

Prevención del rechazo. ¿Es posible la tolerancia en el trasplante hepático?

PILAR GARCÍA, MARC MARTÍNEZ-LLORDELLA, ISABEL PUIG-PEY Y ALBERTO SÁNCHEZ-FUEYO
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.



Roger Ballabriga

Puntos clave

- El injerto hepático exhibe una tolerogenidad intrínseca que lo diferencia del resto de órganos sólidos trasplantados, tanto en modelos animales como en humanos.
- En el trasplante hepático en humanos, alrededor de un 20% de los pacientes pueden abandonar el tratamiento inmunosupresor sin desarrollar rechazo del injerto.
- Carecemos, en la actualidad, de herramientas que nos permitan identificar a los receptores que han desarrollado tolerancia y pueden, por tanto, abandonar, de manera completa, el tratamiento inmunosupresor.
- Cuando se lleva a cabo de manera cuidadosa, la retirada protocolizada del tratamiento inmunosupresor es una estrategia segura que puede contribuir a disminuir los efectos secundarios de la medicación.

Actualmente, el trasplante hepático es un tratamiento establecido para enfermedades hepáticas en estadio terminal. Sin embargo, el paciente trasplantado necesita, para mantener la función del injerto y evitar el rechazo, recibir un tratamiento con fármacos inmunosupresores y ello se asocia a una morbilidad significativa. Una solución teórica es la inducción de un estado de tolerancia inmunológica, definida como la ausencia de respuesta inmunológica específica contra el donante en ausencia de administración continuada de fármacos inmunosupresores.

Aunque la tolerancia es una realidad en los modelos experimentales, todavía no es posible alcanzar un estado de tolerancia segura y consistente en el trasplante de órganos en humanos. El hígado es un caso singular, porque los injertos hepáticos son aceptados indefinidamente en la mayor parte de modelos animales en ausencia de inmunodepresión. Además, en humanos, los injertos hepáticos tienen una menor susceptibilidad al rechazo que cualquier otro órgano y, en un 20% de los receptores de un injerto hepático, los fármacos inmunosupresores pueden incluso ser suspendidos totalmente sin que aparezca rechazo.

Los buenos resultados obtenidos en el trasplante de órganos con el uso de potentes fármacos inmunosupresores, que previenen eficazmente el rechazo agudo y consiguen excelentes supervivencias a corto o medio plazo, ha determinado que cada vez estén cobrando mayor relevancia la supervivencia a largo plazo de los receptores y su calidad de vida. Para maximizar estos objetivos deberíamos poder resolver los siguientes problemas:

- a) Los efectos secundarios de la inmunosupresión crónica.
- b) La recurrencia de la enfermedad primaria en el injerto, particularmente la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el hígado trasplantado.
- c) El rechazo crónico (si bien éste es un problema de menor entidad en el trasplante hepático que en el de otros órganos).

Una teórica solución para estos 3 problemas es la inducción de tolerancia al trasplante, que se define como la específica e indefinida aceptación del órgano trasplantado en ausencia de tratamiento inmunosupresor continuado. La adquisición de tolerancia inmunológica fue descrita por primera vez por Billingham et al¹ hace ya más de 50 años. Desde entonces, la tolerancia al trasplante se ha logrado en modelos experimentales de ratones por medio de una variedad de enfoques terapéuticos, pero la tolerancia ha sido mucho más difícil de lograr en animales mayores, y es muy rara en humanos. El trasplante hepático es, sin embargo, una excepción, dado que los injertos hepáticos gozan de una posición inmunoprivilegiada remarcable. Esto se ha ejemplificado en muchas condiciones clínicas, tales como: a) resistencia al *cross-match* positivo; b) irrelevancia de *matching human leukocyte antigen* (HLA); c) reducida incidencia de rechazo hiperagudo; d) efecto inmunomodulador del hígado en el caso del trasplante doble hepático y renal; e) ocasional recuperación espontánea de los episodios de rechazo agudo; f) irrelevancia de un único episodio de rechazo en relación con la supervivencia a largo plazo del injerto; g) reducida incidencia de rechazo crónico y reversibilidad del rechazo crónico establecido en el 30% de los

pacientes; h) el logro de resultados clínicos muy semejantes, independientemente de que se utilicen esquemas de tratamiento inmunosupresor agresivos o sencillos, y, finalmente, i) la facilidad con que se puede alcanzar la etapa de inmunosupresión libre de corticoides²⁻⁴. Además, la retirada exitosa de toda la medicación inmunosupresora es posible en hasta un 20% de los pacientes trasplantados.

Definición de tolerancia

No existe una definición unitaria del término *tolerancia*. En los modelos experimentales animales, el diagnóstico de *tolerancia* se realiza comprobando que el receptor de un trasplante es capaz de aceptar un segundo injerto del mismo donante en ausencia de medicación inmunosupresora y, al mismo tiempo, puede rechazar rápidamente un injerto procedente de otro donante (tolerancia específica). Obviamente, este tipo de pruebas diagnósticas no se pueden realizar en humanos. Por ello, se ha acuñado el término de tolerancia "operacional", para designar la situación clínica en la que un injerto mantiene una función normal y estable sin signos de rechazo (agudo o crónico) y sin requerir la administración de fármacos inmunosupresores^{3,5-6}. Si bien este término es muy útil desde un punto de vista clínico, por el momento carecemos de datos que nos permitan afirmar que los pacientes tolerantes son inmunológicamente equivalentes a los animales que han sido sometidos con éxito a un tratamiento inductor de tolerancia. Una noción diferente de la tolerancia "operacional" es el concepto de mínima inmunosupresión, también llamado "casi" tolerancia o tolerancia "parcial" (*prope tolerance*)⁷⁻⁹. Estos términos se utilizan habitualmente para referirse a pacientes que, después de haber recibido potentes anticuerpos deplecionantes de linfocitos T en el momento del trasplante (timoglobulina, campath-1, suero antilinfocítico, etc.), son capaces de mantener una función del injerto estable, requiriendo dosis muy pequeñas de fármacos inmunosupresores convencionales. El concepto de mínima inmunosupresión, que, de algún modo, se halla a medio camino entre la inmunosupresión farmacológica convencional y la tolerancia, tiene, obviamente, un gran interés potencial desde el punto de vista clínico, ya que podría contribuir a minimizar, de manera segura, los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que las estrategias terapéuticas encaminadas a alcanzar este estado no han sido todavía suficientemente validadas. Por otra parte, desde el punto de vista inmunológico, el concepto de mínima inmunosupresión es enormemente ambiguo: en primer lugar, su significado varía en función del órgano que estemos considerando (por ejemplo, la gran mayoría de los receptores de un trasplante hepático reciben mínima inmunosupresión según los criterios que se utilizan en trasplante renal); en segundo lugar, desconocemos si los mecanismos inmunológicos que permiten a un receptor aceptar su injerto en presencia de dosis mínimas de inmunosupresión tienen alguna relación con los mecanismos causantes del estado de tolerancia. Así, no existen pruebas, por el momento, que hagan pensar que la mínima inmunosupresión sea un estado que pueda conducir al desarrollo de tolerancia.

Estado actual del cese de la inmunosupresión tras el trasplante hepático

La primera observación de tolerancia en pacientes trasplantados sin tratamiento inmunosupresor fue reportada en 1993 por Starzl et al¹⁰, quienes describieron los casos de 6 pacientes, incumplidores terapéuticos, que permanecían con una función hepática normal de 5 a 13 años después del trasplante. Desde que se publicó este artículo, ha habido un aumento de las experiencias clínicas, que se han reunido, aunque las publicaciones con respecto a la retirada de inmunosupresión son escasas.

Las experiencias con retiradas temporales de la inmunosupresión en infecciones severas o en el síndrome linfoproliferativo postrasplante (SLPT) publicadas están resumidas en la tabla 1¹¹⁻¹⁴. Conjuntamente, la experiencia publicada asciende a 108 pacientes, en su mayor parte, niños. Una de las lecciones que surge de esta experiencia es que la retirada temporal de la inmunosupresión es posible y, en la mayoría de los casos, no conduce a la aparición de rechazo agudo de manera inmediata. Además, aunque no es raro que el rechazo pueda ocurrir, habitualmente puede ser revertido reiniciando la inmunosupresión con una tasa muy pequeña de pérdida de los injertos. Por otra parte, en la tabla 2 se han resumido las publicaciones que recogen la experiencia acumulada con protocolos de retirada electiva de la inmunosupresión^{13,15-20}, que, en conjunto, incluye a 241 pacientes. Estos datos indican que el cese electivo de la inmunosupresión es posible hasta en un 20,3% de los casos. Esta estrategia lleva a una incidencia muy variable de rechazo agudo documentado, con un rango que oscila entre el 12-76%, pero estos episodios son, en gran parte, moderados y con frecuencia se resuelven con el retorno a la inmunosupresión basal o con la administración de bolos de corticoides. Esto contrasta con los artículos que asocian la aparición de rechazo agudo tardío con una alta incidencia de rechazo crónico²¹. Un dato que cabe destacar es la alta incidencia (28-78%) de alteraciones de tipo hepático detectadas

en las biopsias hepáticas obtenidas durante el cese de la inmunosupresión y cuyo significado no se ha aclarado. Esta alteración histológica se caracteriza por la presencia de lesiones necroinflamatorias portales y lobulillares en ausencia de daño en el endotelio ni en el epitelio biliar, y sin otros datos que permitan indicar una entidad diagnóstica definida. Pappo et al²² observaron, por primera vez hace más de 10 años, estas alteraciones en receptores hepáticos en tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, biopsiados muchos años después del trasplante. Desde entonces, en diversos centros de trasplante se ha documentado que hasta un 40% de los pacientes trasplantados adultos puede llegar a desarrollar, durante el seguimiento, inflamación del injerto, de características similares a las descritas y sin que esto coincida con intentos de eliminar el tratamiento inmunosupresor. Recientemente, se ha documentado que la prevalencia de esta alteración histológica es todavía mayor en niños, en los que se detecta una hepatitis crónica "idiopática" en el 60% de las biopsias obtenidas a partir de los 10 años del trasplante²³. Algunos de estos casos corresponden a rechazos agudos (por ejemplo, cuando existe un componente centrilobulillar importante) o a hepatitis autoinmunitarias y responden al aumento de la inmunosupresión. Sin embargo, en otras ocasiones, este tipo de hepatitis no mejora al aumentar el tratamiento inmunosupresor y puede evolucionar desarrollando fibrosis en puentes o cirrosis. En la actualidad, desconocemos si estas formas rebeldes al tratamiento pueden constituir formas atípicas de rechazo crónico y si la aparición de estas alteraciones es más frecuente tras la retirada o reducción importante de la dosis de fármacos inmunosupresores.

Los marcadores clínicos favorables de éxito en la retirada de la inmunosupresión son, por lo menos, 2 años postrasplante, baja incidencia de episodios de rechazo agudo previo, enfermedades no autoinmunitarias primarias del hígado y, posiblemente, inmunosupresión mínima postrasplante. Además, en el grupo de pacientes afectados de SLPT, la proporción de pacientes con éxito en la retirada de la inmunosupresión es más alta que en otras circunstancias. Los pacientes VHC negativos y con enfermedades no autoinmunitarias son, posible-

Tabla 1. Referencias publicadas en relación con la retirada temporal de la inmunosupresión tras el trasplante hepático

Año	Autores	Referencia	N.º de pacientes	Motivo de cese de la IS	Tiempo desde el trasplante hasta el cese de la IS	Seguimiento tras el cese de la IS	Rechazo agudo/crónico	Pérdida del injerto por rechazo	Tiempo desde el cese de la IS y el rechazo (días)
1994	Manez et al	11	18 (31) ^a	Infección severa o SLPT	140 días (mediana)	17 días (mediana)	22/11%	0%	
1998	Massarollo et al	12	18 (adultos)	Infección severa	66 días (mediana)	32 días (media)	25/0%	0%	Media 35, rango 5-102
2001	Takatsuki et al	13	34 (niños) ^b	SLPT en 30	No reportado	24 meses (mediana)	35,3/0%	0%	Media 240, rango 30-690
2004	Hurwitz et al	14	38 (niños) ^c	SLPT en 19; infección VEB en 19	< 272 días (mediana)	51 meses (media)	50/2,6%	2,60%	Media 107, rango 7-476

^aEl artículo da información de 31 pacientes, pero sólo 18 de ellos sobrevivieron más de 20 días.

^bQuince (44%) pacientes permanecieron sin IS con una mediana de 24 meses.

^cOcho (21%) pacientes permanecieron sin IS con una mediana de 4,2 años.

IS: inmunosupresión; SLPT: síndrome linfoproliferativo postrasplante; VEB: virus de Epstein-Barr.

Tabla 2. Referencias publicadas en relación con la retirada electiva y definitiva de la inmunosupresión en el trasplante hepático

Año	Autores	Referencia	N.º de pacientes	Criterios de selección	Tiempo desde el trasplante hasta el cese de la IS (años)	Cese completo de la IS	Seguimiento tras el cese de la IS (meses)	Rechazo agudo/crónico	Pérdida del injerto por rechazo
1997	Mazariegos et al	15	95 (30%, niños)	> 5 años postrasplante; > 2 años sin rechazo	Media, 8,4; rango, 1,7-25	19%	Mediana, 35,5; rango, 10-58	26/0%	0
1998	Devlin et al	16	18 (adultos)	> 5 años postrasplante	Mediana, 7; rango, 5-11	16,7%	120	28/5,6%	5,6%
2001	Takatsuki et al	13	26 (niños)	> 2 años postrasplante; > 1 año sin rechazo; normalidad de la función hepática	> 2	23,8%	Mediana 21,9; rango, 3-69	12/0%	0
2003	Pons et al	17	9 (adultos)	> 2 años postrasplante	Mediana, 5,2; rango, 2-8,8	33%	Rango, 17-24	22/0%	0
2005	Eason et al	18	18 (adultos)	> 6 meses postrasplante; normalidad de la función hepática	> 0,5	5,6%	12	61/0%	0
2005	Tryphonopoulos et al	19	104 (adultos)	> 3 años postrasplante; >1 año sin rechazo; no enfermedad autoinmunitaria	Media, 4; rango, 3,6-4,6	19%	Media, 25,8; rango, 11-36	67%/1,9%	0,96%
2006	Tisone et al	20	34 (adultos)	> 1 año postrasplante; ARN VHC positivo; ausencia de rechazo o cirrosis en la biopsia basal	Media, 5,25	23,4%	Media, 45,5; rango, 15-44	76,4/0%	0

ARN: ácido ribonucleico; IS: inmunosupresión; VHC: virus de la hepatitis C.

mente, el grupo ideal para iniciar un estudio de suspensión de la inmunosupresión y un destete lento, planificado con un control clínico estricto, parece ser el esquema preferible de trabajo. En algunas circunstancias, los pacientes VHC positivos pueden, sin embargo, considerarse candidatos para el cese de la inmunosupresión, dado que, tal y como ha mostrado el grupo de Tisone et al²⁰ en Roma, esto podría asociarse con una estabilización o mejoría de la progresión de la fibrosis hepática debida a la infección viral. Ahora bien, en la actualidad, no disponemos de una guía clínicamente válida capaz de predecir el éxito del cese del tratamiento inmunosupresor; y éste debe realizarse a modo de "ensayo y error". La búsqueda de datos que permitan identificar de entre los receptores hepáticos que reciben inmunosupresión aquellos que han desarrollado tolerancia a su injerto debería ser, por tanto, una prioridad en la investigación sobre el trasplante hepático. Este tipo de estudios contribuirían a la obtención de una guía de actuación útil tanto para la realización de protocolos de cese de inmunosupresión como para dilucidar qué estrategias tera-

péuticas, potencialmente tolerogénicas, podrían ser más efectivas en el trasplante hepático. Considerando la ausencia de predictores biológicos de rechazo, la realización de una biopsia hepática es absolutamente necesaria de forma basal y durante el seguimiento del paciente. La selección de los pacientes debe ser estricta, pues es imprescindible para aumentar la seguridad, y se deben tener en cuenta tanto los aspectos médicos como los psicológicos, dado el potencial riesgo asociado con el procedimiento (asegurar un cumplimiento previo en la medicación).

En resumen, el cese de la inmunosupresión puede ser considerado en pacientes estables y seleccionados que presenten complicaciones relacionadas con el tratamiento. Sin embargo, dado que no hay ningún marcador biológico seguro capaz para identificar el estado de tolerancia, este enfoque todavía debe realizarse de manera empírica. Necesitamos, por tanto, obtener un test diagnóstico robusto y fácilmente aplicable que permita identificar a los pacientes tolerantes antes de proceder a la reducción progresiva de la inmunosupresión.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Billingham R, Brent L, Medawar P. Acquired immunological tolerance to foreign cells. *Nature*. 1953;172:603-6.
2. Markus BH, Duquesnoy RJ, Gordon RD, et al. Histocompatibility and liver transplant outcome. Does HLA exert a dualistic effect? *Transplantation*. 1988;46:372-7.
3. ●● Calne R, Davies H. Organ graft tolerance: The liver effect. *Lancet*. 1994;343:67-8.
4. Lerut JP. Avoiding steroids in solid organ transplantation. *Transpl Int*. 2003;16:213-24.
5. Brouard S, Dupont A, Giral M, et al. Operationally tolerant and minimally immunosuppressed kidney recipients display strongly altered blood T-cell clonal regulation. *AM J Transplant*. 2005;5:330-40.
6. Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1997;63:243-9.
7. Calne R, Friend P, Moffatt S, et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet*. 1998;351:1701-2.
8. ● Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K, et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet*. 2003;361:1502-10.
9. Calne RY. Prope tolerance: the future of organ transplantation—from the laboratory to the clinic. *Transplantation*. 2004;77:930-2.
10. Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology*. 1993;17:1127-52.
11. Manez R, Kusne S, Linden P, et al. Temporary withdrawal of immunosuppression for life-threatening infections after liver transplantation. *Transplantation*. 1994;57:149-51.
12. Massarollo PC, Mies S, Abdala E, et al. Immunosuppression withdrawal for treatment of severe infections in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1998;30:1472-4.
13. ● Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72:449-54.
14. Hurwitz M, Desai DM, Cox KL, Berquist WE, Esquivel CO, Millan MT. Complete immunosuppressive withdrawal as a uniform approach to post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004;8:267-72.
15. Mazariegos GV, Reyes J, Marino IR, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1997;63:243-9.
16. Devlin J, Doherty D, Thomson L, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology*. 1998;27:926-33.
17. Pons JA, Yelamos J, Ramirez P, et al. Endothelial cell chimerism does not influence allograft tolerance in liver transplant patients after withdrawal of immunosuppression. *Transplantation*. 2003;75:1045-7.
18. Eason JD, Cohen AJ, Nair S, et al. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation*. 2005;79:1157-9.
19. Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Weppeler D, et al. The role of donor bone marrow infusions in withdrawal of immunosuppression in adult liver allotransplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:608-13.
20. ● Tisone G, Orlando G, Palmieri G, et al. Complete weaning off immunosuppression in HCV liver transplant recipients is feasible and favourably impacts on the progression of disease recurrence. *J Hepatol*. 2006;44:702-9.
21. Anand AC, Hubscher SG, Gunson BK, et al. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. *Transplantation*. 1995;60:1098-103.
22. Pappo O, Ramos H, Starzl TE, et al. Structural integrity and identification of causes of liver allograft dysfunction occurring more than 5 years after transplantation. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:192-206.
23. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, et al. Progressive Histological Damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:1109-17.