

Inmunosupresión sin esteroides después del trasplante hepático

ITXARONE BILBAO^a, LEONOR POU^b Y CÉSAR GONZÁLEZ^c

^aUnidad de Trasplante Hepático Carlos Margarit. Servicio de Cirugía General. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bServicio de Bioquímica. Monitorización de fármacos. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cServicio de Cirugía. Hospital de Especialidades n.º 2. Ciudad Obregón. México.

El trasplante significa implantar un órgano o tejido de un individuo a otro. La inmunidad natural hace que nuestro sistema inmunológico luche contra el órgano implantado al reconocerlo como extraño, dando lugar al fenómeno del rechazo. Para evitar el rechazo es necesaria la utilización de inmunodepresores. Los esteroides fueron los primeros inmunodepresores utilizados en el año 1951 y han formado parte de todas las pautas inmunodepresoras. Además constituyen el tratamiento de elección ante la aparición de un rechazo en cualquier momento del postrasplante. Este hecho ha inducido a pensar que los esteroides son imprescindibles en el tratamiento inmunodepresor tras el trasplante hepático.

Papel de los esteroides en el trasplante hepático

El papel de los esteroides como fármacos inmunodepresores fue descubierto por Billingham et al¹ en 1951, tras demostrar la prolongación de la supervivencia de un injerto cutáneo en el ratón. Más tarde Schwartz y Dameshek² y Calne³ publicaron los primeros resultados de la combinación de azatioprina y esteroides en el trasplante renal, quedando constituida esta pauta como el primer tratamiento inmunodepresor en el trasplante de órganos sólidos. Se descubrió también que los *bolus* de esteroides revertían el rechazo agudo. De hecho, en el momento actual, sigue siendo el tratamiento de elección ante la aparición de un rechazo agudo. El descubrimiento de la ciclosporina por Borel et al⁴ en 1972 revolucionó la inmunodepresión, pero sus primeras aplicaciones clínicas por Calne et al⁵ en 1978 también fueron en combinación con esteroides y/o azatioprina. La supervivencia de los pacientes trasplantados mejoró sustancialmente al disminuir significativamente los episodios de rechazo y la gravedad de los mismos. El trasplante de órganos pasó de ser un tratamiento experimental a ser aceptado como una alternativa clínica⁶. El descubrimiento del tacrolimus en 1984⁷ y su introducción en la práctica clínica por Starzl et al⁸ en 1989, primero como alternativa a la ciclosporina en los rechazos refractarios y crónicos y después en la inmunosupresión primaria, consolidó los anticalcineurínicos como inmunodepresores de primera elección, pero siempre unidos a esteroides.

Otros fármacos de más reciente aparición (como el mofetilmicofenolato, el micofenolato sódico, los anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados contra los receptores de la interleucina [IL] 2 y la rapamicina o el everolimus, se utilizan como fármacos de apoyo o alternativos a los anticalcineurínicos, pero también unidos a esteroides en la mayoría de los casos. En la tabla 1 se presentan los fármacos disponibles actualmente, según la fase del ciclo celular en el que actúan y el mecanismo de acción^{9,10}. Así, 50 años después de su introducción, los esteroides siguen formando parte de las pautas de inmunosupresión en la inducción, el mantenimiento y en cualquier momento del trasplante ante la presencia de rechazo celular agudo. Por tanto, se podría pensar que los esteroides son imprescindibles en el trasplante hepático.

Los fármacos inmunodepresores han conseguido largas supervivencias en los pacientes trasplantados hepáticos; sin embargo, la ingesta continuada de los mismos conduce a la aparición de efectos adversos, que a su vez pueden influir negativamente en

Puntos clave

- Los esteroides fueron los primeros fármacos utilizados en el inicio de la era de los trasplantes, persistiendo hasta la actualidad en la mayoría de las pautas inmunodepresoras de los trasplantes de órganos sólidos.
- Los esteroides administrados de forma crónica tienen importantes efectos adversos, que se potencian cuando son administrados conjuntamente con los anticalcineurínicos, como la ciclosporina y el tacrolimus, los 2 inmunodepresores más usados en la actualidad.
- La utilización de inmunosupresión sin esteroides en el trasplante hepático infantil logra evitar problemas de crecimiento.
- Diversos estudios aleatorizados han demostrado que la inmunosupresión sin esteroides es posible sin aumentar la incidencia de rechazos. Las principales ventajas son una menor incidencia de diabetes, hipertensión y dislipemia entre otras, y quizás también una menor recidiva del virus de la hepatitis C, con menos fibrosis en el injerto.
- Pueden utilizarse pautas inmunodepresoras sin esteroides basadas en un anticalcineurínico y otro inmunodepresor de apoyo (rapamicina, micofenolato, etc.). Estarían especialmente recomendados en candidatos a trasplante en ambos extremos de la vida (infancia y vejez) y en pacientes virus C positivos.

la supervivencia. De todos los inmunodepresores descritos, los esteroides han sido los primeros en tratar de ser eliminados.

Mecanismo de acción y efectos adversos de los corticoesteroides

El mecanismo de acción de los corticoides¹⁰ involucra a las diferentes fases de la cascada inmunológica: actúa sobre las primeras fases del reconocimiento antigénico, actúa sobre la activación del linfocito y actúa sobre la fase de proliferación o clonación de los linfocitos. Los corticoides actúan gracias a su potente acción antiinflamatoria: inhiben la activación linfocitaria en las primeras fases de reconocimiento del antígeno bloqueando la secreción de IL-1 por los macrófagos, bloquean la acción inflamatoria inespecífica que acompaña a la reacción específica de rechazo desarrollada por los linfocitos y bloquean la migración de los neutrófilos y monocitos, estabilizando la membrana de los lisosomas, etc. Además, tienen un efecto citotóxico directo sobre las células en proliferación cuando se administran a altas dosis.

Son los fármacos inmunodepresores más baratos, pero los efectos secundarios son importantes y conocidos. Administrados en dosis altas como tratamiento antirrechazo, aumentan significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y por patógenos oportunistas, como los hongos (*Candida* y *Aspergillus*), los citomegalovirus y *Pneumocystis carinii*. Además, producen hiperglucemia, retención salina, hipertensión y psicosis. La administración continuada en la fase de mantenimiento produce sobre todo osteopatía y retraso de crecimiento en niños, miopatía, hirsutismo, cambios faciales y corporales, cataratas y mayor tendencia a la diabetes, hipertensión arterial y dislipemia, los 3 elementos clave para desarrollar complicaciones cardiovasculares. La administración conjunta de esteroides y anticalcineurínicos potencian estos efectos adversos comunes a ambas familias de fármacos.

Aplicabilidad de pautas inmunodepresoras sin esteroides

Los primeros intentos de retirada de esteroides se realizaron en niños en la época de la ciclosporina. Los problemas de crecimiento que los esteroides producían en los niños obligaron a la comunidad científica a prescindir de ellos en la inmunosupresión de mantenimiento. Así en el año 1989, Margarit et al¹¹ pu-

blicaron su experiencia en la inmunosupresión de mantenimiento sin esteroides en el trasplante hepático infantil, mostrando la mejoría obtenida en el crecimiento. Con la entrada en el mercado de fármacos inmunodepresores potentes, como el tacrolimus, la ciclosporina neoral, el mofetilmicofenolato y la rapamicina, comienzan a aparecer los primeros estudios de pautas cortas de esteroides con retirada de los mismos a los 3 meses¹². Los primeros ensayos en este sentido se basaron en pautas con tacrolimus¹³. Otros autores¹⁴ fueron más audaces y utilizaron pautas ultracortas con retirada de esteroides a los 15 días. El siguiente paso consistió obviamente en prescindir totalmente de los esteroides. Uno de los primeros trabajos fue el de Rolles et al¹⁵ que compararon neoral con tacrolimus, ambos en monoterapia. Sin embargo, la monoterapia pura¹⁶ tiene el riesgo de aumentar la incidencia y la gravedad de los rechazos, por lo que en otros estudios publicados¹⁷⁻²⁰, la ausencia de esteroides trató de compensarse con mofetilmicofenolato, rapamicina o anticuerpos monoclonales o policlonales. Con estas pautas no aumentaba la incidencia de rechazo; la supervivencia de pacientes e injertos fue similar y en cambio disminuiría en gran medida la incidencia de diabetes, hipertensión y dislipemia. Los estudios de morbimortalidad tardía tras el trasplante hepático pone de manifiesto que los eventos cardiovasculares y la recidiva de la enfermedad de base²¹ son 2 de las causas más importantes. Por otra parte el envejecimiento de la población queda patente en el aumento progresivo de la edad media de los pacientes trasplantados hepáticos en nuestro país²². En el año 2050, uno de cada 4 españoles tendrá más de 65 años. La hipertensión, la diabetes y la dislipemia son enfermedades prevalentes en la población mayor que conducen a episodios cardiovasculares. Por este motivo se piensa que evitar la aparición de estos procesos patológicos mejoraría la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes trasplantados.

En resumen, las pautas inmunodepresoras sin esteroides tendrían una especial indicación en la población trasplantada hepática en los 2 extremos de la vida: en la infancia²³, para evitar los problemas de crecimiento, y en la población mayor que ya presenta alguna de estas dolencias (diabetes, hipertensión, dislipemia, osteoporosis, etc.) como enfermedad concomitante, para evitar su empeoramiento. Estar preparados con pautas inmunodepresoras a la carta y adaptadas a las características de los diferentes pacientes es un reto importante para la comunidad científica dedicada al trasplante hepático.

Tabla 1. Inmunodepresores: mecanismo de acción

Fase G-0. Función macrófago-monocitaria (APC, MHC-TCR/CD3, IL-1, IL-6)	Corticoides OKT3 (anti-CD3 monoclonal murino) ALG, ATG: anti-T policlonal
Fase G-1. Síntesis de citocinas. Transducción de la señal IL-2. Bloqueo de IL-2 R	Ciclosporina A. Neoral. Anticalcineurínico Tacrolimus. Anticalcineurínico Anti IL-2R monoclonales: quimérico Bailiximab (Simulect®); humanizado Daclizumab (Zenapax®) Rapamicina (sirolimus). Everolimus (Certican)
Fase S. Síntesis de ADN. Proliferación de las células T	Azatioprina (Imurel®) Mofetil Micofenolato (Cell Cept®) Micofenolato Sódico (Myfortic®)

ADN: ácido desoxirribonucleico; ALG: *antilymphocyte globulin*; APC: *antigen-presenting cells*; ATG: *antithymocyte globulin*; CD3: grupos de diferenciación de las moléculas de membrana de los linfocitos; MHC-TCR: *Murine-Human Hybrid T-Cell Receptor*; IL-1: interleucina 1; OKT3 (orthoclone): anticuerpo monoclonal dirigido contra las células T que expresan CD3 en su membrana.

Importancia de los esteroides en la recidiva del virus de la hepatitis C en el injerto

La aplicación de pautas sin esteroides en nuestro país, que se encuentra en un área de alta prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC), ha logrado que se vislumbre la importancia de los esteroides en la evolución del virus C postrasplante.

En el estudio piloto aleatorizado¹⁶, llevado a cabo en el Hospital Vall d'Hebron, se demostró que en los pacientes que no toman esteroides durante todo el seguimiento la recidiva de la hepatitis es menor y menos grave. Además, la carga viral entre la segunda semana y el tercer mes fue menor en los pacientes no tratados con esteroides. Histológicamente hubo menor fibrosis y mayor supervivencia a 5 años en el grupo sin esteroides. Todos los pacientes con cirrosis (o muerte relacionada con VHC) pertenecieron al grupo de esteroides. Aunque muchos trabajos^{13,24} apuntan el beneficio de una pauta libre de esteroides para disminuir la recurrencia grave del VHC con menor progresión a la fibrosis, otros autores²⁵ opinan que la importancia radica en evitar los cambios abruptos de dosis de inmunodepresión, como los *bolus* de esteroides o la disminución brusca de los mismos. La disminución rápida de esteroides reconstituiría el sistema inmunológico del paciente mostrando una gran reacción frente al virus C que provocaría la peor evolución de la enfermedad. Estos datos sugieren el posible beneficio de utilizar pautas sin esteroides en los pacientes VHC; sin embargo, estos resultados deben confirmarse antes de extender esta recomendación.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *BMJ*. 1951;1:1157-63.
2. Schwartz RH, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature*. 1959;183:1682-3.
3. Calne RY. Renal transplantation in man: a review. *Br J Surg*. 1964;51:282-93.
4. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Actions*. 1976;6:468-75.
5. Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2:1323-7.
6. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, et al. Experience with 1000 liver transplants under cyclosporine-steroids therapy: a survival report. *Transplant Proc*. 1988;20:498-504.
7. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Koshaka M, et al. Discovery of FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc*. 1987;19:4-8.
8. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2:1000-4.
9. Kahan B. The three fates of immunosuppression in the next millennium: selectivity, synergy, and specificity. *Transpl Int*. 1996;9:527-34.
10. Margarit C, Bilbao I. Evolución de la inmunosupresión en el Trasplante Hepático. Estado actual del trasplante hepático en España. *Cir Esp*. 2002;71:34-40.
11. Margarit C, Martínez Ibáñez V, Tormo R, Infante D, Iglesias H. Maintenance immunosuppression without steroids in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989;21:2230-1.
12. Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation. Benefits, risks and unanswered questions. *Transplantation*. 2000;70:405-10.
13. Padbury RT, Toogood GJ, McMaster P. Withdrawal of immunosuppression in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg*. 1998;4:242-8.
14. Stegall MD, Wachs ME, Kam I, Bilir B, Shrestha R, Karrer F, et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate. *Transplantation*. 1997;64:1755.

15. Rolles K, Davidson BR, Burroughs AK. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsion cyclosporine. *Transplantation*. 1999;68:1195-209.
16. Margarit C, Bilbao I, Castells L, Lopez I, Pou L, Allende E, et al. A prospective randomized trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: the impact on recurrence of hepatitis C. *Transplant International*. 2005;18:1336-45.
17. Figueras J, Prieto M, Bernardos A, Rimola A, Suarez F, De Urbina A, et al. Daclizumab induction and maintenance steroid-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and tacrolimus to prevent acute rejection of hepatic allografts. *Transpl Int*. 2006;19:641-8.
18. Llado L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al. Thosin study group. 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.
19. Lerut J, Mathys J, Lemaire J, Van Thuyne V, Talpe S, Sepoux C, et al. Tacrolimus monotherapy in 100 adult liver transplant recipients: one year results of a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled, investigated driven, single centre study. *ILTS*. Los Angeles. July 20-23, 2005.
20. Boillot O, Mayer D, Boudjema K, Slizzoni M, Gridelli B, Filipponi F, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with Tacrolimus following induction with Daclizumab: A large randomized clinical study. *Liver Transplantation*. 2005;11:61-7.
21. Dopazo C. Factores de riesgo de morbilidad tardía en el trasplante hepático. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Febrero 2007. Disponible en: <http://teseo.mec.es/teseo/jsp/teseo.jsp>
22. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria RETH2006. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Disponible en: www.ont.msc.es
23. Spada M, Petz W, Bertani A, Riva S, Sonzogni A, Giovannelli M, et al. *American Journal of Transplantation*. 2006;6:1913-21.
24. Samonakis DN, Mela M, Quaglia A, Triantos CK, Thalheimer U, Leandro G, et al. Rejection rates in a randomised trial of tacrolimus monotherapy versus triple therapy in liver transplant recipients with hepatitis C virus cirrhosis. *Transpl Infect Dis* 2006;8:3-12.
25. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Benlloch S, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol*. 2006;44:717-22.

Bibliografía recomendada

Margarit C, Bilbao I. Evolución de la Inmunosupresión en el Trasplante Hepático. Estado actual del trasplante hepático en España. *Cir Esp*. 2002;71:34-40.

Se trata de un artículo en el que se dan ideas generales del mecanismo y tipos de rechazo. Se explican los inmunodepresores existentes, su mecanismo de acción y los diversos protocolos existentes.

Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation. Benefits, risks and unanswered questions. *Transplantation*. 2000;70:405-10.

Se trata de un artículo de revisión sobre los pros y contras de la retirada o la ausencia de esteroides de las pautas inmunodepresoras postrasplante. El autor hace una revisión de los resultados de diversos estudios y ensayos clínicos sobre todo enfocado a la efectividad de los mismos analizada por la tasa de rechazos. Asimismo, hace unas recomendaciones sobre cómo realizar la retirada de esteroides.

Margarit C, Bilbao I, Castells L, Lopez I, Pou L, Allende E, et al. A prospective randomized trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: the impact on recurrence of hepatitis C. *Transplant International*. 2005;18:1336-45.

Se trata de un estudio piloto, prospectivo y aleatorizado comparando tacrolimus en monoterapia frente a tacrolimus más esteroides. Este estudio mostró diferencias en los pacientes con virus de la hepatitis C (VHC) +, en los que la ausencia total de esteroides mostró menor incidencia de reinfección del VHC en el injerto, menor progresión a la fibrosis y cirrosis en los pacientes con recidiva del VHC y mejor supervivencia a 5 años.

Llado L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al. Thosin study group. 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.

Se trata de un estudio multicéntrico y aleatorizado, comparando ciclosporina neoral más basixilimab con ciclosporina neoral más basixilimab más esteroides, con un seguimiento de 6 meses. La ausencia de esteroides mostró ventajas en una menor incidencia de hipertensión arterial, diabetes e infecciones.