

## MESA REDONDA: INMUNOSUPRESIÓN

## Papel de los tratamientos de inducción en el trasplante hepático

**Laura Lladó**

Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

El objetivo de la inmunosupresión tras el trasplante es conseguir una baja incidencia de rechazo con el menor perfil posible de efectos adversos. En este contexto el papel de las terapias de inducción puede ser fundamental. El papel de la terapia de inducción, sea con anticuerpos policlonales o monoclonales, es controvertido. Para valorar la indicación del uso de pautas de inducción en trasplante hepático tenemos que sopesar su papel en la incidencia de rechazo, su posible beneficio en reducir los efectos adversos, su coste y, finalmente, si su indicación debería ser selectiva o universal.

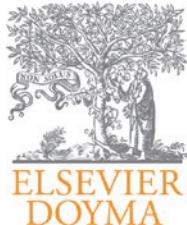
La revisión sistemática y metanálisis publicada en *Hepatology* en 2011 intenta responder a todas estas preguntas. De forma general se concluye que el uso de terapia de inducción permite reducir la incidencia de rechazo, y puede reducir la necesidad de otros inmunosupresores, reduciendo con ello la incidencia de efectos adversos. En este sentido, la posibilidad de reducir y/o retrasar el uso de fármacos neurotóxicos es fundamental en la evolución postrasplante.

Es por ello que es ampliamente aceptado el uso de inducción en el contexto de pacientes trasplantados con

insuficiencia renal. Más controvertido es el uso de forma universal de inducción. En el escenario actual del trasplante hepático, en el cual el sistema de priorización MELD ha aumentado el número de pacientes con insuficiencia renal, así como otros factores como las características de los donantes, cada vez de mayor edad y mayor patología cardiovascular, lleva a una situación postrasplante de elevado riesgo de insuficiencia renal. Y es bien sabido que la insuficiencia renal postrasplante es un factor de riesgo de morbilidad no solo en el postrasplante inmediato, sino también a largo plazo.

Si bien el coste del uso de inducción no es despreciable, si nos permite prevenir el desarrollo de insuficiencia renal y disminuir la incidencia de rechazo, probablemente el coste se verá rápidamente compensado.

Así pues, para mejorar la supervivencia postrasplante hepático es fundamental prevenir la insuficiencia renal y otros factores como la diabetes postrasplante. Ambos aspectos requieren pautas de reducción de anticalcineurínicos y/o esteroides, y ambas estrategias son más seguras bajo el paraguas de la inducción.



## MESA REDONDA: INMUNOSUPRESIÓN

## Papel de los inhibidores de mTOR en el trasplante hepático. A favor

José Antonio Pons<sup>a,d</sup>, Pablo Ramírez<sup>b,d</sup>, Beatriz Revilla-Nuin<sup>c,d</sup>,  
 Alberto Baroja-Mazo<sup>c,d</sup>, Ricardo Robles<sup>b,d</sup>, Francisco Sánchez-Bueno<sup>b,d</sup>  
 y Pascual Parrilla<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hepatología, Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup>Unidad de Trasplante Hepático, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>c</sup>Unidad de Cirugía Experimental, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>d</sup>CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd)

La diana de rapamicina en mamíferos (mTOR, originalmente denominada mammalian TOR, pero actualmente llamada mechanistic TOR), es una protein kinase atípica que controla el crecimiento y metabolismo celular en respuesta a nutrientes, factores de crecimiento y energía, estando frecuentemente disregulado en el cáncer y en diversos trastornos del metabolismo. Además, el complejo mTOR regula diversas funciones del sistema inmune innato y adaptativo<sup>1</sup>. Los inhibidores mTOR (imTOR), como la rapamicina y su derivado ethyl ether everolimus (EVER), unidos a la proteína FKBP12, se unen al complejo mTOR ejerciendo un efecto inmunosupresor sin toxicidad renal y un efecto antiproliferativo y antiinflamatorio. Estas propiedades han permitido su utilización como inmunosupresores no nefrotóxicos en algunos tipos de cáncer y posiblemente como amortiguadores del efecto inflamatorio y fibrogénico del virus C después del trasplante hepático (TH)<sup>2</sup>. Diversos estudios retrospectivos, dos recientes metaanálisis<sup>3</sup> y un amplio estudio del registro americano de trasplantes<sup>4</sup> han demostrado una menor tasa de recurrencia y una supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global mayores en los pacientes con hepatocarcinoma tratados con sirolimus con respecto a aquellos sin el imTOR. Estos resultados necesitan confirmarse, o no, en el único estudio prospectivo en marcha, aún sin datos, el estudio

SILVER. Los estudios retrospectivos con imTOR en pacientes transplantados por VHC son contradictorios<sup>5</sup>. Un único y reciente estudio prospectivo con EVER y dosis reducidas de tacrolimus (TAC) ha demostrado, mediante biopsias de protocolo, que en los pacientes con VHC se obtuviese a los 24 meses postrasplante la misma eficacia con esta pauta que con TAC sin EVER, permaneciendo la carga viral estable y con un grado de progresión de la fibrosis menor, aunque no significativo<sup>6</sup>. Sin duda, el campo de mayor exploración con imTOR en el TH ha sido para intentar disminuir los efectos nefrotóxicos de los inhibidores de calcineurina (IC), tanto en el postrasplante precoz como a largo plazo. La insuficiencia renal aguda postrasplante ocurre en cerca del 40% de los pacientes con TH, siendo un factor predictivo de IRC. Asimismo, a los 5 años del TH se produce IRC de origen multifactorial en el 40-50% de los pacientes, siendo un factor determinante de mortalidad. La introducción precoz de EVER, al mes del TH, mejora el filtrado glomerular a los 12 y 24 meses del TH<sup>7,8</sup>. La introducción de imTOR antes de que el filtrado glomerular sea menor de 40 o exista proteinuria podría mejorar la función renal a largo plazo. En conclusión, la introducción precoz de imTOR con minimización de los IC y en casos seleccionados en monoterapia a largo plazo puede disminuir la incidencia de IR en los pacientes con TH. La utilización

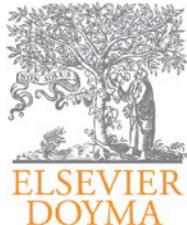
de imTOR en los pacientes con VHC no empeora la progresión de la recurrencia por el virus y en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma parece disminuir la recurrencia de la enfermedad.

### Financiación

Trabajo financiado por el Instituto Carlos III, FIS nº PI12/02042. Cofinanciado por el FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional): “Una manera de hacer Europa”.

### Bibliografía

1. Yang H, Rudge DG, Koos JD, et al. mTOR kinase structure, mechanism and regulation. *Nature*. 2013;497:217-23.
2. Touzot M, Soulillou JP, Dantal J. Mechanistic target of rapamycin inhibitors in solid organ transplantation: from benchside to clinical use. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012; 17:626-33.
3. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18:62-9.
4. Toso C, Merani S, Bigam DL, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51:1237-43.
5. Rubin A, Berenguer M. Trasplante hepático: inmunosupresión personalizada en pacientes con hepatitis C y carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36: 48-57.
6. Saliba F, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al. Everolimus-based immunosuppression in HCV positive de novo liver transplant recipients: 24-month results of a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2013;58:S79.
7. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al; H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2012;12: 3008-20.
8. Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, et al. Everolimus-based immunosuppression superior renal function and comparable efficacy versus standard tacrolimus in de novo liver transplant recipients: 24-month results of a randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2013;58:S12.



## MESA REDONDA: INMUNOSUPRESIÓN

## Papel de los inhibidores de mTOR en el trasplante hepático. En contra

**Valentín Cuervas-Mons**

Universidad Autónoma de Madrid, Unidad de Trasplante Hepático, Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), asociados a esteroides y/o antimetabolitos, forman parte de todos los protocolos de inmunosupresión inicial en el trasplante de órgano sólido. En el trasplante hepático, la inmunosupresión basada en inhibidores de calcineurina permite una supervivencia del injerto y del paciente del 80-90% al año, y superior al 60% a los 10 años del trasplante. Despues del primer año, la tasa de mortalidad o de pérdida del injerto oscila entre 1,5 y 2,5% anualmente. Entre las causas de muerte o de pérdida del injerto después del primer año destacan la enfermedad cardiovascular, la recidiva de la enfermedad original, fundamentalmente virus de la hepatitis C y hepatocarcinoma, y las neoplasias malignas de novo, complicaciones todas ellas empeoradas o causadas por los inhibidores de calcineurina.

Los inhibidores de la diana en mamíferos de la rapamicina (*mammalian target of rapamycin* o mTOR) son un grupo de inmunosupresores que inhiben la señal de transducción desde el receptor de la interleucina (IL) 2, impidiendo la proliferación de linfocitos T y B. Sirolimus y everolimus son inhibidores de mTOR, estructuralmente similares a tacrolimus, se unen a la misma proteína citosólica que tacrolimus (fugifilina), pero no inhiben la calcineurina. Aunque tacrolimus y los inhibidores de mTOR se unen a la misma fugifilina, actúan sinérgicamente, y no competitivamente, en la prevención del rechazo. Sirolimus y everolimus están aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos de Norteamérica y la EMA (European Medical Agency) para la profilaxis del rechazo en trasplante de órgano sólido, asociados a esteroides y a dosis baja de inhibi-

dores de calcineurina. Como características potencialmente útiles en el trasplante hepático, los inhibidores de mTOR tienen actividad antitumoral, antifibrótica y antiviral, y no son nefrotóxicos ni neurotóxicos. La experiencia con sirolimus en trasplante hepático es amplia y se remonta a más de 10 años. La experiencia con everolimus es más reciente y más escasa. Sirolimus y everolimus se han utilizado en distintos escenarios en el trasplante hepático, incluyendo la inmunosupresión inicial y la inmunosupresión de mantenimiento, en pautas libres de inhibidores de calcineurina o asociadas a dosis baja de los mismos, o en situaciones especiales por toxicidad de los inhibidores de calcineurina, o por malignidad (de novo o recidiva).

Sirolimus se desarrolló en el campo del trasplante renal en combinación con ciclosporina para prevenir el rechazo agudo y fue aprobado por la FDA para trasplante renal en 1997. En 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, la utilización de sirolimus en inmunosupresión inicial en trasplante hepático asociado a ciclosporina o a tacrolimus se asoció con aumento en la incidencia de trombosis de arteria hepática. Además, en un estudio en fase II el uso de sirolimus asociado a tacrolimus se asoció con menor supervivencia del paciente y del injerto. En 2008, la FDA incluyó una alerta en la información sobre sirolimus desaconsejando su uso en la inmunosupresión inicial en trasplante hepático por asociarse con mayor mortalidad, mayor tasa de pérdida del injerto y de trombosis de la arteria hepática. En un estudio retrospectivo con 14.658 pacientes con trasplante hepático (2.491 por hepatocarcinoma y 12.167 por otras causas), realizado durante el periodo

de marzo de 2002 y marzo de 2009, e incluidos en el Registro Científico de Receptores de Trasplante (SRTR) de Estados Unidos de Norteamérica, se observó que el tratamiento con sirolimus (inicial y durante al menos los 6 primeros meses postrasplante) se asoció (tendencia no significativa) con menor supervivencia en los pacientes trasplantados por otras causas distintas al hepatocarcinoma<sup>1</sup>. En otro estudio realizado también con datos del SRTR, analizando 26.414 pacientes, 12.589 de ellos trasplantados por cirrosis por virus C, la inmunosupresión con sirolimus se asoció significativamente, de modo independiente, con mayor mortalidad en el grupo virus C, y la inmunosupresión con ciclosporina con mayor mortalidad en el grupo no virus C. En ambos grupos de pacientes, la inmunosupresión basada en tacrolimus se asoció a mayor supervivencia de injerto y paciente<sup>2</sup>.

Everolimus fue aprobado para trasplante renal y cardíaco en el año 2004 y para trasplante hepático en 2013, en la profilaxis del rechazo, asociado a dosis bajas de tacrolimus y esteroides. La utilización de everolimus al primer mes del trasplante asociado a niveles bajos de tacrolimus presentó similar eficacia que el tratamiento con niveles estándar de tacrolimus en términos de incidencia de rechazo y supervivencia de injerto y paciente durante los primeros 2 años de tratamiento, con mejor preservación de la función renal<sup>3</sup>.

Debido a la carencia de nefrotoxicidad, los m-TOR se han utilizado en pacientes con nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina. Aunque existen bastantes estudios acerca de la utilidad de sirolimus y everolimus en disfunción renal, son escasos los estudios controlados y con escaso número de pacientes<sup>4-9</sup>. En conjunto, tras la sustitución del inhibidor de calcineurina por el inhibidor de mTOR se observa una ligera mejoría de la función renal, más evidente durante los primeros meses del estudio, disminuyendo este efecto beneficioso con el paso del tiempo. La sustitución del inhibidor de calcineurina por el inhibidor de mTOR se acompaña de incremento en el riesgo de rechazo (3-15% frente a 1-7%, respectivamente) y una elevada tasa de abandono del tratamiento por efectos adversos.

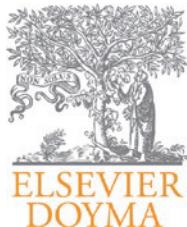
El perfil de seguridad de los inhibidores de mTOR no es bueno, como indica el elevado número de pacientes en los que es preciso suspender el tratamiento por efectos secundarios, como problemas en la cicatrización de la herida quirúrgica, mielosupresión, dislipemia, diarrea, diabetes de novo, úlceras bucales o neumonía intersticial, intensificación de la proteinuria y deterioro de la función renal en pacientes con disfunción renal crónica.

La menor potencia inmunosupresora de los inhibidores de mTOR frente a los inhibidores de la calcineurina, el perfil de seguridad y las importantes interacciones farmacológicas con otros medicamentos frecuentes en el paciente con trasplante hepático, hace que los inhibidores de mTOR estén lejos de ser los fármacos ideales que se incorporarán a los protocolos estándar de inmunosu-

presión inicial en el trasplante hepático y están relegados, actualmente, a una segunda línea, o para grupos seleccionados de pacientes. Un nicho terapéutico probable será la inmunosupresión de los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma o que desarrollan una neoplasia maligna después del trasplante, escenarios ambos donde existe información preliminar que muestra que los inhibidores de mTOR son más adecuados que los inhibidores de calcineurina<sup>1,10-12</sup>.

## Bibliografía

- Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;51:1237-43.
- Watt KD, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Impact of sirolimus and tacrolimus on mortality and graft loss in liver transplant recipients with or without hepatitis C virus: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *Liver Transpl*. 2012;18:1029-36.
- Saliba F, De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, et al; H2304 Study Group. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013;13:1734-45.
- DuBay D, Smith RJ, Qiu KG, Levy GA, Lilly L, Therapondos G. Sirolimus in liver transplant recipients with renal dysfunction offers no advantage over low-dose calcineurin inhibitor regimens. *Liver Transpl*. 2008;14:651-9.
- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*. 2008;22:1-15.
- Yu S, He X, Yang L, Ma Y, Zhu X, Ju W, et al. A retrospective study of conversion from tacrolimus-based to sirolimus-based immunosuppression in orthotopic liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2008;6:113-7.
- Watson CJ, Gimmon AE, Alexander GJ, Allison ME, Gibbs P, Smith JC, et al. A randomized controlled trial of late conversion from calcineurin inhibitor (CNI)-based to sirolimus-based immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl*. 2007;13:1694-702.
- De Simone P, Precisi A, Petruccelli S, Balzano E, Carrai P, Catalano G, et al. The impact of everolimus on renal function in maintenance liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:1300-2.
- Wadei HM, Zaky ZS, Keaveny AP, Rosser B, Jones M, Mai ML, et al. Proteinuria Following Sirolimus Conversion is Associated With Deterioration of Kidney Function in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2012;93:1006-12.
- Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008;14:633-8.
- Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:411-9.
- Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2012;18:62-9.



## MESA REDONDA: INMUNOSUPRESIÓN

### Inmunosupresión en hepatitis C y comorbilidades asociadas

Lluís Castells

Servicio de Medicina Interna-Hepatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

La progresión de la lesión histológica producida por el VHC postrasplante hepático se desarrolla de forma más acelerada que en los pacientes no inmunosuprimidos, de modo que hasta un 25-35% de los pacientes, si no se tratan, desarrollan una cirrosis hepática a los 5-7 años postTH, lo que condiciona una supervivencia significativamente inferior a los enfermos trasplantados por otras etiologías. Entre los factores que influyen en esta peor evolución histológica destaca la excesiva inmunosupresión. En relación al uso de los inhibidores de la calcineurina (ICN), a pesar de que estudios basados en modelos *in vitro* demuestran que ciclosporina inhibe la replicación del VHC (a diferencia de lo que sucede con tacrolimus), estos resultados no se han confirmado en la práctica clínica. Existen pocos estudios prospectivos que hayan analizado este efecto *in vivo*. En una revisión sistemática se estudió el efecto de los ICN sobre el pronóstico de pacientes trasplantados por VHC. No se encontraron diferencias significativas ni en la mortalidad del paciente ni en la pérdida del injerto. Por todo ello, no puede recomendarse el uso de un ICN específico en pacientes trasplantados por VHC. En relación al uso de los esteroides, existe consenso en que deben evitarse los bolos de esteroides en los rechazos leves-moderados (por ser un factor asociado a una recurrencia más agresiva),

que las pautas sin esteroides son seguras aunque los escasos estudios que evalúan su uso muestran que no hay diferencias en la viremia, en la supervivencia ni en la progresión de la fibrosis, y que cuando se utilizan deben retirarse progresivamente (no antes del sexto mes) pues la retirada precoz se ha asociado con una mayor progresión de la fibrosis. Los datos respecto al uso de mofetil micofenolato y/o anticuerpos antireceptor de la interleucina 2 no son concluyentes pero no parecen asociarse con una mayor agresividad de la recurrencia viral ni una menor supervivencia. En relación al uso de los inhibidores de los mTOR, estudios en animales han demostrado una reducción significativa en el desarrollo de la fibrosis en roedores tratados con sirolimus. Asimismo, algunos resultados preliminares han sugerido un efecto similar en pacientes tratados con sirolimus, por lo que, a la espera de estudios prospectivos, no parece que los imTOR sean perjudiciales en los pacientes trasplantados por VHC.

Si bien es cierto que existe una tendencia a un mayor desarrollo de diabetes postTX en pacientes tratados con tacrolimus, la dislipemia y la HTA se presentan más frecuentemente en pacientes tratados con ciclosporina, por lo que no existe un ICN que garantice un menor riesgo cardiovascular.