



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



MESA REDONDA

Inmunosupresión

Fármacos inmunosupresores genéricos en el trasplante de hígado

E. Varo

Unidad de Trasplante Abdominal, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España

Los fármacos genéricos, también llamados especialidades farmacéuticas genéricas (EFG), son medicamentos que se venden por su principio activo y no por una marca comercial definida, al vencer el tiempo de patente del medicamento de marca (10-20 años). En esencia, EFG y medicamentos de marca son lo mismo y los primeros deben haber pasado un estricto control para demostrar que son equivalentes a los segundos. Los principales criterios que se establecen son los siguientes:

- Los medicamentos genéricos deben tener *idéntico principio activo*, con la *misma cantidad y calidad* que el fármaco de marca.
- Deben demostrar *misma eficacia terapéutica*.
- Deben demostrar *biodisponibilidad equivalente*. En la actualidad, se permite una *variación máxima de un $\pm$ 20% de biodisponibilidad* entre EFG y originales.

Si estos 3 factores se dan, existe lo que llamamos bioequivalencia. Sin embargo, los estudios de bioequivalencia de las EFG inmunosupresoras se han realizado sobre voluntarios sanos y no en pacientes trasplantados de hígado, donde el perfil de bioequivalencia no es equiparable ya que la farmacocinética de la droga dependerá de la *calidad del injerto, flujo biliar, función gastrointestinal* y la *interferencia* que puede producir el uso concomitante de otros fármacos. En un estudio donde se comparaba la versión original de un inhibidor de la calcineurina con 5 presentaciones genéricas, se pudieron apreciar diferencias significativas en la solubilidad, disolución y contenido del fármaco. Los autores concluían que las EFG no pudieron considerarse bioequivalentes y que podían suponer un riesgo para el paciente trasplantado.

Los escasos estudios de conversión a EFG se han realizado en trasplante renal, con un escaso número de pacientes y sin grupo control. Estos datos de escasa calidad no deberían ser suficientes para considerar, actualmente, que existe una evidencia médica segura. Además, estos estudios en trasplante renal no pueden extrapolarse al trasplante hepático no sólo por las peculiaridades antes mencionadas, sino por el diferente impacto que puede tener la aparición de rechazo en un trasplante u otro.

También existe preocupación entre los especialistas por la posibilidad de que las diferentes administraciones autorizan la sustitución del fármaco original por la EFG sin conocimiento del médico o del paciente, y se obvian las necesarias monitorizaciones posconversión, con el riesgo que esto podría suponer para la viabilidad del injerto y del enfermo.

Retirada del tratamiento inmunosupresor a largo plazo: a favor

J.A. Pons^{a,d}, B. Revilla-Nuín^{b,d}, P. Ramírez^{c,d}, A. Baroja-Mazo^{b,d} y P. Parrilla^{c,d}

^aUnidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^bUnidad de Investigación en Trasplante, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^cDepartamento de Cirugía, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento más eficaz de las enfermedades hepáticas agudas y crónicas de carácter irreversible, consiguiendo una supervivencia superior al 85 y al 70% al año y a los 5 años, respectivamente. Con la introducción de los nuevos fármacos inmunosupresores, como

la ciclosporina (Cs) y el tacrolimus (TAC) la incidencia de rechazo agudo y crónico ha disminuido de forma considerable, permitiendo además una disminución en la utilización de los esteroides, evitando sus efectos secundarios. Sin embargo, la toxicidad asociada con el uso crónico de estos fármacos anticalcineurínicos es importante, condicionando la aparición de hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes, insuficiencia renal y tumores *de novo* en los pacientes trasplantados.

La posibilidad de retirar completamente los fármacos inmunosupresores en grupos de pacientes seleccionados con TH, permite afirmar que el hígado es un órgano inmunológicamente privilegiado, habiéndose comprobado que puede tolerarse tras el trasplante con menor inmunosupresión y que, en ocasiones, es posible retirar completamente los fármacos inmunosupresores sin daño histológico de rechazo, lo que se define como tolerancia clínica operacional (TCO). En el contexto del trasplante hepático clínico existen diversos motivos que confieren un gran interés al estudio de la TCO: 1) es conocida la ausencia de consecuencias negativas del rechazo agudo precoz a la largo plazo; 2) la resolución espontánea, en ocasiones, de los episodios de rechazo sin necesidad de IS adicional; 3) la extremada baja frecuencia de rechazo crónico; 4) la posibilidad de retirar completamente la IS en algunos pacientes con TH sin que se produzca el rechazo del órgano, y 5) la retirada de IS podría mejorar el perfil de complicaciones renales y cardiovasculares.

La experiencia en TCO es mayor en los pacientes con TH que en el trasplante de otros órganos. En algunos casos la TCO ha sido una observación casual, pero en la última década se ha inducido de forma intencionada en un significativo número de ensayos clínicos. Hasta el momento, sumando las distintas publicaciones, 107/429 (25%) pacientes desarrollaron TCO sin aumentar el riesgo de pérdida de injerto en los tolerantes y mejorando los parámetros de riesgo cardiovascular y función renal, por lo que puede aceptarse como una estrategia dirigida a minimizar los riesgos asociados a la utilización de los fármacos inmunosupresores.

Retirada del tratamiento inmunosupresor a largo plazo: en contra

F. Casafont

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

El trasplante de un órgano procedente de otro individuo implica en todos los casos la puesta en marcha de una reacción aloantigénica mediada por el sistema inmune del receptor. Para frenar esta respuesta y evitar el rechazo del órgano trasplantado, es necesario administrar fármacos inmunosupresores. Este tratamiento tiene como consecuencia la aparición de multitud de efectos secundarios, por lo que la situación ideal sería poder suspenderlos a largo plazo, manteniendo la funcionalidad del injerto, cuestión que, como veremos, actualmente no es aconsejable. Esta situa-

ción de aceptación del órgano trasplantado sin tratamiento inmunosupresor se define como tolerancia clínica operacional. En el trasplante hepático, y según los estudios publicados, la tolerancia se obtiene en torno a un 30% de los casos. El problema es que la mayoría de los estudios de retirada de la inmunosupresión se han realizado con pocos pacientes y muy seleccionados, incluyéndose aquellos con un perfil de bajo riesgo inmunológico y en situaciones especiales como infecciones graves y tumores, lo que permite suponer que el porcentaje real en el que la retirada es posible sea significativamente menor. Por otra parte, las tasas de tolerancia son en general menores en aquellos estudios con mayor tiempo de seguimiento tras la retirada, como lo demuestra alguna publicación con un 10% a los 17 años. Por tanto, la tasa real de tolerancia está por definir pero parece baja y además aún no disponemos de una herramienta fiable y sencilla para identificar a estos pacientes.

Otro aspecto a tener en cuenta son los riesgos. En cuanto a la incidencia de rechazo, ésta supera el 30% y se han descrito cifras tan elevadas como el 76%. Además, en biopsias realizadas en pacientes tolerantes se han observado cambios histológicos en el injerto con desarrollo de fibrosis y alteraciones biliares en ausencia de manifestaciones clínicas o analíticas de rechazo, que podrían condicionar la función hepática a largo plazo y obligaría probablemente a realizar una monitorización histológica repetida. Por otra parte, algunos de los beneficios que se obtienen con la retirada total de la inmunosupresión también se han descrito simplemente con la reducción de la intensidad de la misma o su modificación con la utilización de fármacos con diferente perfil de efectos adversos. Finalmente, otro factor que habría que tener en cuenta y que no está bien establecido es el posible impacto negativo de la retirada de la inmunosupresión sobre la recidiva de ciertas enfermedades, como las de etiología autoinmune.

En definitiva, parece que en estos momentos la suspensión definitiva de la inmunosupresión a largo plazo no es aconsejable dado el bajo porcentaje de éxito, los riesgos que ello implica, algunos de los cuales están aún por definir, y la falta de poder identificar de forma fiable y sencilla aquellos pacientes tolerantes.

Bibliografía recomendada

1. Assy N, Adams PC, Myers P, Simon V, Minuk GY, Wall W, et al. Randomized controlled trial of total immunosuppression withdrawal in liver transplant recipients: role of ursodeoxycholic acid. *Transplantation*. 2007;83:1571-6.
2. Eason JD, Cohen AJ, Nair S, Alcantera T, Loss GE. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation*. 2005;79:1157-9.
3. Girlanda R, Rela M, Williams R, O'Grady JG, Heaton ND. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:1708-9.
4. Koshiba T, Li Y, Takemura M, Wu Y, Sakaguchi S, Minato N, et al. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2007;17:94-7.
5. Martínez-Llordella M, Puig-Pey I, Orlando G, Ramoni M, Tisone G, Rimola A, et al. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:309-19.

6. Massarollo PC, Mies S, Abdala E, Leitão RM, Raia S. Immunosuppression withdrawal for treatment of severe infections in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30:1472-4.
7. Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997;63:243-9.
8. Mazariegos GV, Sindhi R, Thomson AW, Marcos A. Clinical tolerance following liver transplantation: long term results and future prospects. *Transpl Immunol.* 2007;17:114-9.
9. Mazariegos GV. Immunosuppression withdrawal after liver transplantation: what are the next steps? *Transplantation.* 2011;91:697-9.
10. Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sánchez-Fueyo A, Angelico M, Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl Immunol.* 2008 ;20:43-7.
11. Pons JA, Ramírez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A, Robles R, et al. Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2009;23:329-36.
12. Pons JA, Revilla-Nuin B, Ramírez P, Baroja-Mazo A, Parrilla P. [Development of immune tolerance in liver transplantation]. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:155-69.