

Nuevos inmunosupresores: anticuerpos monoclonales en el trasplante hepático

BLANCA VERDURA Y XAVIER XIOL

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Uno de los principales problemas de los trasplantes de órgano sólido es la aparición de rechazo, que puede desencadenar la pérdida del injerto. El trasplante hepático es una terapia totalmente consolidada, gracias al desarrollo de fármacos con alta potencia inmunosupresora, capaces de prevenir el rechazo. La aparición de la ciclosporina en 1978 y del tacrolimus en 1989 ha sido fundamental para obtener buenas supervivencias postrasplante hepático, que, en la actualidad, alcanzan el 90% al año y el 75% a los 5 años. Existen 2 componentes principales en los regímenes inmunosupresores: la terapia de inducción y la de mantenimiento. El tratamiento de inducción es el que se administra inicialmente, en los primeros días o semanas postrasplante. Su importancia radica en que, en este momento, el riesgo de rechazo es mayor y también el de presentar infecciones o efectos secundarios de los fármacos. Los anticuerpos monoclonales pertenecen a este grupo de inmunosupresores. El tratamiento de mantenimiento es el que se administra a largo plazo. La gran mayoría de grupos de trasplante hepático utiliza pautas de inmunosupresión basadas en la utilización de ciclosporina o tacrolimus tanto en la inducción como en el mantenimiento, asociados a otros fármacos, especialmente en los primeros meses postrasplante.

Bases inmunológicas del rechazo agudo del injerto

El rechazo agudo del injerto es un proceso mediado, principalmente, por linfocitos T CD4+ (auxiliares) y CD8+ (citotóxicos), que se inicia con el reconocimiento de antígenos extraños del donante, expresados en la superficie de las células del hígado trasplantado. Los antígenos extraños son presentados a los linfocitos por las células presentadoras de antígenos. El receptor de linfocitos T es una unidad de reconocimiento de antígenos que se asocia a moléculas accesorias como CD3, CD4 o CD8. Cuando el receptor de los linfocitos T reconoce estos antígenos extraños en la superficie de las células presentadoras de antígeno, provoca lo que se conoce como *señal 1* de la activación de las células T, a través de la calcineurina, por un mecanismo dependiente de calcio. La *señal 2* o coestimulación, que es independiente del calcio, resulta de la unión del receptor CD28 del linfocito T con su ligando de las células presentadoras de antígeno (y otras uniones ligando-receptor que se han descrito recientemente). Las señales 1 y 2 dan lugar a la activación del linfocito T e inician una cascada de sucesos intracelulares dirigidos a activar varios promotores génicos, principalmente los que permiten aumentar la transcripción del gen de la interleucina-2 (IL-2) y, por tanto, su secreción.

La *señal 3* de la activación celular resulta de la unión de la IL-2 con su receptor. A pesar de que hay otras citocinas relacio-

Puntos clave

● La interleucina-2 (IL-2) es una citocina fundamental en el desarrollo de rechazo agudo. La unión de la IL-2 a su receptor provoca una cascada de procesos intracelulares que desembocan en la proliferación de los linfocitos T causantes del rechazo agudo.

● Basiliximab y daclizumab son anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-2 (IL-2R) de los linfocitos activados. Su mecanismo de acción es impedir la unión de la IL-2 con su receptor y, por tanto, evitar la proliferación de linfocitos T.

● Basiliximab y daclizumab se utilizan como inmunosupresores de inducción, es decir, en el período postrasplante inmediato. Asociados a ciclosporina o tacrolimus, disminuyen la incidencia de rechazo

● Basiliximab y daclizumab comportan muy pocos efectos secundarios: no son nefrotóxicos ni afectan a la médula ósea y su uso no comporta un aumento de infecciones ni de neoplasias a corto plazo. Su mayor inconveniente es su alto precio.

● Su uso permite retrasar la introducción de ciclosporina o tacrolimus cuando existe insuficiencia renal o no utilizar corticoides, sin aumentar el riesgo de rechazo.

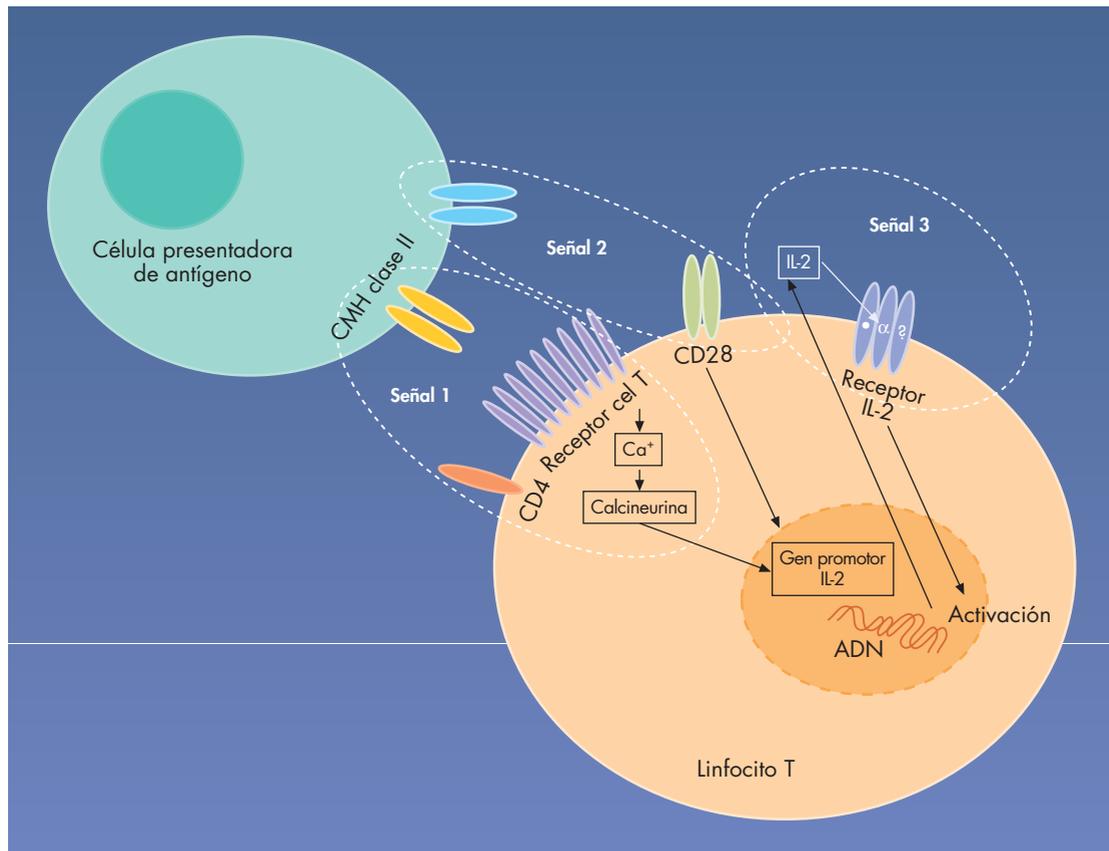


Figura 1. Esquema del mecanismo del rechazo agudo. CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; IL: interleucina.

nadas con el proceso, la IL-2 es la principal involucrada en la respuesta inmune en el trasplante, puesto que un paso esencial en el desarrollo del episodio de rechazo es la unión de la IL-2 con su receptor presente en los linfocitos T activados. Esta unión desencadena la proliferación de los linfocitos T y la producción de otros factores de crecimiento y citocinas que estimulan la actividad citotóxica de los linfocitos CD8+, de los linfocitos NK y el crecimiento de los linfocitos B, que darán lugar a la destrucción de las células con antígenos extraños y que, clínicamente, se manifiesta como rechazo agudo del injerto (fig. 1).

Los fármacos inmunosupresores pueden clasificarse según su lugar de actuación en el mecanismo del rechazo. Así, los anti-calcineurínicos ciclosporina y tacrolimus inhiben la señal 1. Fármacos como la rapamicina (sirolimus) o everolimus actúan

inhibiendo la señal 3 de transducción desencadenada por la unión de IL-2 con su receptor. El micofenolato actúa inhibiendo el metabolismo de las purinas y la síntesis del ADN. Los anticuerpos antirreceptor de IL-2 actúan inhibiendo la proliferación de linfocitos T al bloquear el receptor de IL-2 (señal 3)¹ (tabla 1).

Mecanismo de acción de los anticuerpos antirreceptor

El receptor de IL-2 en los linfocitos T en reposo está compuesto por 2 cadenas polipeptídicas IL-2Rbeta y IL-2Rgamma. Después de la activación de los linfocitos T, se expresa una tercera cadena polipeptídica IL-2Ralfa, que también se conoce como CD25. La IL-2 se une a este receptor tripeptídico con alta afinidad y estimula la proliferación de los linfo-

Tabla 1. Principales efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores

| | Mielosupresión | Hiperlipidemia | Hipertensión | Neurotoxicidad | Osteoporosis | Diabetes post-THO | Nefrotoxicidad |
|------------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------------|----------------|
| Azatioprina | +++ | | | | | | |
| MMF | ++ | | | | | | |
| Sirolimus | ++ | +++ | | | | | |
| Corticoides | | + | + | | ++ | ++ | |
| Ciclosporina | | + | ++ | ++ | + | + | +++ |
| Tacrolimus | | + | ++ | ++ | + | ++ | +++ |
| Anticuerpos anti-IL-2R | | | | | | | |

IL: interleucina; MMF: micofenolato; THO: trasplante hepático ortotópico.

citosis T. Tanto la proliferación de linfocitos T como la producción de linfocitos T citotóxicos depende de esta unión de la IL-2 al receptor de IL-2.

Los anticuerpos monoclonales antirreceptor actúan contra la subunidad alfa del receptor de IL-2 o CD25 y, por ello, inicialmente se denominaban anti-CD25. El mecanismo de acción consiste en impedir la unión de IL-2 al receptor de IL-2 en los linfocitos T y, por consiguiente, bloquear su activación. Las células T que no expresan IL-2Ralfa no se ven afectadas².

Anticuerpos antirreceptor: basiliximab y daclizumab

Los anticuerpos monoclonales se utilizan como terapia de inducción. Se administran inmediatamente después del trasplante con el objetivo de disminuir la incidencia de rechazo en las primeras semanas postrasplante. Actualmente, se comercializan 2 fármacos: basiliximab y daclizumab, que deben asociarse a otros inmunosupresores, ya que solos no son suficientemente eficaces.

El basiliximab se ha creado utilizando técnicas de hibridación, y consta de 2 regiones, una variable de origen murino y una constante que es una inmunoglobulina G humana. Es, por lo tanto, un anticuerpo quimérico que contiene menos del 10% de secuencias murinas y tiene una vida media de, aproximadamente, 6,5 días. Se administra, habitualmente, en dosis de 20 mg i.v. el día del trasplante (dentro de las primeras 8 h posreperfusión) seguido de una segunda dosis a los 4 días^{3,4}. Esta pauta de administración de basiliximab consigue una supresión efectiva de CD25 durante 30-45 días.

El daclizumab es un anticuerpo humanizado que contiene una proporción mayor de secuencias humanas, que lo hacen, al menos teóricamente, menos inmunogénico y tiene una vida media de unos 11 días^{3,5}. Estudios de seguridad y eficacia del daclizumab mostraron que una dosis de 1 mg/kg dentro de las primeras 24 h postrasplante hepático, seguida de nuevas dosis de 1 mg/kg las semanas 2, 4, 6 y 8, producía un bloqueo efectivo del IL-2Ralfa durante unas 10 semanas postrasplante hepático, aproximadamente^{3,6,7}. De todas formas, no se ha demostrado que la administración de 5 dosis de daclizumab a intervalos de 2 semanas sea la más beneficiosa, ya que, por un lado, aumenta los costes del tratamiento y, por otro, el mayor riesgo de rechazo agudo se da las primeras 4 semanas del trasplante³. Así pues, algunos centros han cambiado, con éxito, el protocolo de administración de daclizumab y utilizan pautas de 2 o 3 dosis^{8,9} (tabla 2).

Tabla 2. Pautas de administración de anticuerpos anti-IL-2R

| | |
|--|----------------------------|
| Basiliximab | |
| 20 mg i.v. | Días 0 y 4 |
| Daclizumab | |
| 1 mg/kg i.v. | Día 0; semanas 2, 4, 6 y 8 |
| 2 mg/kg i.v. | Días 0 y 5 |
| 2 mg/kg i.v. + 2 mg/kg i.v. + 1 mg/kg i.v. | Días 1, 3 y 8 |

Eficacia

Los primeros estudios con anticuerpos anti-IL-2R se realizaron en pacientes receptores de trasplante renal y ya se han publicado 2 metaanálisis. En el primero, se analizan 8 estudios aleatorizados comparando el uso de anticuerpos anti-IL-2R contra placebo en pacientes que recibían una pauta de inmunosupresión con ciclosporina. El segundo incluye 117 artículos de 38 estudios, con unos 5.000 pacientes estudiados. Ambos demuestran una reducción significativa de la incidencia de rechazo agudo en los pacientes tratados con anticuerpos anti-IL-2R respecto a placebo, sin aumentar la incidencia de infecciones ni de neoplasias *de novo*^{10,11}.

Los primeros estudios en trasplante hepático se publicaron en el año 2002. Utilizaban daclizumab o basiliximab junto con las pautas de inmunosupresión habituales con ciclosporina y corticoides^{12,13}, o ciclosporina, corticoides y azatioprina¹⁴. Concluyeron también que al añadir anticuerpos antirreceptor de la IL-2 al tratamiento reducían la incidencia de rechazo sin aumentar los efectos adversos de la inmunosupresión. Posteriormente, algunos estudios en trasplante hepático han utilizado los anticuerpos anti-IL-2R como inducción, con la idea de disminuir la dosis de otros inmunosupresores (corticoides, tacrolimus) o de retrasar la introducción de anticalcineurínicos con el fin de disminuir sus efectos secundarios renales. Tanto basiliximab como daclizumab permiten, en caso de insuficiencia renal, retrasar la introducción de ciclosporina o tacrolimus sin aumentar la incidencia de rechazo, y comportan una mejoría evidente de la función renal¹⁵⁻¹⁷. Recientemente, nuestro grupo ha confirmado que la utilización de basiliximab permite la eliminación completa de corticoides. En un estudio controlado y multicéntrico, los pacientes que recibieron ciclosporina y basiliximab no tuvieron un aumento de episodios de rechazo y presentaron significativamente menos complicaciones metabólicas e infecciosas que los que recibieron ciclosporina, basiliximab y corticoides¹⁸. No hay estudios controlados que comparen basiliximab con daclizumab. Los datos publicados hasta el momento sugieren que hay pocas diferencias entre ambos fármacos y es poco probable que se realice un estudio comparativo⁸.

Efectos secundarios

Tanto basiliximab como daclizumab son muy poco inmunogénicos. Se ha descrito la presencia de anticuerpos contra las regiones variables del basiliximab en el 0,4% de 246 trasplantados renales^{4,19} y se han observado, excepcionalmente, episodios de anafilaxia tras la exposición inicial o la reexposición al daclizumab.

La tasa de infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) es similar entre los pacientes que reciben basiliximab o daclizumab y placebo, incluidas las infecciones por citomegalovirus. Tampoco se han observado diferencias en el número de neoplasias *de novo* postrasplante al año del tratamiento^{4,20}. Su principal ventaja es que no afectan a la función renal ni a la médula ósea y, por tanto, pueden utilizarse en caso de insuficiencia renal y de anemia, leucopenia o plaquetopenia. En general, ambos fármacos son bien tolerados y no existe evidencia de que comporten toxicidad significativa (tabla 1).

Pros y contras

De acuerdo con los estudios publicados hasta hoy, basiliximab y daclizumab son capaces de provocar una inmunosupresión inicial efectiva con pocos efectos secundarios. Al no presentar nefrotoxicidad, su principal papel lo desempeñarían en los pacientes con valores altos de creatinina o con riesgo de presentar insuficiencia renal.

Su principal desventaja es el precio. Tanto basiliximab como el dacluzimab son caros. De todas formas, estudios económicos iniciales, realizados con basiliximab en receptores de trasplante renal, demostraron un coste mayor para los pacientes que habían recibido placebo o pautas de inmunosupresión sin anticuerpos antirreceptor, debido a un aumento en el número de ingresos y de tratamientos de rechazo^{8,21,22}.

El segundo inconveniente es que no se conoce su influencia en la recidiva del virus de la hepatitis C. Se ha descrito una mala evolución de la recidiva del virus de la hepatitis C en pacientes tratados con daclizumab y micofenolato²³, pero no se ha confirmado en estudios posteriores²⁴. Tampoco se conoce si los anticuerpos anti-IL-2R pueden tener alguna influencia en el desarrollo de neoplasias *de novo* a largo plazo.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis

- Fung J, Nelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation. *Beyond calcineurin inhibitors*. *Liver Transpl*. 2005;11: 267-80.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Saunders WB; 1997.
- Moser MAJ. Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. *Drugs*. 2002;72:995-1011.
- Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs*. 1999;57:207-13.
- Wiseman LR, Faulds D. Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs*. 1999;58:1029-42.
- Kovarik JM, Nashan B, Neuhaus P. A population pharmacokinetic screen to identify demographic-clinical covariates of basiliximab in liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:201-9.
- Vicenti F, Lantz M, Birnbaum J. A phase I trial of humanized anti-interleukin-2 receptor antibody in renal transplantation. *Transplantation*. 1997;63:33-8.
- Van Gelder T, Warle M, Meulen RG. Anti-interleukin-2 receptor antibodies in transplantation. What is the basis for choice? *Drugs*. 2004; 64: 1737-41.
- Washburn WK, Teperman LW, Heffron TG, Douglas DD, Gay S, Katz E, et al. A novel three-dose regimen of daclizumab in liver transplant recipients with hepatitis C: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Liver Transpl*. 2006;12: 585-91.
- Adu D, Cockwell P, J Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003;326:789-93.
- Webster AG, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004;77:166-17.
- Niemeyer G, Koch M, Light S, Kuse ER, Nashan B. Long-term safety, tolerability and efficacy of daclizumab (zenapax) in two-dose regimen in liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002;2:454-60.
- Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-control trial. *Liver Transpl*. 2002;8:132-42.
- Calmus Y, Scheele JR, González-Pinto I, Jaurrieta E, Klar E, Pageaux GP, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002;8:123-31.
- Leung Liu C, Tat Fan S, Mau Lo C, et al. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: a protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. *Liver Transpl*. 2004;10:728-33.
- Marabashi S, Dono K, Amano K, Hama N, Gotoh K, Takahashi H, et al. Steroid-free living-donor liver transplantation in adults. *Transplantation*. 2005;80:704-6.
- Yoshida EE, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (zenapax), micophenolate mofetil and a delayed, low dose tacrolimus regimen vs a standard-dose tacrolimus and micophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl*. 2005;11:1064-72.

- Llado L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Momba R, Serrano T, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: Results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol*. 2006;44:710-6.
- Kovarik JM, Gerbeau C, Legay F, et al. Clinical impact of chimerization on the immunogenicity of T-cell antigen monoclonal antibodies in renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65 Suppl 1:142.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomised trial of basiliximab vs placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet*. 1997; 350:1193-8.
- Keown PA, Balshaw R, Krueger H, et al. Economic analysis of basiliximab in renal transplantation. *Transplantation*. 2001;71:1573-9.
- Walters SJ, Whitfield M, Akehurst RL, et al. Economic implications of the use of basiliximab in addition to triple immunosuppressive therapy in renal allograft recipients. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:129-38.
- Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A, Abdelmalek MF, Hemming AW, J Van der Werf J, et al. Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2001;7:1064-70.
- Sellers MT, Mcguire BM, Hausteiner SV, Bynon JS, Hunt SL, Eckhoff DE. Two-dose daclizumab induction therapy in 209 liver transplants: a single-center analysis. *Transplantation*. 2004;78:1212-7.

Bibliografía recomendada

Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in liver transplantation. *Beyond calcineurin inhibitors*. *Liver Transpl*. 2005;11:267-80.

Artículo de revisión del tratamiento inmunosupresor utilizado en trasplante hepático, especialmente del uso de anticalcineurínicos, las alternativas actuales y las perspectivas de futuro.

Moser MAJ. Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. *Drugs*. 2002;62:995-1011.

Artículo en el que se revisa ampliamente el tratamiento de inducción en trasplante hepático, con especial énfasis en los anticuerpos anti-IL-2R

Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transp*. 2002;8:132-42.

Estudio prospectivo que compara 2 grupos de pacientes trasplantados hepáticos y aleatorizados a recibir inmunosupresión con ciclosporina y corticoides con o sin basiliximab. Primer estudio aleatorizado con anticuerpos anti-IL-2R en trasplante hepático. Demuestran que, en los pacientes que recibieron basiliximab, se redujo la incidencia de rechazo sin aumentar los efectos secundarios de la inmunosupresión.

Yoshida E, Marotta P, Greig P, Kneteman N, Marleau D, Cantarovich M. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (zenapax), mycophenolate mofetil and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: a multicenter randomized trial. *Liver Transpl*. 2005;11:1064-72.

Estudio multicéntrico, aleatorizado, que compara una pauta de inmunosupresión con dosis bajas de tacrolimus y daclizumab frente a dosis habituales de tacrolimus (junto con corticoides y micofenolato en ambos grupos). No encontraron diferencias en la supervivencia global de los pacientes ni en la tasa de rechazo, pero sí en la tasa de filtrado glomerular a favor del grupo que recibió daclizumab y dosis bajas de tacrolimus. Concluyen que una pauta inmunosupresora con dosis bajas de tacrolimus junto con daclizumab y micofenolato preserva la función renal los primeros meses postrasplante.

Llado L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Momba R, Serrano T. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol*. 2006;44:710-6.

Estudio multicéntrico, publicado recientemente, que compara 198 pacientes aleatorizados a recibir inmunosupresión con basiliximab y ciclosporina con o sin corticoides. Demuestra que la inmunosupresión sin corticoides no aumenta la incidencia de rechazo y disminuye los efectos secundarios, especialmente metabólicos de la inmunosupresión.