

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Basiliximab en el tratamiento del rechazo celular agudo resistente a los corticoides postrasplante hepático

Ana M. Alvarez Castro, Susana Seijo Ríos, Esther Molina Pérez, Javier F. Castroagudín* y Evaristo Varo Pérez

Unidad de Trasplantes Abdominales, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

Recibido el 28 de enero de 2012; aceptado el 28 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 29 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;
Rechazo celular
agudo resistente a los
corticoides;
Basiliximab

Resumen Se presenta el caso de un receptor de un trasplante hepático con la indicación de cirrosis hepática alcohólica y carcinoma hepatocelular en estadio inicial que presentó un rechazo celular agudo resistente a los corticoides demostrado por biopsia a los 3 meses del trasplante. Tras la ausencia de mejora analítica o histológica con 6-metil-prednisolona intravenosa y la conversión del régimen inmunosupresor a tacrolimus y micofenolato mofetil, se administraron 2 dosis de basiliximab intravenoso separadas por 4 días, asistiendo a la normalización clínica, analítica e histológica. No se detectaron episodios adversos relacionados con el tratamiento con basiliximab. El basiliximab puede representar una opción terapéutica en el rechazo celular agudo resistente a los corticoides tras el trasplante hepático, sin que se hayan observado infecciones, neoplasias ni otros efectos adversos potencialmente relacionados en este caso.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Liver transplantation;
Acute
steroid-resistant
rejection;
Basiliximab

Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation

Abstract We present the case of a liver transplant recipient with alcoholic liver cirrhosis and early-stage hepatocellular carcinoma who developed biopsy-proven acute steroid-resistant rejection 3 months after liver transplantation. After the failure of immunosuppressive therapy with intravenous boluses of 6-methyl-prednisolone and switching of the immunosuppressive regimen to tacrolimus plus mycophenolate mofetil, two doses of intravenous basiliximab were administered four days apart. Clinical, analytical, and biopsy-proven histological response was complete. No basiliximab-related adverse events were detected. Basiliximab may represent an alternative in liver transplantation immunosuppression to treat acute steroid-resistant rejection, without increasing the incidence of infections, neoplasms, or other adverse events, as shown by this case.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.fernandez.castroagudin@sergas.es (J.F. Castroagudín).

Introducción

El trasplante hepático constituye un tratamiento ampliamente consolidado en enfermedades hepáticas terminales agudas y crónicas de diferentes etiologías. La inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos continúa basándose en los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) en asociación con corticoides¹. A pesar de los recientes avances experimentados en la terapia inmunosupresora, el rechazo celular agudo continúa siendo una complicación frecuente en el período postrasplante. Los corticoides por vía intravenosa en altas dosis son el tratamiento de elección en el rechazo celular agudo. Sin embargo, el tratamiento del rechazo celular agudo resistente a los corticoides no ha sido todavía establecido. El objetivo de este artículo es comunicar la experiencia con el uso de basiliximab (Simulect®, Novartis Farmacéutica), un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la cadena alfa del receptor de la interleucina 2, en el tratamiento de un caso de rechazo celular agudo resistente a los corticoides tras un trasplante hepático.

Observación clínica

Se presenta el caso de un varón de 56 años que recibió un trasplante hepático con injerto de donante isogrupo en julio de 2006. Fue indicado tras el diagnóstico no invasivo de un carcinoma hepatocelular uninodular de 24 mm injertado sobre una cirrosis hepática alcohólica con hipertensión portal clínicamente significativa y disfunción hepatocelular en grado moderado (8 puntos en la clasificación de Child-Pugh). La inmunosupresión de inducción se realizó con tacrolimus y corticoides (6-metil-prednisolona intravenosa y, posteriormente, deflazacort oral). En el período postoperatorio inmediato, el inhibidor de la calcineurina fue convertido a ciclosporina debido a un cuadro de neurotoxicidad atribuido a tacrolimus. A los 3 meses del trasplante el receptor presentó una elevación marcada de las transaminasas y enzimas de colestasis. Ello coincidió con un descenso brusco hasta valores infraterapéuticos de ciclosporina en probable relación con un fallo de adherencia al tratamiento. Una ecografía abdominal con Doppler no reveló lesiones vasculares ni anomalías en las vías biliares. Se realizó una biopsia hepática percutánea que mostró la presencia de un infiltrado inflamatorio en la mayoría de los espacios porta, ductos y vénulas portales compatibles con un rechazo celular agudo de grado II en la clasificación de Banff. Se inició terapia con altas dosis de corticoides por vía intravenosa (6-metil-prednisolona en dosis de 500 mg una vez al día durante 3 días con reciclaje posterior) asociadas a un incremento en la dosis de ciclosporina. La terapia inmunosupresora fue posteriormente reconvertida a tacrolimus y micofenolato-mofetil al persistir, e incluso empeorar las alteraciones analíticas. Una semana después se realizó una segunda biopsia debido a la nula mejoría clínica y analítica, que mostró la persistencia de un rechazo celular agudo de grado II en la clasificación de Banff.

Con el diagnóstico de rechazo celular agudo resistente a los corticoides, se administraron 2 dosis de basiliximab de 20 mg por vía intravenosa separadas por 4 días. Este

tratamiento se siguió de la mejora progresiva y finalmente la normalización de los parámetros bioquímicos hepáticos, sin detectarse complicaciones potencialmente relacionadas con el mismo. Una tercera biopsia hepática realizada 6 meses después del alta mostró una histología del injerto prácticamente normal. El paciente permanece asintomático y con función del injerto conservada desde entonces. La evolución de los parámetros bioquímicos hepáticos del receptor y las intervenciones terapéuticas se muestran en la figura 1.

Discusión

El trasplante hepático constituye el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con enfermedades hepáticas agudas y crónicas en fase terminal, cuando no existen otras posibilidades terapéuticas o estas han fracasado. A pesar de los avances en la terapia inmunosupresora experimentados en la última década y del reconocido privilegio inmunológico del hígado, el rechazo celular agudo sigue constituyendo una complicación frecuente tras el trasplante^{2,3}. El diagnóstico rápido del mismo permite aplicar terapias que logran la resolución en la mayoría de los casos. La terapia estándar del rechazo celular agudo de grado leve y casos seleccionados de grado moderado consiste en el aumento en los valores de inmunosupresión basal, empleándose corticoides por vía intravenosa en altas dosis en los otros casos. En casos de rechazo resistente a los corticoides, más frecuente en receptores que hayan empleado corticoides antes del trasplante o en rechazos agudos graves, se han utilizado anticuerpos OKT3 y globulina antitimocítica, con el consiguiente riesgo de incrementar la aparición de infecciones, la recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C sobre el injerto, y de neoplasias, sobre todo de origen linfoproliferativo^{4,5}.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa como un antagonista del receptor de la IL-2 localizado en la superficie de los linfocitos T activados y, por consiguiente, inhibe la proliferación de los linfocitos T mediada por la IL-2. Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad del basiliximab asociado a los inhibidores de la calcineurina como terapia de inducción en el trasplante de órganos sólidos⁶⁻⁸, pero existe menos evidencia a la hora de evaluar su eficacia en el tratamiento del rechazo agudo, la mayoría en receptores de un injerto renal⁹. Únicamente 2 estudios describen el papel del basiliximab como terapia de rescate en el rechazo celular agudo resistente a los corticoides en receptores adultos de un trasplante de hígado^{10,11}. El estudio de Orr et al.¹¹ incluye 25 pacientes tratados con anti-IL-2 (daclizumab y basiliximab), de los cuales 12 (48%) se recuperaron del rechazo resistente a los corticoides, mientras que los otros 13 progresaron hacia disfunción del injerto, desarrollándose un rechazo crónico en 6 de ellos. Cinco sujetos presentaron complicaciones infecciosas, con evolución fatal en 2 de ellos. Estos resultados son comparables con series publicadas en receptores pediátricos. Aw et al.¹² comunicaron la resolución del episodio de rechazo resistente a los corticoides en 5 de 7 pacientes tratados con basiliximab, desarrollándose un rechazo crónico en los 2 restantes. Adicionalmente, estos estudios señalan que el basiliximab posee un perfil de

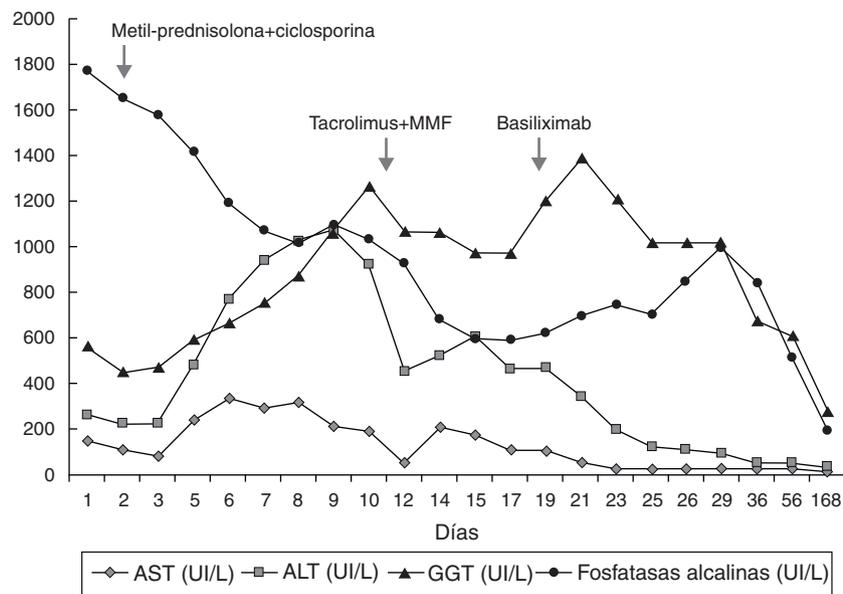


Figura 1 Perfil evolutivo de los parámetros bioquímicos hepáticos e intervenciones terapéuticas en un receptor de un trasplante hepático con rechazo celular agudo resistente a los corticoides tratado con basiliximab. MMF: micofenolato mofetil.

seguridad y una adecuada tolerancia, siempre y cuando se evite un estado de sobreinmunodepresión, especialmente en pacientes trasplantados por cirrosis por infección por VHC¹¹.

En definitiva, aun en ausencia de estudios comparativos adecuados, el basiliximab podría representar una opción terapéutica válida en el rechazo celular agudo resistente a los corticoides tras el trasplante hepático, con un elevado grado de eficacia y una seguridad aceptable en relación con la gravedad del cuadro, debiéndose evitar en la medida de lo posible un estado de sobreinmunodepresión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Castroagudín JF, Molina E, Varo E. Calcineurin inhibitors in liver transplantation: to be or not to be. *Transplant Proc.* 2011;43:2220-3.
2. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999;5: S30-6.
3. Bartlett AS, Ramadas R, Furness S, Gane E, McCall JL. The natural history of acute histologic rejection without biochemical graft dysfunction in orthotopic liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2002;8:1147-53.
4. Solomon H, Gonwa TA, Mor E, Holman MJ, Gibbs J, Watemberg I, et al. OKT3 rescue for steroid-resistant rejection in adult liver transplantation. *Transplantation.* 1993;55:87-91.
5. Bijleveld CG, Klompmaaker IJ, van der Ber AP, Gouw AS, Hepkema BG, Haagsma EB, et al. Incidence, risk factors, and outcome of antithymocyte globulin treatment of steroid-resistant rejection after liver transplantation. *Transpl Int.* 1996;9:570-5.
6. Ramirez CB, Doria C, di Francesco F, Iaria M, Kang Y, Marino IR. Anti-IL2 induction in liver transplantation with 93% rejection-free patient and graft survival at 18 months. *J Surg Res.* 2007;138:198-204.
7. 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 Transpl.* 2002;8:132-42.
8. Varo E, López A, Castroagudín JF, Delgado M, Conde R, Ferrer E, et al. Alternative immunosuppression for acute renal failure in liver transplantation: role of ultra-low tacrolimus and basiliximab. *Transplant Proc.* 2002;34:1567-8.
9. Chariat MN, Erren M, Chariat M, Deng M, Wolters HH, Dietl KH. Basiliximab in the therapy of acute rejection after organ transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:2380.
10. Fernandes ML, Lee YM, Sujedja D, Wai CT, Isaac J, Prabhakaran K, et al. Wai CT Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with basiliximab. *Transplant Proc.* 2005;37:2179-80.
11. Orr DW, Portmann BC, Knisely AS, Stoll S, Rela M, Muiesan P, et al. Anti-interleukin 2 receptor antibodies and mycophenolate mofetil for treatment of steroid-resistant rejection in adult liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:4373-9.
12. Aw MM, Taylor RM, Verma A, Parke A, Baker AJ, Hadzic D, et al. Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience. *Transplantation.* 2003;75:796-9.