riesgo de rechazo con el objetivo de reducir la dosis de los inhibidores de calcineurina o para evitar la administración de corticosteroides.

Algunos grupos plantean una inducción inicial con anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab). No obstante, otros inician la inmunosupresión directamente con **inhibidores de la calcineurina** (ciclosporina o tacrolimus) y **corticosteroides**, para ir disminuyendo y retirando estos últimos progresivamente. Además de la inmunosupresión pre-trasplante, se han empleado otras medidas para reducir la cantidad de anticuerpos reactivos antes de la cirugía (desensibilización), como la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulina intravenosa (Holt, 2017).

Varios estudios han comparado los protocolos de inducción con **inmunoglobulina antitimocítica**, **alemtuzumab** o **basiliximab**, usados con frecuencia en diversos centros. Una revisión de la Cochrane (Webster, 2010) demostró que basiliximab y la globulina antitimocítica son equivalentes en términos de pérdida de injerto o rechazo agudo a los seis meses después del trasplante, pero que el uso de la globulina antitimocítica se acompaña de menores tasas de rechazo agudo al año después del trasplante, a costa de un aumento de tumores malignos y de infecciones por citomegalovirus.

Por otro lado, un metaanálisis sobre alemtuzumab demostró que, en comparación con basiliximab, produce menos rechazos agudos de trasplantes renales. Además, alemtuzumab y la inmunoglobulina antitimocítica fueron equivalentes en términos de rechazo agudo, pérdida de injerto, funcionalidad del mismo y mortalidad. En conjunto, estos resultados sugieren que es razonable reservar el uso de la inmunoglobulina antitimocítica para pacientes de alto riesgo de rechazo, mientras que el basiliximab es una buena opción para los pacientes de bajo riesgo, como han demostrado varios estudios (van der Zwan, 2018).



MANTENIMIENTO

La **inmunosupresión de mantenimiento** supone normalmente el empleo de varios fármacos que actúan por diferentes mecanismos con el objetivo de atenuar la respuesta inmunitaria al aloinjerto en el periodo posoperatorio. Los fármacos se seleccionarán de forma individualizada, según el tipo de órgano y peculiaridades del paciente, y sus dosis se ajustarán para evitar el rechazo evitando también los efectos adversos. En general, se emplean mayores dosis de mantenimiento en la fase temprana posterior al trasplante, y pueden ir reduciéndose gradualmente durante el primer año para minimizar la toxicidad.

Históricamente, se empleaban regímenes de mantenimiento de azatioprina con corticosteroides, que fueron reemplazados a partir de la década de los 80 por la ciclosporina, mejorando sobremanera la supervivencia del injerto y del paciente. A día de hoy, suelen consistir en el empleo de un **anticalcineurínico**, rara vez en monoterapia y más frecuentemente combinado con **micofenolato de mofetilo** o un **inhibidor selectivo de m-TOR** (everolimus o sirolimus) para permitir menores dosis.

Muchos centros de trasplante emplean una **triple terapia** con el inhibidor de calcineurina de 2ª generación – **tacrolimus** –, el fármaco antiproliferativo **ácido micofenólico**, y un **corticosteroide** (el más empleado es quizá la metilprednisolona) (Holt, 2017).

Otro enfoque comúnmente descrito es comenzar con un régimen combinado de inhibidores de la calcineurina más inhibidores de m-TOR, y buscar la interrupción de los primeros entre los tres y los seis meses posteriores al trasplante, evitando así su nefrotoxicidad irreversible. De hecho, algunos ensayos realizados con sirolimus y everolimus han demostrado que tal estrategia mejora la función renal sin aumentar significativamente el rechazo agudo (Jasiak, 2016).

Hasta la fecha, no se conoce en qué pacientes es posible llegar a suspender la inmunosupresión por haber adquirido tolerancia hacia el injerto. En principio, **el tratamiento de mantenimiento debe mantenerse de por vida** en trasplantados. No obstante, los tratamientos triples pueden reducirse a regímenes de dos fármacos o incluso un fármaco en monoterapia según la evolución clínica del paciente. A largo plazo, es frecuente utilizar bajas dosis de los fármacos anticalcineurina o de fármacos alternativos.

TRATAMIENTO DEL RECHAZO

A pesar del tratamiento inmunosupresor, en algunos casos sobreviene el **rechazo al injerto**. El *rechazo mediado por células T* (RMCT) es una de las complicaciones más comunes del trasplante de órganos sólidos, cuya incidencia varía según el órgano trasplantado y los criterios de rechazo empleados. Puede ocurrir independientemente o junto con el *rechazo mediado por anticuerpos* (RMA), requiriéndose una biopsia para un diagnóstico definitivo de ambos. Es importante identificar el tipo de rechazo, pues de ello dependerá la modalidad del tratamiento de rescate, que también varía según la severidad del episodio, la presencia de insuficiencia orgánica y el tiempo desde el trasplante.

La gran mayoría de los episodios de **rechazo agudo** (o exacerbación de un rechazo previo) mejoran con el tratamiento con **corticosteroides** o mediante la intensificación de la inmunosupresión con los fármacos de mantenimiento y, en general, no tiene un impacto adverso en la supervivencia del injerto o del paciente a largo plazo.

En muchos episodios de RMCT y RMA, se administran dosis elevadas de corticosteroides por vía intravenosa (por ejemplo, metilprednisolona 250-1000 mg/día) durante varios días (normalmente 1-3 días), en un tratamiento normalmente conocido como "*administración en pulsos*", que comporta los riesgos antes mencionados de toxicidad debida a corticosteroides. Estas dosis de esteroides deben administrarse al menos durante 15-30 minutos y nunca por bolo intravenoso, ya que una infusión rápida puede conducir a una hipotensión profunda e incluso a un paro cardíaco. Otra opción de tratamiento la representa la prednisona por vía oral (2 mg/kg/día, en 2 dosis diarias).

Durante el tratamiento con corticosteroides, lo normal es continuar el tratamiento de mantenimiento, e incluso se adicionan nuevos fármacos al régimen inmunosupresor si el rechazo se mantiene o empeora. Una vez resuelto el rechazo, los corticosteroides se retirarían del tratamiento. La **inmunoglobulina antitimocítica** se utiliza por lo general en las formas más graves o en casos de RMCT resistente a esteroides, que suponen un 10% de los rechazos a aloinjertos. En esos casos, también se ha propuesto la conversión a tacrolimus, sirolimus o micofenolato. Alemtuzumab y basiliximab no se usan para tratar el rechazo (Allison, 2016).

Es importante subrayar que **algunos casos de rechazo agudo** acontecen en ausencia de un trastorno bioquímico, no siendo detectables en biopsias, y **mejoran por sí mismos** sin un aumento de la inmunosupresión farmacológica. En este sentido, una revisión sistemática de 15 estudios que incluyeron a un total de 1.566 pacientes – con biopsias realizadas de rutina en el período posterior al trasplante hepático – concluyó que el 67% tenía evidencias histológicas de rechazo al aloinjerto. El 32% de estos pacientes no presentaban disfunción bioquímica asociada, y sólo el 14% de ellos desarrollaron una disfunción bioquímica que requería tratamiento adicional de inmunosupresión. El rechazo resistente a los esteroides y el rechazo crónico tuvieron una prevalencia de sólo el 4% en los casos no tratados (Choudhary, 2017).

Por su parte, el **rechazo crónico** tiene una patogénesis compleja y multifactorial que no siempre es reversible con inmunosupresión. En casos concretos como el trasplante hepático, el rechazo crónico al injerto puede ser reversible en algunos pacientes, pero de forma general, el abordaje del rechazo crónico implica un **aumento de la inmunosupresión farmacológica de mantenimiento** o un re-trasplante en ausencia de respuesta.

Algunos trabajos han evaluado la inclusión de **inhibidores de m-TOR** (everolimus o sirolimus) de forma adicional a la terapia inmunosupresora, combinando así fármacos que actúan por mecanismos de acción diferentes en la cascada inmunológica y aportan efectos sinérgicos de inmunosupresión sin aumentar la toxicidad. Esa adición de inhibidores de m-TOR ha demostrado, en el caso de trasplante hepático, la capacidad de revertir el rechazo crónico hasta en la mitad de los pacientes (Choudhary, 2013).

NUEVAS DIANAS

Como se ha indicado anteriormente, los fármacos inmunosupresores surgidos en las últimas 3-4 décadas han permitido reducir la incidencia de rechazo agudo, pero el rechazo crónico continúa teniendo una incidencia similar y siendo un gran problema. Además, las terapias actuales causan inmunosupresión general que puede afectar la capacidad de los pacientes para combatir enfermedades malignas e infecciones. Así, la investigación de nuevos fármacos se centra en promover una tolerancia inmunitaria que permita conservar una respuesta inmunitaria adecuada frente a patógenos y tumores sin lesionar el aloinjerto.

Un enfoque terapéutico más reciente para promover la tolerancia al aloinjerto es la **terapia celular** a través de la **infusión de células inmunitarias reguladoras (Treg)** en los receptores de trasplantes, sobre todo renal. La transfusión de células inmunitarias reguladoras poco antes o en el momento del trasplante tiene el potencial de inhibir la actividad de las células efectoras y promover la aceptación del injerto.

La terapia con Treg ha demostrado ser muy efectiva en el control del rechazo agudo y crónico en numerosos modelos animales de trasplantes. Esos estudios pre-clínicos han aportado la evidencia necesaria de base para evaluar su potencial terapéutico en un contexto clínico. De hecho, actualmente está en marcha un estudio multicéntrico de fase I/II que investiga la seguridad de la infusión de células Treg expandidas *ex vivo* en receptores de trasplante de riñón.

También se ha evaluado la administración, a los receptores de trasplante, de **macrófagos reguladores aislados del donante**. En uno de estos estudios, los pacientes presentaron una funcionalidad comparable del injerto y la dosis de tacrolimus se redujo con éxito en las primeras 24 semanas después del trasplante. Sorprendentemente, un año después del trasplante, los patrones de expresión génica en sangre periférica fueron similares a los descritos en los pacientes con trasplante de riñón sin inmunosupresión (Stoldt, 2019).

La administración de **células madre mesenquimales** (o células madre estromales) es otra estrategia celular que se ha utilizado en los receptores de trasplante de riñón. La infusión de células autólogas ha permitido una menor incidencia de rechazo agudo e infecciones oportunistas, así como una mejor función renal que la esperable un año después del trasplante (Tan, 2012). Si bien todas estas terapias han demostrado ser prometedoras, la vía de administración, el tiempo, la dosificación y la combinación con otras terapias aún deben ser definidas para alcanzar el máximo beneficio clínico.

Por otro lado, un reciente artículo ha revisado el estado de la investigación de nuevos fármacos y nuevas dianas en células T, células B productoras de anticuerpos, células plasmáticas y en el sistema del complemento con potencial terapéutico en el campo clínico del trasplante (Shin, 2019). Entre las distintas opciones terapéuticas que se están actualmente evaluando en ensayos clínicos, merecen una reseña las siguientes:

PREVENCIÓN DEL RECHAZO MEDIADO POR CÉLULAS T

- **Voclosporina:** nuevo análogo semisintético oral de la ciclosporina con una modificación en el primer residuo aminoacídico de la molécula, que está siendo evaluado en fase clínica. En el ensayo aleatorizado y multicéntrico PROMISE (fase 2b, n=334), volclooporina demostró ser tan potente como tacrolimus (en un régimen combinado con inhibidores del receptor de IL-2 – basiliximab –, micofenolato de mofetilo y un corticosteroide) para prevenir el rechazo agudo de injerto renal; la funcionalidad del aloinjerto fue similar en los grupos tratados con dosis baja y media en los 6 meses de seguimiento del estudio. Además, su uso se asoció a una menor aparición de diabetes postrasplante.

- **Tofacitinib:** es un inhibidor de Janus Cinasa 3 (JAK3), que por ese mecanismo suprime la señalización intracelular necesaria para la producción de diversas citocinas, entre ellas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Está autorizado para el tratamiento de diversas patologías autoinmunes como artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. En los ensayos clínicos en el campo del trasplante (renal), algunos de fase 2b, tofacitinib ha demostrado una condición de no-inferioridad frente a ciclosporina en términos de tasas de rechazo agudo y de supervivencia del injerto, mostrando incluso superior eficacia en la preservación de la funcionalidad del injerto en periodos de seguimiento de hasta 72 meses. En esa comparación con ciclosporina, tofacitinib parece reducir la incidencia de diabetes postrasplante, con tasas similares de infecciones graves y trastorno linfoproliferativo. Los resultados de otros trabajos apuntan a una funcionalidad renal similar pero una mayor incidencia de infecciones víricas en la inmunosupresión con tofacitinib en comparación con tacrolimus, ambos administrados con micofenolato de mofetilo.

- **Anticuerpos monoclonales anti-CD40:** un anticuerpo humanizado IgG₄ dirigido específicamente contra CD40 (ASKP1240) – molécula expresada en CPAs y linfocitos T activados – se encuentra actualmente en investigación clínica. Un estudio de fase 1b en pacientes con trasplante renal primario demostró que este fármaco era bien tolerado en diferentes dosis entre 50 y 500 mg. Un fase 2 aún en curso compara la eficacia y seguridad de ASKP1240 combinado con regímenes libres de inhibidores de calcineurina (IC), con mínimas dosis de éstos o con regímenes estándar que los incluyen. Los resultados preliminares apuntan a una eficacia comparable entre ASKP1240 en combinación con dosis mínimas de IC o regímenes estándar con IC, si bien cuando se administra solo se asocia a un mayor riesgo de rechazo agudo. Destaca su mejor perfil toxicológico pues no se observaron eventos tromboembólicos con ASKP1240.

- **TOL101:** es un anticuerpo murino IgM dirigido selectivamente contra el receptor de células T $\alpha\beta$ ¹³. Se ha investigado su farmacocinética y farmacodinamia, demostrando que su perfil farmacológico es versátil y permite una única dosis diaria sin problemas de inmunogenicidad. En el primer ensayo en humanos (de fase 2), no se han descrito casos de pérdida del injerto cuando TOL101 se empleaba en la inducción para prevenir el rechazo de trasplantes renales. Los eventos adversos fueron poco significativos, con 1 caso de neumonía

¹³ A diferencia de otras dianas de células T (por ejemplo, CD3), el receptor de células T $\alpha\beta$ no presenta dominios de señalización intracelulares y, por lo tanto, puede representar una diana para neutralizar las células T en un estado "silente" o no mitógeno.

nosocomial y 5 casos de rechazo agudo (13,9%); el fármaco, en general, parece ser bien tolerado por los pacientes.

INTERACCIÓN CON CÉLULAS B PRODUCTORAS DE ALOANTICUERPOS Y CÉLULAS PLASMÁTICAS

- **Ofatumumab:** se trata de un anticuerpo humanizado **anti-CD20** que ha sido autorizado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica. Como alemtuzumab (anti-CD52), rituximab (anti-CD20) y otros anticuerpos específicamente diseñados para unirse a moléculas de la superficie de células de la estirpe B (como CD19 o CD22), ofatumumab es capaz de provocar la depleción de células B. Recientemente, se ha reportado el primer caso del uso de ofatumumab en trasplantes de riñón, concretamente en desensibilización del receptor en caso de incompatibilidad de antígenos ABO. Los resultados mostraron que el fármaco era bien tolerado, sin signos de efectos adversos y con buena eficacia clínica.

- **Belimumab:** es un anticuerpo humano que se une específicamente a la forma soluble de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B humanos (también conocida como BAFF), y que ha sido autorizado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Teniendo en cuenta que, en modelos animales, se ha puesto de manifiesto la relevancia de la ausencia de BAFF y de su bloqueo como factor pronóstico favorable de la supervivencia de los aloinjertos, esta proteína se ha identificado como un potencial diana para la aloinmunidad humoral, y su neutralización ha sido evaluada en estrategias de desensibilización. Belimumab, en un estudio piloto de fase 2 en pacientes no sensibilizados, se ha posicionado como un complemento útil a la inmunodepresión estándar en trasplante renal, sin mayor riesgo de infección y con posibles efectos beneficiosos sobre la aloinmunidad humoral. Sin embargo, otro ensayo en que se empleó belimumab en monoterapia para evaluar su capacidad de desensibilización se interrumpió por falta de eficacia.

- **Tocilizumab:** se trata de un anticuerpo **anti IL-6** – citocina que promueve, junto al ligando inductor de la proliferación (APRIL), el desarrollo de células plasmáticas en el nicho de la médula ósea – que se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide. Ha sido recientemente evaluado en un ensayo clínico de fase 1/2 en trasplante y ha demostrado una capacidad de reducir los niveles de aloanticuerpos (anticuerpos específicos del donante), de manera que 5 de los 10 pacientes trasplantados no evidenciaron signos histológicos de rechazo agudo. De forma interesante, no se identificó ningún problema de seguridad significativo con este enfoque, si bien aún deben realizarse ensayos controlados aleatorizados más amplios.

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- **BIVV009:** es un anticuerpo monoclonal específico **anti-C1** que se une selectivamente al subcomponente enzimático C1s, bloqueando así la acción del componente C1 para proceder por la ruta clásica del complemento mediante la formación de la C3 convertasa. En un ensayo piloto de un solo brazo, se trató con BIVV009 (4 dosis semanales de 60 mg/kg) a 10 receptores de trasplante de riñón que habían sufrido un rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMA). Los resultados mostraron que el tratamiento fue capaz de bloquear significativamente la activación de la ruta clásica mediada por aloanticuerpos, aunque no tuvo efecto sobre el RMA tardío. Este



estudio aporta la base para dilucidar en futuros ensayos clínicos el valor terapéutico del bloqueo del complemento en trasplante.

- **Inhibidor de C1 (iC1):** el empleo terapéutico de un inhibidor purificado del componente C1 – una serín-proteasa que bloquea la activación de las subunidades C1r y C1s y la disociación del complejo C1 – ha despertado interés clínico. En un reciente ensayo controlado con placebo, 18 receptores de aloinjerto renal con RMA agudo fueron aleatorizados para recibir iC1 o placebo (n=9 en ambos grupos) como complemento del tratamiento estándar (inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y/o rituximab). La administración intravenosa de iC1 exógeno fue bien tolerada en general y, lo que es más importante, los pacientes tratados con iC1 alcanzaron niveles suprafisiológicos en todo momento. Este hallazgo sugiere que el reemplazo de iC1 puede ser útil en el tratamiento del RMA, si bien se necesitan estudios adicionales con grupos más grandes y un seguimiento más largo para confirmar la seguridad y evaluar la reducción potencial de la glomerulopatía del trasplante (2 ensayos clínicos están en marcha actualmente con tal fin).

No obstante lo anterior, el hecho de que solo unos pocos fármacos hayan sido aprobados con la indicación de trasplante en la última década resalta las dificultades asociadas al desarrollo de nuevas terapias inmunosupresoras con balance beneficio-riesgo favorable en este campo. Tal estancamiento se ve agravado por la falta de biomarcadores sensibles que puedan ayudar a predecir, diagnosticar y controlar el rechazo y medir el grado de la inmunosupresión.

Un factor que complica aún más la optimización de las terapias inmunosupresoras es la reciente inclusión de criterios derivados de la **farmacogenética**, que deberán ser tenidos muy en cuenta en la *medicina personalizada de precisión* en la que nos estamos sumergiendo. El rango terapéutico estrecho de muchos fármacos inmunosupresores les hace especialmente susceptibles de sufrir variaciones clínicamente significativas de sus niveles plasmáticos determinadas por variaciones interindividuales en algunos biomarcadores proteicos.

En este sentido, se han descrito diversos polimorfismos genéticos que afectan a la farmacocinética y a la farmacodinamia de los fármacos inmunosupresores más utilizados. Por ejemplo, cabe destacar las variaciones polimórficas en los genes que codifican para la calcineurina, la calmodulina o la IL-2 como responsables de posibles alteraciones en las actividades farmacológicas de ciclosporina o tacrolimus. De igual modo, se han descrito variantes en el gen que codifica para la proteína m-TOR y para la inosina 5-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) con potencial relevancia clínica en el tratamiento con everolimus/sirolimus y ácido micofenólico, respectivamente (Pouché, 2016).



LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INMUNOSUPRESIÓN

Tal y como se ha indicado anteriormente, los actuales protocolos inmunosupresores logran mejorías espectaculares de la supervivencia de los injertos. Sin embargo, la inmunosupresión mantenida necesaria para prolongar la vida de los injertos conlleva una mayor predisposición a presentar, principalmente, infecciones víricas y tumores malignos asociados a virus.

La causa radica en el propio efecto de estos fármacos, que se traduce en una disminución de la generación y función de los linfocitos Th y de los linfocitos Tc que intervienen en el rechazo agudo. Al disminuir la cantidad y calidad de los linfocitos Tc, se reactivan virus latentes como el citomegalovirus (CMV), por lo que actualmente estos pacientes reciben un tratamiento profiláctico antivírico. Entre los tumores asociados al tratamiento inmunosupresor en pacientes que reciben aloinjertos destacan los linfomas de estirpe B, asociados al virus de Epstein-Barr (VEB), y el carcinoma escamoso cutáneo, asociado al virus del papiloma humano. Además, últimamente está apareciendo una mayor incidencia de osteoporosis de origen multifactorial en pacientes que han recibido un aloinjerto.

Estas complicaciones deberán ser tratadas de forma individualizada. En los siguientes puntos se resume, a grandes rasgos, el manejo de las mismas.

INFECCIONES

Entre los trasplantes de órganos sólidos, es quizá el hepático es el que se asocia con una mayor tasa de infecciones, debido principalmente a la mayor complejidad y duración del acto quirúrgico, la localización del injerto en una cavidad con alta carga microbiológica (abdomen), y una mala situación clínica previa de la mayoría de los pacientes.

Las infecciones en el paciente trasplantado son producidas por distintos gérmenes que siguen una patocronia característica, con implicaciones respecto al diagnóstico. Clásicamente, se dividen en infecciones precoces – si ocurren antes de 30 días después del trasplante – e infecciones tardías – si ocurren después de transcurridos 30 días del trasplante.

Las **infecciones precoces** tienen el mismo origen que las observadas en otros pacientes críticos posquirúrgicos (catéteres, herida quirúrgica, etc.) y su localización es la propia del trasplante: neumonía e infección intraabdominal en trasplante hepático, mediastinitis en trasplante cardíaco, infecciones del tracto urinario muy frecuentes en el trasplante renal, o bien sepsis sin un origen definido. En pacientes trasplantados, se añade la afectación del sistema nervioso central (SNC), especialmente meningitis. Las infecciones precoces relacionadas con la cirugía (urinaria, por catéter, de herida quirúrgica) están causadas mayoritariamente por bacterias tanto Gram positivas (*Staphylococcus* y *Enterococcus*) como Gram negativas (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*) seguidas de hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*) (Pagalilauan, 2013).

- Bacteriemias. Aparecen a los pocos días del trasplante, y se producen por gérmenes bacterianos, aunque en el trasplante hepático pueden deberse a una infección inicial por *Candida*. Si, tras el tratamiento antibiótico, el paciente no mejora, se le suele asociar anfotericina B.

- Neumonía. Es una complicación grave, con una mortalidad > 50%. Se produce por gérmenes nosocomiales, si bien cabe la posibilidad de infección por *Nocardia*, *Legionella*, *Pneumocystis jirovecii* u hongos, por lo que se suelen añadir eritromicina y cotrimoxazol al tratamiento empírico, hasta que el diagnóstico microbiológico permite implantar un tratamiento dirigido.

- Infecciones intraabdominales. Son propias del trasplante hepático y consisten en fístulas biliares, colangitis, abscesos intraabdominales, bacteriemias recurrentes y perforación de víscera hueca. El cultivo del drenaje de Kehr suele demostrar una bilis colonizada de estafilococos coagulasa negativos.

- Mediastinitis. Ocurre en < 5% de los trasplantados de corazón, identificándose como factores de riesgo una esternotomía previa, hemorragia postrasplante, rechazo agudo y soporte mecánico previo a la intervención. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, con menor incidencia de bacterias Gram negativas y hongos.

- Infecciones del SNC. La meningitis es el cuadro más frecuente, suele estar producida por *Listeria monocytogenes* – también son comunes las infecciones por bacilos Gram negativos nosocomiales y *S. aureus* – y puede cursar con bacteriemia. La sintomatología puede no ser muy florida y faltan a menudo los característicos signos meníngeos, sobre todo en el caso de meningitis por *Listeria*. Se debe hacer un diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica, que suele ser autolimitada.

- Infección por *Herpes simplex*. Ocurre con más frecuencia en el postrasplante inmediato y se debe generalmente a una reactivación en un sujeto previamente seropositivo. Se manifiesta como lesiones vesiculosas y dolorosas en piel y orofaringe. No obstante, puede ser causa de cuadros graves diseminados e incluso hepatitis. Se trata con aciclovir, aunque la mayoría de centros de trasplante utilizan ya este fármaco como profilaxis de rutina.

- Infecciones fúngicas. Tienen una alta mortalidad y afectan especialmente a los receptores de un trasplante hepático. *Candida* y *Aspergillus* son los agentes etiológicos involucrados en > 80% de los casos. Las infecciones por *Aspergillus* y, en menor medida, *Mucor* aparecen a partir del primer mes postrasplante y son causa grave de neumonía – que puede acompañarse de hemoptisis (por la tendencia del hongo a la invasión vascular) – y enfermedad diseminada potencialmente mortales. La enfermedad suele ser invasiva y se extiende a diversos órganos, en especial el SNC, causando abscesos cerebrales.

Dentro de las **infecciones tardías** destacan las siguientes:

- Infección por CMV. Es la infección vírica más común en el paciente trasplantado, con frecuencia especialmente alta en trasplantes hepáticos, y puede ser: a) primaria, si el receptor es seronegativo y la enfermedad es transmitida por injerto seropositivo o hemoderivados; b) de

reactivación, si el receptor es seropositivo y recibe un órgano seronegativo pero el virus latente se replica debido a la inmunosupresión; y c) superinfección, si paciente y donante son seropositivos.

La infección primaria es la de mayor gravedad. La manifestación clínica más frecuente es el síndrome mononucleósico (fiebre, malestar general, mialgias y leucopenia, siendo inconstante la presencia de linfocitos atípicos). Ocasionalmente puede existir rash cutáneo, alteración de la función hepática y trombocitopenia. Más grave es la neumonía intersticial, que no muestra ningún signo patognomónico. El tratamiento de elección es el ganciclovir, que también suele administrarse frecuentemente como profilaxis en el paciente trasplantado para prevenir la enfermedad por CMV, a dosis de 900 mg/24 h comenzando dentro de los 10 días postrasplante y continuando hasta los 100 días (pudiendo prolongarse hasta 200 días).

- Infección por VEB. La infección por el VEB ocurre a partir del primer mes de posoperatorio hasta en dos tercios de los receptores seronegativos (infección primaria) y en un tercio de los seropositivos (reinfección). Provoca diversos cuadros linfoproliferativos que van desde una mononucleosis no complicada (que suele cursar sin amigdalitis ni adenopatías) hasta la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, que puede ser focalizada o generalizada afectando a ganglios linfáticos y órganos. Esta enfermedad suele ser fatal y ocurre más comúnmente en los casos de infección primaria, aumentando el riesgo de la misma en caso de infección concomitante por CMV. El aciclovir o el ganciclovir se utilizan para profilaxis y tratamiento.

- Infección por *Toxoplasma gondii*. Es una infección que afecta a los trasplantes cardiacos debido a la posibilidad de transmisión de quistes de *Toxoplasma* en el injerto, lo cual no suele ocurrir con otros órganos trasplantados. Aparece a las 4-6 semanas en receptores seronegativos que reciben un órgano de un donante seropositivo, aunque existen reactivaciones coincidiendo con la inmunosupresión en pacientes previamente seropositivos. En el trasplantado se presenta como un cuadro grave, especialmente en los casos de pacientes seronegativos, con deterioro del estado general, fiebre, afectación neurológica (encefalitis principalmente) y puede confundirse con un rechazo. La profilaxis se lleva a cabo en aquellos casos en que el receptor sea seronegativo y el donante seropositivo para *T. gondii*, utilizando pirimetamina más ácido folínico, o bien cotrimoxazol. El tratamiento consiste en pirimetamina (200 mg el primer día como dosis de carga y después 50-75 mg/día) más sulfadiazina (dosis inicial de 75 mg/kg hasta 4 g y después 1 g/6 horas) con ácido folínico (5-10 mg/día por vía oral) para evitar los efectos mielosupresores de la pirimetamina. Este régimen debe mantenerse durante 4-6 semanas. Como alternativa, puede valorarse la combinación de clindamicina más sulfadiazina.

TUMORES

Los tumores asociados a inmunosupresión son tumores oportunistas que se desarrollan en aproximadamente el 5 y el 15% de los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido. Se producen, entre otras causas, por la disminución de la inmunovigilancia que ocurre en los inmunodeprimidos. Representa la segunda causa de muerte a largo plazo en pacientes trasplantados (Chapman, 2013).



La **incidencia** de neoplasias en trasplantados es de **más del doble de la esperada** en una cohorte de población no trasplantada de similar edad y situación general, y va a aumentar con los años transcurridos desde la realización del trasplante. En España, en un estudio realizado por el Grupo Español de Trasplante Hepático en 2006, se encontró una incidencia del 3,83% de estos tumores de nueva aparición en los receptores de un trasplante hepático (Cuervas-Mons, 2006). Estudios más recientes apuntan a una incidencia acumulada de neoplasias *de novo* postrasplante de un 9-10% a 10 años y de entre un 10-27% a 20 años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma. A grandes rasgos, se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno después de un trasplante de órgano sólido es del 2-6%; también estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia (Gogna, 2018).

A nivel global, los cánceres que tienen una incidencia significativamente mayor entre la población trasplantada que la observada en la población general son el cáncer de piel y labio, los linfomas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de cérvix uterino, de vulva y periné, los tumores hepatobiliares y los sarcomas. Aunque cualquier tumor maligno puede aparecer en cualquier momento evolutivo después del trasplante, existen algunas diferencias en el tiempo de aparición. El tumor de presentación más precoz suele ser el sarcoma de Kaposi (en torno a 22 meses postrasplante; intervalo de 2 a 22 meses), seguido de los procesos linfoproliferativos (32 meses; intervalo de 1 a 254 meses). Los más tardíos son los tumores de piel y los carcinomas de vulva y periné (media de 113 meses; intervalo 3 a 285 meses).

Cabe destacar que se ha demostrado un **patrón de neoplasias dependiente del tipo de aloinjerto**. En los pacientes con trasplante hepático, cardíaco o cardiopulmonar, se observa una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos que en los trasplantados renales. Los tres tumores más característicos de los trasplantados hepáticos son los cánceres cutáneos, los trastornos linfoproliferativos y el sarcoma de Kaposi. En contraposición, los trasplantados renales tienen una mayor incidencia de tumores de piel, carcinomas de cérvix y de vulva-periné.

Las neoplasias malignas después del trasplante renal son unas de las complicaciones tardías más graves. La incidencia global de cáncer en este grupo de pacientes es de 3 a 5 veces mayor que la esperada para la población general por grupo de edad. La frecuencia de neoplasias en trasplantados renales está en torno al 10% a los 10 años, siendo las neoplasias más frecuentes el cáncer epidermoide de piel (>50% a los 20 años) y los linfomas (4-13%) (Pérez-Sáez, 2018).

En general, los tumores de piel y labio son los más frecuentes dentro de las neoplasias *de novo* en trasplantados; suponen aproximadamente un 30-37% de los tumores, siendo el carcinoma espinocelular dos veces más frecuente que el epiteloma basocelular. Los trastornos linfoproliferativos en trasplantados hepáticos presentan una incidencia de en torno al 2-3%. El 90% de estos trastornos linfoproliferativos postrasplante son de origen B policlonal (90% linfomas no Hodgkin) y están asociados a la infección por VEB y al fallo funcional de los linfocitos Tc y Ts. El sarcoma de Kaposi tiene una incidencia superior al 5% en la población trasplantada, cifras similares a las obtenidas en pacientes con sida.

El tipo de inmunosupresión farmacológica utilizada también influye en el desarrollo de ciertos tipos de neoplasias en trasplantados. Con el advenimiento de la ciclosporina A se observó un cambio en el tipo y comportamiento de las neoplasias *de novo* respecto a regímenes más clásicos con azatioprina y prednisona. Así, con la ciclosporina A se hizo más frecuente la aparición de procesos linfoproliferativos, sarcomas de Kaposi y carcinomas renales y menor la de tumores de piel y vulva-periné. El desarrollo de cáncer en pacientes trasplantados renales es un problema que ha ido cobrando cada vez mayor importancia desde la introducción de los regímenes inmunosupresores a base de ciclosporina A, por lo que su sustitución es y debe seguir siendo uno de los objetivos de las terapias inmunosupresoras.

OSTEOPOROSIS

Entre las complicaciones vinculadas a la implantación de un injerto en el ser humano se ha descrito la aparición de patología metabólica ósea como una de las más comunes, manifestada como **fracturas esqueléticas** causadas por osteoporosis. La prevalencia de fracturas después del trasplante varía en función del órgano trasplantado, siendo superior en los trasplantes hepático, cardíaco o de pulmón que en el trasplante renal (Early, 2016).

Los factores de riesgo son la edad avanzada, el sexo femenino, la predisposición genética individual, una patología concomitante de base, hipogonadismo y los tratamientos corticoideos y/o inmunosupresores. De hecho, los glucocorticoides son el tratamiento que más influye en el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. Pero también otros inmunosupresores, como la ciclosporina A y el tacrolímús provocan pérdida de masa ósea; la azatioprina, por su parte, aumenta el número de osteoclastos en animales de experimentación.

La prevención de la pérdida de masa ósea debe iniciarse lo antes posible, porque la **osteoporosis corticoidea** en estos pacientes trasplantados suele aparecer a los 6-12 meses del aloinjerto. Como profilaxis, se debe reducir al máximo posible la dosis de corticoides y se debe iniciar tratamiento con vitamina D y bisfosfonatos. En trasplantados renales se suelen emplear suplementos de calcio y vitamina D; en trasplantados de pulmón, etidronato, pamidronato y calcitriol; y, en trasplantados cardíacos, alendronato.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La naturaleza hospitalaria del acto quirúrgico en la práctica clínica del trasplante – incluyendo los períodos pre y perioperatorio, y el posoperatorio temprano – revela el crucial papel que ejercen los **farmacéuticos hospitalarios** en la asistencia sanitaria a los pacientes trasplantados.

Con la integración de estos profesionales en los equipos multidisciplinares y de gestión a nivel de hospitales, su papel asistencial ha ido ganando cada vez más peso. De manera similar a otras patologías que se abordan inicialmente desde centros hospitalarios, el farmacéutico

participará de los protocolos de actuación interdisciplinar en la toma de decisiones de selección de tratamientos inmunosupresores y pautas posológicas, aportando información relevante al equipo clínico sobre los medicamentos y colaborando en el análisis y resolución de problemas relacionados con su uso por parte de pacientes concretos.

Es importante mencionar que muchos de los inmunosupresores que se emplean en pacientes trasplantados están fuera de ficha técnica, lo que supone unos procesos de aprobación urgente que deben ser tramitados por el farmacéutico hospitalario, con especial control de criterios de eficiencia económica. No obstante, su labor va más allá, y se pueden identificar varias vías asistenciales en el abordaje del paciente trasplantado, que se definirán más adelante por ser compartidas con la labor del farmacéutico comunitario.

En general, una creciente evidencia científica respalda los efectos positivos que ejerce una apropiada **atención farmacéutica** sobre la calidad de vida del paciente trasplantado. Los datos disponibles sugieren que los beneficios pueden ser extensibles a todos los pacientes independientemente del tipo de injerto. A modo de ejemplo, diversos estudios han evaluado la influencia de la atención farmacéutica sobre pacientes trasplantados de pulmón (Harrison, 2012), de riñón (Xu, 2018) o de hígado (Asavakarn, 2016), reportando resultados positivos en términos de adherencia al tratamiento inmunosupresor o reducción de eventos adversos asociados a la medicación, entre otros.

Y no sólo se han sugerido beneficios de carácter clínico con la implementación de la atención farmacéutica, sino también ventajas de tipo fármacoeconómico. Una mayor duración de los injertos supone un importante ahorro al sistema sanitario, pues el fracaso del trasplante supone un retrasplante o la vuelta a tratamientos de mayor coste global (respecto a la inmunosupresión de mantenimiento), como la diálisis.

La atención farmacéutica dirigida al paciente trasplantado – cuyo inicio se recomienda lo antes posible en el periodo pre-trasplante – será desarrollada por el farmacéutico hospitalario (en colaboración con el equipo multidisciplinar) durante la estancia del paciente en el centro hospitalario y en el momento del alta, y continuada por el farmacéutico comunitario durante el periodo ambulatorio del paciente. Para maximizar el beneficio clínico derivado del tratamiento inmunosupresor, es quizá especialmente crítico que el farmacéutico hospitalario incida sobre la evaluación de la medicación y la educación sanitaria al paciente en el momento del alta, a partir del cual éste estará mucho menos monitorizado.

En este sentido, un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo, desarrollado en Hospital Universitario Walter Cantídio, en la ciudad de Fortaleza (Brasil), evaluó el efecto del análisis y los consejos sobre la medicación proporcionados por el farmacéutico clínico a los pacientes de la unidad de trasplante de riñón e hígado en el momento del alta hospitalaria. Se realizaron un total de 74 intervenciones, en las cuales se identificaron 59 problemas relacionados con los medicamentos, la mayoría (el 67,8%) relacionados con un riesgo incrementado (aumentos de casi un 90%) de resultados negativos debido a problemas de salud no tratados. La solicitud de prescripción de nuevos fármacos a los profesionales médicos fue la

intervención principal (66,1%). Todas las intervenciones farmacéuticas se clasificaron como apropiadas, y el 86,4% de ellas fue capaz de prevenir resultados negativos asociados a la medicación (Lima, 2016).

Cabe destacar que, a pesar de que España es un país líder en trasplantes a nivel mundial, la figura del farmacéutico hospitalario en el área clínica del trasplante está menos desarrollada que en otros países menos punteros. Así, por ejemplo, EEUU va un paso por delante al haber instaurado recientemente la especialidad de Farmacéutico Hospitalario de Trasplantes, y en Reino Unido, un centro hospitalario que quiera obtener la calificación de hospital que puede realizar trasplantes tiene que contar por ley con un farmacéutico de referencia en esta área.

Por lo que se refiere al **farmacéutico comunitario**, su labor asistencial a los pacientes trasplantados es también un área con mucho potencial. Se debe recordar que las farmacias comunitarias son los establecimientos sanitarios más accesibles y cercanos al ciudadano, por número, por distribución geográfica y por horarios de apertura: en España hay más de 22.000 oficinas de farmacia en las que trabajan más 50.000 farmacéuticos. Esto hace que el farmacéutico comunitario sea uno de los primeros profesionales sanitarios con los que interactúa un paciente, ofreciendo una oportunidad excelente para que desde la farmacia comunitaria se puedan proporcionar diferentes servicios que den respuesta a las necesidades de las personas en relación a los medicamentos y otros aspectos relacionados con la salud.

En su actividad diaria el farmacéutico trabaja para, entre otros objetivos, garantizar el acceso de los pacientes a medicamentos seguros, eficaces y de calidad, optimizar los resultados de dichos medicamentos, proporcionar información para que los usuarios conozcan para qué es el medicamento dispensado y cómo utilizarlo correctamente; además, puede identificar posibles problemas derivados del uso de la medicación, así como signos tempranos o factores de riesgo para determinadas enfermedades, y promover actividades relacionadas con la prevención de enfermedades y la promoción de la salud. Todo ello, contando con la colaboración fundamental de otros profesionales de la salud.

Es precisamente esa colaboración entre el farmacéutico comunitario y el médico de atención primaria la que, unida a una comunicación fluida y bidireccional entre ambos, resulta imprescindible para poder identificar pacientes sometidos a un trasplante previo que estén bajo sospecha de padecer un rechazo del órgano o de sufrir un problema relacionado con la medicación inmunosupresora, y poder impulsar la ruta asistencial que conduzca a la evaluación por el especialista y a las decisiones terapéuticas pertinentes. La explotación de las herramientas de comunicación de los sistemas de receta electrónica y las actuales tecnologías de la información facilitarían esta interacción entre profesionales de la salud.

En base a lo anterior, se pueden destacar varias **líneas de actuación** del farmacéutico comunitario en su labor asistencial al paciente trasplantado, todas las cuales son también compartidas, en su ámbito, por el farmacéutico hospitalario:

I. **Información al paciente** sobre: a) los *medicamentos* – incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su *pauta de administración* – se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida.

II. **Promoción de la adherencia al tratamiento inmunosupresor**, que será muy probablemente de por vida. A pesar de que muchos fármacos utilizados para la inducción de la inmunosupresión y tolerancia al trasplante son de administración (y dispensación) exclusiva en hospital, principalmente por vía intravenosa, muchos de los inmunosupresores de mantenimiento y antimicrobianos profilácticos serán de administración por vía oral y dispensables en farmacia comunitaria (aunque puedan ser de diagnóstico hospitalario).

Los expertos coinciden en que la variabilidad de los efectos por fluctuaciones de niveles plasmáticos, unida a la falta de adherencia al tratamiento (que, precisamente, también genera variabilidad de concentraciones y efectos) son las principales razones por las que se pierden los órganos trasplantados (Duncan, 2018).

Por tanto, con los fármacos empleados en la inmunosupresión asociada al trasplante, es especialmente importante ser estrictos en la toma de la dosis adecuada y en las horas de administración. Al tener muchos de ellos un margen terapéutico muy estrecho (ciclosporina, tacrolimus, everolimus, etc.), el paciente puede exponerse a sufrir eventos adversos si no toma la medicación a tiempo o se salta las dosis, o bien ser más propenso a padecer infecciones o tumores *de novo* si toma el fármaco antes de tiempo o más dosis de la debida. Desde la farmacia, se debe trabajar un modelo co-participativo que persiga que el paciente asuma el compromiso del autocuidado y de un seguimiento farmacoterapéutico adecuado.

En este caso particular, además, suele tratarse de pacientes polimedicados – algunos trabajos apuntan a que la media de medicamentos prescritos al alta hospitalaria suele estar en torno a 9 (Lima, 2016) – por lo que la adherencia gana más peso aún.

Las investigaciones al respecto no hacen sino confirmar la relevancia de la atención farmacéutica sobre la adherencia. Por ejemplo, un estudio prospectivo realizado sobre 74 receptores de trasplante renal evaluó el efecto de una atención farmacéutica intensa, realizada durante un año postrasplante, en la adherencia diaria al tratamiento. De ellos, 39 pacientes del grupo de control recibieron una formación estandarizada sobre medicamentos y trasplantes, mientras que otros 35 recibieron una atención farmacéutica intensificada y un asesoramiento adicional individualizado por farmacéuticos hospitalarios. El uso de un sistema de monitorización de eventos de medicación, de recuento de pastillas, de recuento de períodos sin tratamiento o del cuestionario de Morisky permitió demostrar que la adherencia mejoraba significativamente en este segundo grupo (91%) frente al primero (75%) ($p=0,014$), incluso desde los primeros 30 o 40 días de intervención (Joost, 2014).

III. **Educación sanitaria y recordatorio de medidas higiénico-dietéticas.** Una información sanitaria rigurosa e individualizada, transmitida por vía oral o escrita desde la farmacia

comunitaria sobre las peculiaridades del tratamiento al paciente trasplantado se puede traducir en una participación proactiva de éste en su estado de salud. Las redes sociales y los distintos medios de comunicación emergen como una posible estrategia no del todo explorada para alcanzar el objetivo de concienciar a estos pacientes sobre la importancia de mantener una inmunosupresión farmacológica para evitar el rechazo al injerto.

En esta educación sanitaria se debe hacer hincapié en las medidas útiles para prevenir complicaciones derivadas de la inmunosupresión, a fin de minimizar los factores de riesgo que puedan facilitar el desarrollo de infecciones microbianas o la aparición de tumores. Por ejemplo, se aconsejará llevar una vida saludable y físicamente activa (previniendo el sedentarismo y la obesidad), dieta variada y equilibrada, evitar el tabaco u otras sustancias tóxicas (alcohol, drogas...) y la exposición solar excesiva o sin protección, etc.

Por el gran potencial de interacciones farmacocinéticas que presentan mucho de los fármacos mencionados en este informe, y que se detallará más adelante, es especialmente importante recordar al paciente que debe evitar la automedicación, incluso con plantas medicinales u otros medicamentos no sujetos a prescripción médica.

IV. Optimización de la terapia farmacológica. El farmacéutico, a través de la prestación de diferentes servicios profesionales asistenciales contribuirá a maximizar los beneficios de la farmacoterapia postrasplante, pudiendo identificar a través de un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** posibles problemas relacionados con los medicamentos, tales como interacciones, reacciones adversas, duplicidades, problemas de adherencia, etc. Hay que recordar que el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no sólo la medicación indicada para el trasplante, sino también medicación para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En el momento de la **dispensación** de la medicación inmunosupresora, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso de la misma sea efectivo y seguro. Para ello, es conveniente averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial como puede ser el embarazo o lactancia. Si es la primera vez que esa persona va a utilizar dicho medicamento la labor del farmacéutico será asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso.

Si no fuera la primera vez que esa persona utiliza el medicamento (dispensación de continuación), el farmacéutico evaluará si dicho medicamento está siendo efectivo y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración del tratamiento, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema con el tratamiento que pudiera hacer sospechar de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Por tanto, como profesional experto en el medicamento, el farmacéutico puede y debe ser capaz de **identificar posibles reacciones adversas** que, con relativa frecuencia, derivan del uso de fármacos inmunosupresores. Mediante una actitud vigilante, deberá notificar, en su caso, las reacciones adversas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Además, la detección precoz desde la oficina de farmacia de los signos y síntomas que acompañan a un posible rechazo al injerto y a las potenciales complicaciones derivadas de la inmunosupresión (infecciones, tumores, osteoporosis, etc.), pueden contribuir a activar la ruta asistencial que asegure el diagnóstico y tratamiento temprano del paciente.

A modo de resumen de lo descrito en secciones previas, la siguiente tabla (Tabla 1) refleja las reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso de los fármacos inmunosupresores más comunes.

TABLA 1. PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS Y COMPLICACIONES DERIVADAS DEL USO DE INMUNOSUPRESORES					
Fármaco	Toxicidad cardiovascular	Desarrollo de tumores	Infecciones	Supresión de médula ósea	Otras
Glucocorticoides	Hipertensión ++ Dislipemia + Diabetes mellitus ++				Aumento de peso, atrofia muscular, osteoporosis, hipertensión, retención hidrosalina, inhibición del crecimiento, rasgos cushingoides, alteraciones del sueño, defectos de la coagulación
Azatioprina		+		+	Hepatotoxicidad
Ácido micofenólico (y derivados)	Dislipemia + Diabetes mellitus +		Por virus VEB – Por virus BK +	+	Síntomas gastrointestinales
Ciclosporina	Hipertensión ++ Dislipemia +++ Diabetes mellitus +	+		+	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperplasia gingival
Tacrolimus	Hipertensión + Dislipemia ++ Diabetes mellitus ++	+	Por virus BK +	+	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperplasia gingival
Inhibidores de m-TOR (everolimus, sirolimus)	Dislipemia +++ Diabetes mellitus +		Por virus CMV –	+	Alteraciones de la coagulación, síndrome gripal
Ig antitimocítica		+	Por virus CMV + Por virus VEB +	++	Síndrome de liberación de citoquinas
Alemtuzumab		–	Por virus VEB +	+	Síndrome de liberación de citoquinas leve, inducción de enfermedad autoinmune
Rituximab		–	Por virus VEB –	+	Reacciones derivadas de la perfusión
Basiliximab		–	Por virus VEB +	+	Reacciones de hipersensibilidad
Belatacept	Hipertensión ++ Dislipemia ++ Diabetes mellitus +	+		+	
Bortezomib		–		+	Neurotoxicidad
Eculizumab				+	

Tabla 1. El signo + indica que el riesgo para esa reacción adversa en concreto está incrementado, mientras que el signo – alude a un teórico menor riesgo de la misma. Si una casilla está en blanco quiere indicar que no se ha descrito ni aumento ni disminución del riesgo. A pesar de lo anterior, se deben hacer unas **consideraciones generales**: a) el riesgo infecciones por CMV está aumentado con todos los fármacos inmunosupresores, pero se cree que los inhibidores de m-TOR lo atenúan y que la Ig antitimocítica lo aumenta en mayor grado; b) la infección por VEB aumenta el riesgo de trastorno linfoproliferativo postrasplante, que también se ve incrementado por terapia de inducción o de rechazo con anticuerpos poli- y monoclonales; c) el riesgo de una infección por el virus BK depende del grado global de inmunosupresión, pero el ácido micofenólico y tacrolimus parecen aumentar el riesgo.

Por otro lado, en los pacientes trasplantados – normalmente polimedicados – crece en importancia la **identificación y prevención de interacciones farmacológicas** en que pueden participar los medicamentos inmunosupresores, motivado por su margen terapéutico estrecho y sus comportamientos farmacocinéticos variables (que justifica la necesidad de monitorización de los niveles plasmáticos de muchos de ellos). La compleja condición médica que representa el trasplante hará necesario en muchos casos evitar el uso concomitante de fármacos que puedan interactuar con los inmunosupresores.

Se definen a continuación una serie de conceptos básicos que el farmacéutico debe conocer para el manejo de posibles interacciones en un paciente trasplantado.

- Los **inhibidores de la calcineurina (IC)** pueden sufrir diversas interacciones de tipo farmacocinético y farmacodinámico. Puesto que se metabolizan mayoritariamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 hepático y son sustratos del transportador glicoproteína-P, fármacos que inhiban o induzcan la actividad de tales proteínas, o incluso que sean sustratos de las mismas,¹⁴ afectarán a los niveles y/o biodisponibilidad de ciclosporina y tacrolimus. Mientras que algunos inhibidores potentes y de acción rápida, como el voriconazol, requieren un ajuste preventivo de la dosis del inhibidor de la calcineurina, otros agentes menos potentes, como fluconazol a dosis bajas, pueden administrarse concomitantemente si se monitorizan estrechamente los niveles del IC.

Las interacciones farmacodinámicas pueden suponer un aumento de la nefrotoxicidad cuando se administran concomitantemente con otros fármacos nefrotóxicos como los antibióticos aminoglucósidos (estreptomina, amikacina, neomicina, etc.), la anfotericina B y los agentes antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y relacionados). Los inhibidores de la calcineurina – en especial la ciclosporina – también pueden bloquear el metabolismo de otros agentes, como los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas), lo que aumenta el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis cuando se usa con ciclosporina.

- Los **inhibidores de m-TOR** (sirolimus y everolimus) también se metabolizan por la vía del citocromo P450 hepático (mediante el CYP3A4) y son sustratos de la glicoproteína-P, de manera que tienen un perfil de interacciones farmacológicas similares a tacrolimus y ciclosporina (Tabla 2). Cabe destacar, además, que la ciclosporina inhibe el metabolismo de sirolimus, y que este último también puede asociarse a un mayor riesgo de nefrotoxicidad, debiendo evitarse su uso concomitante con otros fármacos nefrotóxicos.

¹⁴ Los fármacos que sean inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 reducen el metabolismo y generan aumentos de los niveles plasmáticos de los fármacos inmunosupresores, de manera que incrementan el riesgo de padecer reacciones adversas derivadas de los mismos. Por el contrario, los inductores de esas isoenzimas van a conducir a un mayor metabolismo de los inmunosupresores, reduciendo sus niveles plasmáticos con riesgo de pérdida de eficacia terapéutica y de rechazo del injerto. Además, otros fármacos que también sean sustratos metabólicos mayoritarios de las mismas isoenzimas hepáticas pueden competir con los inmunosupresores y podrían desplazarlos, aumentando sus niveles plasmáticos normales en hasta un 20%.

TABLA 2. POSIBLES INTERACCIONES QUE IMPLICAN A ALGUNOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES (INHIBIDORES DE CALCINEURINA e INHIBIDORES DE m-TOR)					
Inhibidores enzimáticos del citocromo P-450 (CYP3A4) – Riesgo de aumento de niveles plasmáticos					
Antibióticos	Antifúngicos	Inhibidores de la proteasa	Bloqueantes de canales de Ca ²⁺	ISRS	Otros
Eritromicina Claritromicina Norfloxacino Metronidazol	Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol	Ritonavir Saquinavir Indinavir Nelfinavir	Diltiazem Verapamilo Nicardipino	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Amiodarona Cannabinoides Cimetidina Ciprofloxacino Fluvoxamina Ácido valproico Zumo de pomelo
Inductores enzimáticos del citocromo P-450 (CYP3A4) – Riesgo de disminución de niveles plasmáticos					
Fármacos antiépilépticos	Fármacos antituberculosos		Otros		
Carbamazepina Fenitoína Etosuximida Fenobarbital	Rifampicina Isoniazida		Dexametasona Griseofulvina Hipérico Orlistat		
Sustratos metabólicos del citocromo P-450 (CYP3A4) – Riesgo de aumento de niveles plasmáticos					
Amiodarona, estatinas, dapsona, amlodipino y felodipino, clonazepam, sertralina, venlafaxina, warfarina, benzodiazepinas, omeprazol					
Riesgo incrementado de toxicidad renal					
Aminoglucósidos, anfotericina B, aciclovir, ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina, AINEs, inhibidores de la COX-2 (etoricoxib y relacionados), iECAS (captopril y relacionados), diuréticos del asa (furosemida)					

- Los **corticosteroides** se metabolizan por el sistema microsomal hepático, por lo que algunos de los fármacos indicados en la anterior tabla también pueden modificar los niveles plasmáticos de prednisolona o metilprednisolona, en cuyo caso podría ser necesario un ajuste posológico.

- Las interacciones más relevantes que afectan al **ácido micofenólico** (AMF) se relacionan con cambios en la absorción gastrointestinal. Por el riesgo de una menor absorción y menores niveles plasmáticos, los derivados del AMF no se deben administrar junto con antiácidos derivados de aluminio o de magnesio o resinas de intercambio iónico, como colestiramina. Se suele recomendar evitar su administración por periodos de ≥ 2 horas antes y de ≥ 1 hora después de la administración de derivados de AMF.

- La **azatioprina** no se metaboliza por el citocromo P-450, pero puede sufrir una interacción importante con alopurinol y derivados, los cuales pueden inhibir la enzima responsable de su metabolismo (xantina oxidasa), con riesgo de incremento de sus niveles plasmáticos y una mielosupresión excesiva. Para evitar tal efecto, se ha descrito la necesidad de reducir las dosis de azatioprina hasta en un 75% o de sustituir este fármaco por derivados de AMF.

No obstante, por la complejidad de estas informaciones y los posibles cambios motivados por la nueva evidencia científica, el farmacéutico puede recurrir a **bases de datos especializadas** para valorar y comprender más en profundidad el riesgo de interacciones. La base de datos **Bot PLUS** es una de las mejores opciones para obtener información detallada sobre interacciones farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- **Anderson CC, Bretscher P, Corthay A, Dembic Z, Havele C, Nagy ZA, et al.** Immunological Tolerance. Part I of a Report of a Workshop on Foundational Concepts of Immune Regulation. *Scand J Immunol.* 2017; 85(2): 84-94. DOI: 10.1111/sji.12500.
- **Asavakarn S, Sirivatanauksorn Y, Promraj R, Ruenrom A, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, et al.** Systematic Pharmaceutical Educational Approach to Enhance Drug Adherence in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2016; 48(4): 1202-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.100.
- **Ayala García MA, Ramírez Barba EJ, Hernández Centeno JR.** Inmunología de los trasplantes. En Tratado de Cirugía General. 2ª Edición. 2008; 1281-91.
- **Barbarroja Escudero J, Álvarez-Mon Soto M.** Trasplante de órganos sólidos. Mecanismos de rechazo y tratamiento inmunosupresor del trasplante. En: Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: BGA Asesores; 2011. p. 321-336.
- **Benazzo A, Schwarz S, Muckenhuber M, Schweiger T, Muraközy G, Moser B, et al.** Alemtuzumab induction combined with reduced maintenance immunosuppression is associated with improved outcomes after lung transplantation: A single centre experience. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0210443. DOI: 10.1371/journal.pone.0210443.
- **Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D,** Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 355(19): 1967-77.
- **Bretscher PA.** The activation and inactivation of mature CD4 T cells: a case for peripheral self-nonsel discrimination. *Scand J Immunol.* 2014; 79(6): 348-60. DOI: 10.1111/sji.12173.
- **Burnet FM, Fenner F.** The Production of Antibodies. New York: McMillan and Co., 1949.
- **Castedal M, Skoglund C, Axelson C, Bennet W.** Steroid-free immunosuppression with low-dose tacrolimus is safe and significantly reduces the incidence of new-onset diabetes mellitus following liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(6): 741-47. DOI: 10.1080/00365521.2018.1463390.
- **Chapman JR, Webster AC, Wong G.** Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7). pii: a015677. DOI: 10.1101/cshperspect.a015677.
- **Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS.** Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7(4): 358-66. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.10.003.
- **Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS.** Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3: 150-58.
- **Cozzi E, Colpo A, De Silvestro G.** The mechanisms of rejection in solid organ transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 2017; 56(4): 498-505. DOI: 10.1016/j.transci.2017.07.005.
- **Crespo Iniesta JL, Fernández Mora L, Sánchez Godoy L.** Las enfermedades autoinmunes y el laboratorio. 2013. 1ª edición. Publicaciones Vértice, S.L. ISBN: 9788492791507.
- **Cuervas-Mons Martínez V.** Tumores de novo en el paciente trasplantado. En: Vicente E, Loinaz C, Quijano Y, Moreno González E (eds.). El trasplante hepático en el comienzo del milenio. *Editorial Atheneu Hispánica.* 2006, 801-8.
- **Dávila FA, Luna RD, Pardo Rey DA.** Análisis de supervivencia del injerto post-trasplante renal. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2015; 2(2): 96-101.
- **du Pré MF, Samsom JN.** Adaptive T-cell responses regulating oral tolerance to protein antigen. *Allergy.* 2011; 66(4): 478-90. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02519.x.
- **Duncan S, Annunziato RA, Dunphy C, LaPointe Rudow D, Shneider BL, Shemesh E.** A systematic review of immunosuppressant adherence interventions in transplant recipients: Decoding the streetlight effect. *Pediatr Transplant.* 2018; 22(1). DOI: 10.1111/ptr.13086
- **Early C, Stuckey L, Tischer S.** Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanisms and available treatment options. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4): 1425-40. DOI: 10.1007/s00198-015-3367-8.
- **Erdogan I, Varan B, Sezgin A, Pirat A, Zeyneloglu P.** Rituximab Therapy for Rejection in Pediatric Heart Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2018; 16(2): 199-203. DOI: 10.6002/ect.2015.0370.
- **Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ.** Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD007606. DOI: 10.1002/14651858.CD007606.pub4.
- **Fine RN.** Growth following solid organ transplantation in childhood. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69 Suppl 1: 3-7.

- **Gibbons Johnson RM, Dong H.** Functional Expression of Programmed Death-Ligand 1 (B7-H1) by Immune Cells and Tumor Cells. *Front Immunol.* 2017; 8: 961. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00961.
- **Gogna S, John S.** Cancer, Posttransplantation. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2018; disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537256/> (acceso a 25 de febrero de 2019).
- **González-Molina M, Ruiz-Esteban P, Caballero A, Burgos D, Cabello M, Leon M, et al.** Immune response and histology of humoral rejection in kidney transplantation. *Nefrologia.* 2016; 36(4): 354-67. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.03.023.
- **Grenda R, Durlík M.** Eculizumab in Renal Transplantation: A 2017 Update. *Ann Transplant.* 2017; 22: 550-54.
- **Hamilton DN, Reid WA.** Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 289-94.
- **Harirchian MH, Ghaffarpour M, Tabaeizadeh M, Siroos B.** Immunosuppressive drugs, an emerging cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: case series. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24: 191-5.
- **Harrison JJ, Wang J, Cervenko J, Jackson L, Munyal D, Hamandi B, et al.** Pilot study of a pharmaceutical care intervention in an outpatient lung transplant clinic. *Clin Transplant.* 2012; 26(2): E149-57. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01623.x.
- **Heeger PS, Dinavahi R.** Transplant immunology for non-immunologist. *Mt Sinai J Med.* 2012; 79(3): 376-87. DOI: 10.1002/msj.21314.
- **Heim C, Gocht A, Weyand M, Ensminger S.** New Targets for the Prevention of Chronic Rejection after Thoracic Organ Transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66(1): 20-30. DOI: 10.1055/s-0037-1615290.
- **Holt CD.** Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2017; 35(3): 365-80. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.04.001.
- **Jasiak NM, Park JM.** Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. *Crit Care Nurs Q.* 2016; 39(3): 227-40. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000117.
- **Joost R, Dörje F, Schwitulla J, Eckardt KU, Hugo C.** Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(8): 1597-607. DOI: 10.1093/ndt/gfu207.
- **Lima LF, Martins BC, Oliveira FR, Cavalcante RM, Magalhães VP, Firmino PY, et al.** Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14(3): 359-65. DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3481.
- **Lin K, Chen S, Chen G.** Role of Memory T Cells and Perspectives for Intervention in Organ Transplantation. *Front Immunol.* 2015; 6: 473. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00473.
- **Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López LA, Varela-Pérez V.** Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. *Rev Mex Traspl.* 2016; 5(3): 113-19.
- **Mathis AS, Eqlöf G, Ghin HL.** Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation. *World J Transplant* 2014; 24: 57-80.
- **McKeage K, McCormack PL.** Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs* 2010; 24:55-76.
- **Mitchison NA.** Passive transfer of transplant immunity. *Nature* 1953; 171: 267-68.
- **Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y.** New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs.* 2014; 74(14): 1605-34. DOI: 10.1007/s40265-014-0277-6.
- **Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA.** HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(9): 558-70. DOI: 10.1038/s41581-018-0039-x.
- **Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF.** Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0160421. DOI: 10.1371/journal.pone.0160421.
- **Ösmüller C, Messner F, Margreiter C, Öllinger R, Maglione M, Oberhuber R, et al.** Good Results with Individually Adapted Long-Term Immunosuppression Following Alemtuzumab Versus ATG Induction Therapy in Combined Kidney-Pancreas Transplantation: A Single-Center Report. *Ann Transplant.* 2019; 24: 52-56. DOI: 10.12659/AOT.911712.
- **Pagalilauan GL, Limaye AP.** Infections in transplant patients. *Med Clin North Am.* 2013; 97(4): 581-600, DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.002.

- **Passos GA, Speck-Hernandez CA, Assis AF, Mendes-da-Cruz DA.** Update on Aire and thymic negative selection. *Immunology*. 2018; 153(1): 10-20. DOI: 10.1111/imm.12831.
- **Pérez-Sáez MJ, Canal C, Cofan F, Errasti P, Jimeno L, López-Oliva M, et al.** Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo. *Nefrología Sup Ext*. 2018; 9(1): 24-36.
- **Petersdorf EW.** Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev*. 2013; 27(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.blre.2012.10.001.
- **Pouché L, Stojanova J, Marquet P, Picard N.** New challenges and promises in solid organ transplantation pharmacogenetics: the genetic variability of proteins involved in the pharmacodynamics of immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(3): 277-96. DOI: 10.2217/pgs.15.169
- **Requiao-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Marcelo-Gomes G, Rangel EB.** Bortezomib in Kidney Transplant: Current Use and Perspectives. *Curr Drug Metab*. 2017; 18 (12): 1136-46. DOI: 10.2174/1389200218666171121100716.
- **Reske A, Reske A, Metz M.** Complications of immunosuppressive agents therapy in transplant patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015; 81(11): 1244-61.
- **Ronchetti S, Ricci E, Petrillo MG, Cari L, Migliorati G, Nocentini G, et al.** Glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor-related protein: a key marker of functional regulatory T cells. *J Immunol Res*. 2015; 2015: 171520. DOI:10.1155/2015/171520.
- **Shin HS, Grgic I, Chandraker A.** Novel Targets of Immunosuppression in Transplantation. *Clin Lab Med*. 2019; 39(1): 157-69. DOI: 10.1016/j.cll.2018.10.008.
- **Shrestha BM.** Two Decades of Tacrolimus in Renal Transplant: Basic Science and Clinical Evidences. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(1): 1-9. DOI: 10.6002/ect.2016.0157.
- **Siddiqui Z, Tedesco-Silva H, Riella LV.** Belatacept in kidney transplantation - past and future perspectives. *J Bras Nefrol*. 2017; 39(2): 205-12. DOI: 10.5935/0101-2800.20170035.
- **Sood P, Hariharan S.** Anti-CD20 Blocker Rituximab in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2018; 102(1): 44-58. DOI: 10.1097/TP.0000000000001849.
- **Stolp J, Zaitso M, Wood KJ.** Immune Tolerance and Rejection in Organ Transplantation. *Methods Mol Biol*. 2019; 1899: 159-80. DOI: 10.1007/978-1-4939-8938-6_12.
- **Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al.** Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 1169-77.
- **Valdivieso López A,** Sección de Trasplante de Órganos. Guía de Trasplante de Órganos Abdominales. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Arán Ediciones, 2016. ISBN: 978-84-16585-24-3.
- **Van der Zwan M, Baan CC, van Gelder T, Hesselink DA.** Review of the Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alemtuzumab and Its Use in Kidney Transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(2): 191-207. DOI: 10.1007/s40262-017-0573-x.
- **Van Gelder T, Hesselink DA.** Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015; 28(5):508-15. DOI: 10.1111/tri.12554.
- **Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ.** Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013; 71(6): 281-9.
- **Ventura-Aguiar P, Campistol JM, Diekmann F.** Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(3): 303-19. DOI: 10.1517/14740338.2016.1132698.
- **Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gait E, et al.** Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2016; 374(4): 333-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1506027.
- **Waldmann H.** Mechanisms of immunological tolerance. *Clin Biochem*. 2016; 49(4-5): 324-8. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.05.019.
- **Webster AC, Ruster LP, McGee R, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, et al.** Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20: CD003897. DOI: 10.1002/14651858.CD003897.
- **Xu XF, Feng YT, Tian YF, Wang HY.** Pharmaceutical Care in Kidney Transplant Recipients: Behavioral and Physiologic Outcomes at 12 Months. *Transplant Proc*. 2018; 50(8): 2451-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.049.

