

# TRASPLANTES DE ORGANOS SOLIDOS: ASPECTOS INMUNOLOGICOS Y MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

REVISIONES

Dr. Carlos A. Stempel Kolster \*

## RESUMEN

*El trasplante renal ofrece la mejor opción para una vida "sana" y productiva. La capacidad para rechazar un órgano es una parte intrínseca del mecanismo de defensa inmunológica cuya función es la de proteger al organismo contra un ataque hostil y es indispensable el uso de medicamentos antirrechazo para evitar la pérdida del injerto por rechazo agudo y agudo acelerado. En la siguiente revisión expondremos los mecanismos involucrados en el proceso de rechazo y el tratamiento actualmente disponible para aumentar la sobrevida del injerto.*

## PALABRAS CLAVE

*Trasplante de órganos sólidos, Inmunología de trasplante, Tratamiento inmunosupresor.*

## ABSTRACT

*Transplantation offers the best option of a heal they and productive life patients with end-stage renal failure and the only option for patients with end-stage liver, heart and lung diseases. The immune system is capable of destroying an organ as part its protective mechanisms, and anti-rejection therapy is required to avoid acute and accelerated acute rejection. This review will address the mechanisms involved in allograft rejection and the currently available anti-rejection medications.*

## KEY WORDS

*Solid organ transplantation, Transplant immunology, Immunosuppressive medications.*

## INTRODUCCION

### Aspectos generales

Desde la mitad del siglo XX, cuando el doctor Richard Bright describió su experiencia con pacientes que morían con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), hasta el final de los años 1960 no había mucha esperanza para este tipo de pacientes. Desde entonces, ha habido un gran auge del conocimiento y la habilidad para manejar a estos pacientes, particularmente con tratamiento dialítico. Sin embargo, el tratamiento con diálisis sólo puede proveer una remoción relativamente pequeña de solutos (entre un 10% y un 12% de la función renal normal) o menos si se toman en cuenta los solutos de mayor peso molecular. Más aún, no puede sustituir la función endocrinológica de los riñones y, por lo general, no permite una adecuada calidad de vida. Hoy en día se considera que el trasplante renal ofrece la mejor opción para una vida "sana" y productiva (1).

### Demográficas

El trasplante renal de donante cadavérico es el más frecuente en los Estados Unidos (aproximadamente el 80% de todos los trasplantes) y es la escasez de donantes el factor limitante de esta modalidad. En la Tabla 1 se puede observar la prevalencia del trasplante como tratamiento para la IRCT en diferentes países para el año de 1988. La alta prevalencia de pacientes trasplantados en algunos países refleja una política restrictiva en relación con la diálisis. La baja prevalencia de pacientes trasplantados en Japón refleja barreras culturales a la donación de órganos y a los criterios aceptados de muerte cerebral (2).

Para poder comparar los diferentes métodos de tratamiento en pacientes con IRCT es necesario estudiar la sobrevida. Dichos estudios son muy difíciles porque los pacientes no son similares para el momento de iniciar el estudio. Por lo general, se dice que los pacientes aptos para el trasplante están en mejores condiciones clínicas. Los pacientes en diálisis presentan condiciones adversas que afectan la sobrevida: mayor edad, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, cáncer, etc. Varios estudios han comparado la sobrevida de pacientes con IRCT en hemodiálisis, diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) y trasplante cadavérico no encontrándose una diferencia significativa. Sin embargo, el trasplante renal de donante vivo relacionado aumenta la sobrevida del paciente (3). Esto puede significar que son las condiciones clínicas del paciente, más que el tratamiento, lo que afecta la sobrevida. Entre las enfermedades causantes de IRCT la diabetes mellitus es la que más afecta negativamente la sobrevida de los pacientes (4). Hay centros de trasplante en Venezuela que no aceptan receptores diabéticos.

Pero la sobrevida puede no ser el único factor a considerar para trasplantar. Los pacientes trasplantados reportan una mejor calidad de vida que los pacientes en diálisis. Por lo general, los pacientes receptores de donantes vivos-relacionados reportan una mejor calidad de vida que los pacientes trasplantados de donante cadavérico y es comparable a la calidad de vida reportada por la población general (2).

El tema del trasplante de órganos sólidos tiene muchos aspectos que abarcan diferentes especialidades médico-quirúrgicas y, por ende, me gustaría limitarme a los aspectos inmunológicos y al tratamiento inmunosupresor.

### INMUNOBIOLOGIA

La capacidad para rechazar un órgano es una parte intrínseca del mecanismo de defensa inmunológica cuya función es la de proteger el organismo contra un ataque hostil. Los componentes del sistema inmunológico involucrados en la aceptación o rechazo de un órgano comprenden mecanismos bien conocidos como los antígenos de histocompatibilidad (HLA), linfocitos y productos celulares (citoquinas), cuyos mecanismos de acción están siendo investigados.

\* Medicina Interna, Nefrología, Hospital de Clínicas Caracas.

## Antígenos de histocompatibilidad mayor

Los trasplantes son rechazados, en gran parte, debido a barreras impuestas por el complejo de incompatibilidad mayor (MHC). Este complejo consiste en una serie de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Estos genes contienen el código de glicoproteínas de superficie llamados antígenos de leucocitos humanos (HLA). Hay dos tipos de HLA: Clase I: (HLA-A, -B y -C) expresados en las membranas celulares de casi todas las células del cuerpo y Clase II: (HLA-DP, -DQ y -DR) expresados en un número limitado de células que incluyen: linfocitos B, macrófagos, monocitos y células dendríticas. Los antígenos Clase II pueden ser inducidos a aparecer en la superficie de ciertas células: linfocitos T, células endoteliales y células tubulares renales por la acción de citoquinas (factor de necrosis tumoral o interferón gamma) (5,6).

Normalmente las glicoproteínas HLA presentan antígenos extraños a los linfocitos T e inician una respuesta inmune. Krensky y Col. han demostrado que las moléculas de HLA tienen zonas para retener antígenos e interactuar de forma específica con el complejo receptor de células T/CD3 (TCR/CD3). El HLA Clase I interactúa con linfocitos T CD8 positivos y el HLA Clase II con los CD4 positivos. La función fisiológica de las moléculas de HLA es de presentar antígenos a los receptores de células T, lo cual desencadena una reacción de rechazo al órgano trasplantado. Más aún, las moléculas de HLA del órgano trasplantado pueden por sí solas, actuar como un antígeno extraño (7).

## Linfocitos

Los linfocitos son los principales actores en la respuesta inmunológica y se clasifican según marcadores localizados en la superficie celular. Los dos tipos más importantes se clasifican por la presencia de marcadores para células B o T. Los linfocitos que no poseen ninguno de estos dos marcadores comprenden un gran número de linfocitos que incluyen linfocitos grandes con citoplasma granuloso llamados linfocitos asesinos o *natural killer (NK) cells*. Estas células no se adhieren, no tienen actividad fagocitaria, no tienen inmunoglobulinas en su superficie y su actividad destructora no tiene una restricción por HLA. Pareciera que cualquier estímulo al sistema inmunológico del paciente puede desencadenar su actividad "asesina". Frecuentemente se hallan en el injerto durante el rechazo.

Los linfocitos B se maduran en la médula ósea y en los tejidos periféricos y son los responsables de la inmunidad humoral. Estas células son HLA Clase II positivas y pueden interactuar con células presentadoras de antígeno en la activación de linfocitos T-CD4 positivos.

Los linfocitos T se maduran en el timo y son responsables de la respuesta inmunológica celular y de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Las células T inmaduras expresan marcadores celulares CD1 y/o CD2. Al llegar a su estado de maduración y salir del timo todas expresan los marcadores CD3. Las células maduras se pueden subdividir por la presencia de los antígenos de superficie CD4 o CD8. Las células CD4 interactúan solamente con antígenos HLA Clase II y por lo general tienen una función de ayudante/inductor. Estas células CD4 se pueden subdividir Th1 y Th2. Las Th1 se caracterizan por la producción de citoquinas proinflamatorias (interleuquina-2 e interferón), las Th2 producen citoquinas inmunorreguladoras y supresoras (interleuquinas -4, -5 y -10). Las CD8 interactúan con antígenos HLA Clase I y su función es más de tipo supresora o citotóxica.

Los receptores de las células T son los que proveen de especificidad al proceso de rechazo. Estas moléculas de superficie están compuestas de dos cadenas de polipéptidos (alfa [α] y beta [β]) unidas por cadenas disulfidas y contienen una porción constante y una región variable la cual está involucrada en el reconocimiento de antígenos específicos. Unido a este receptor se encuentra el complejo CD3 que contiene 5 cadenas polipeptídicas, polimórficas. Este

complejo receptor de células T/CD3 (TCR/CD3) actúa para transmitir la señal para la activación celular.

La interacción de linfocitos con las células presentadoras de antígeno no se limita únicamente al TCR/CD3, hay otras moléculas accesorias que contribuyen a la interacción desde varios puntos de vista: adhesión, activación y funciones efectoras específicas. Por ejemplo, el antígeno -1 de función asociada (LFA-1) interactúa con las moléculas de adhesión intracelular (ICAM -1 y ICAM -2) expresadas en las células presentadoras de antígeno como parte del mecanismo de adhesión leucocitaria (5,8).

## Células presentadoras de antígeno (APC)

Varios tipos celulares sirven para procesar y presentar antígenos y en forma general se denominan células presentadoras de antígenos (APC) e incluyen monocitos, macrófagos y células dendríticas. Estas células también liberan citoquinas (monoquinas) y prostaglandinas que sirven para promover y dirigir la respuesta inmunológica. Entre las más importantes están interleuquina -1 (IL -1) y el factor de necrosis tumoral - alfa (TNF -α) (5,8).

## Las citoquinas

La respuesta inmune celular está mediada, en gran parte, por un grupo de péptidos llamados citoquinas. Estas proteínas juegan un papel importante en la comunicación entre las células inductoras y las efectoras durante las reacciones inflamatorias e inmunológicas (tabla 2) (9). La función de las citoquinas es inespecífica. La inducción de una respuesta inmune en presencia de un antígeno apropiado inicia una interacción recíproca entre la APC y los linfocitos T con un receptor para ese antígeno. Esta interacción resulta en la producción de IL -1 e IL -6 por parte del macrófago (APC) y, a su vez, induce la producción de otros interleuquinas por parte de la célula T (5,8).

## Interleuquina -1(IL-1):

Se pensaba que la IL-1 era exclusivamente producida por macrófagos y monocitos, pero se ha visto que también puede ser producida por otros tipos celulares, incluyendo: células mesangiales renales, células endoteliales, etc. Tiene un amplio espectro de actividades, inicialmente se llamó factor activación linfocitaria, pirógeno endógeno, etc. IL-1 tiene acción de mensajero a corta y a larga distancia. Acorta distancia, actúa como coactivador de los linfocitos T, tiene actividad regulatoria en el desarrollo y maduración de los linfocitos B y T e induce la síntesis y liberación de otras linfoquinas y de sus receptores. A larga distancia estimula el metabolismo del ácido araquidónico y la secreción de proteínas inflamatorias (proteasas neutrales como: colagenasas, elastasas, activador plasminogénico y actúa también como pirógeno) (5,8).

## Interleuquina-2 (IL-2):

La IL-2 es un péptido único de 15.5 KD producido por linfocitos T horas después de estimulación del TCR/CD3. Inicialmente descrito como el factor mitogénico de los linfocitos T, se ha determinado que los linfocitos B y los "asesinos naturales" también responden a la IL-2. Esa actividad se debe a la expresión, por parte de la célula, de receptores para IL-2 (IL-2R). Estos receptores tienen una alta afinidad para la IL-2 y una vez activado hace que los linfocitos T entren en mitosis e inicien una expansión clonal (5,8).

## Interleuquinas -3(IL-3) y -4 (IL-4):

La IL-3 es una glicoproteína derivada de los linfocitos T que mantienen la viabilidad y la diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas: granulocitos, macrófagos, megacariocitos, eosinófilos, células eritroides y linfocitos T y B. La IL-4 actúa como coestimulante de los linfocitos B y aumenta la expresión de los antígenos de histocompatibilidad mayor. También actúa estimulando las células progenitoras hematopoyéticas. La IL-4 se ha demostrado que juega un papel importante en el cambio de clase de las

inmunoglobulinas, facilitando el pase a IgG1 y suprimiendo la producción de IgM, IgG2a, IgG2b e IgG3 (5,8).

## Interleuquina -6 (IL-6)

IL-6 se produce durante la respuesta inmunológica e influye en el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T y B. Su actividad sólo se ve en presencia de otras interleuquinas, particularmente IL-1. En los linfocitos T la IL-6 no solamente actúa directamente sino que induce la aparición de IL2R. Conjuntamente con IL-1 induce la producción de proteínas de reacción de fase aguda a nivel de los hepatocitos y actúa como pirógeno endógeno (5,8).

## Factor de necrosis tumoral (TNF)

El TNF es un producto de macrófagos activados y tiene acciones metabólicas e inflamatorias. Induce la producción de IL-1, de factores procoagulantes y produce la adhesión y activación de neutrófilos. En los linfocitos T induce la aparición de IL-2R y del HLA-DR aumentando la respuesta proliferativa inducida por IL-2 y aumenta la producción de interferón-gamma (5,8).

## Células endoteliales

Son un componente importante en la actividad inmunológica: expresan antígenos del HLA y otros antígenos endoteliales específicos por la acción de las interleuquinas desencadenando una respuesta inmunológica. También pueden expresar moléculas de adhesión (ICAM-1) y aumentar su interacción con las células T (5,8).

## Mecanismo inmunológico del rechazo del injerto: rechazo hiperagudo

Es la destrucción inmunológica del injerto que ocurre en las primeras 24 horas después del trasplante, a menudo tan pronto como se conecta el injerto. Esta respuesta se debe a la presencia de anticuerpos preformados contra los antígenos del donante. Típicamente, el paciente manifiesta una enfermedad inmunológica severa con coagulación intravascular diseminada y activación del complemento (6). El injerto se hace hemorrágico y si no se extrae inmediatamente puede romperse. Histológicamente hay trombos de fibrina y plaquetas y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares con ausencia de infiltrado mononuclear (10). Este tipo de rechazo no tiene tratamiento pero puede ser prevenido haciendo una prueba cruzada (determinación de anticuerpos preformados) antes del trasplante. En pacientes altamente sensibilizados se puede hacer la prueba cruzada con citometría de flujo.

El mecanismo primario del rechazo hiperagudo es la activación de la cascada del complemento por los anticuerpos del receptor contra los antígenos del HLA (o endoteliales de las células del donante). Los anticuerpos preformados se producen por exposición del receptor a transfusiones sanguíneas, embarazos previos, trasplantes previos y algunas infecciones (5,6).

## Rechazo agudo acelerado

Los rechazos agudos acelerados comienzan a manifestarse entre las 24 y las 72 horas post-trasplante. A menudo son mediados por anticuerpos preformados, pero pueden también deberse a una reacción inmunológica mediada por células ya que, en algunos casos, se observa una respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales tipo OKT3 dirigidos contra el complejo TCR/CD3 (5). Un trasplante previo rechazado precozmente, es el factor de riesgo más importante para este tipo de rechazo (6). Histológicamente, el hallazgo más frecuente es la necrosis fibrinoide de los pequeños vasos sanguíneos (11).

## Rechazo agudo

Aproximadamente el 50% de los trasplantes cadavéricos presentan un rechazo agudo después de las 72 horas, más frecuentemente entre los días 10 y 60 post-trasplante (5). Pero puede ocurrir

meses y años post-trasplante, frecuentemente asociado a la discontinuación del tratamiento inmunosupresor. Histológicamente, se caracteriza por una infiltración de células mononucleares, que pueden ser severas, con evidencia de daño humoral. Estudios de este infiltrado han demostrado que contiene aproximadamente: 50% de linfocitos T 25% de monocitos y macrófagos y un 12 % de linfocitos B (6).

La respuesta celular al rechazo puede considerarse que ocurre en varias etapas similar a lo que sucede con la cascada de coagulación o la del complemento. El primer paso es el reconocimiento del injerto involucra la presentación del antígeno. Las células presentadoras son capaces de fagocitar células del donante intactas o de captar por endocitosis antígenos extraños circulantes. Una vez dentro de las APC, el antígeno es procesado y a través del HLA Clase II es presentado a los linfocitos T. Datos recientes sugieren que algunos linfocitos T son capaces de reconocer antígenos del donante presentados por las APC del mismo donante, no solamente del receptor. El segundo paso es el reconocimiento del antígeno a través de una compleja interacción entre los linfocitos T y los APC. Esta interacción ocasiona la liberación de citoquinas, produciendo interacciones intercelulares que conducen a la obtención de un cúmulo de diferentes tipos celulares: linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, citotóxicos, linfocitos B y otros leucocitos proinflamatorios. La IL-1 por parte de los APC sirve para coestimular las células T e inducir la producción, tanto de IL-2 como de su receptor (IL-2R). Por ende, la activación de los linfocitos T depende de dos o más señales: 1. La presentación de antígenos, y 2. La activación por IL-1 y posiblemente IL-6. La IL-1 produce una activación de la adenil ciclasa, aumentando el AMP cíclico intracelular, lo cual aumenta la activación del factor nuclear- kappa B (NF-kB), una proteína capaz de unirse al DNA nuclear y activar (aparentemente) la transcripción de IL-2 y de IL-2R (7,12).

La activación del TCR/CD3, así como los receptores CD4 y CD8, activan una tirosina kinasa la cual fosforila la coenzima fosfolipasa Ch1 iniciando la hidrólisis de tipo fosfodiesterasa en el fosfatidilinositol 4,5 - bifosfato (PIP2). Esta hidrólisis produce dos potentes segundos mensajeros intracitoplasmáticos: el inositol 1,4,5 - trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DG). El IP3 aumenta el nivel de calcio citoplasmático libre. El aumento inicial del calcio citoplasmático libre es debido a la acción de IP3 en un receptor específico en el retículo endoplasmático, pero la permanencia del calcio libre, depende del flujo de calcio a través de la membrana celular. Esta elevación prolongada del calcio intracelular (por horas) parece ser indispensable para los cambios bioquímicos subsiguientes. El DG produce la activación de la proteína kinasa C (PKC). El aumento del calcio intracitoplasmático y la activación sostenida del PKC funcionan sinérgicamente para promover la expresión de varias proteínas reguladoras nucleares y en la activación transcripcional y expresión de genes centrales para el crecimiento de las células T. La calcineurina, una fosfatasa proteica B2 (dependiente de calcio y calmodulina) participa en la transducción de la señal (7,5) (Gráfica 1).

La estimulación de las células T únicamente por la vía TCR/CD3 (ya descrita), sin señales coestimuladoras, induce una parálisis o anergia. La liberación de IL-2 requiere de una serie de señales coestimuladoras y de interacciones intercelulares entre los linfocitos T y las APC: la interacción entre CD2 de las células T con la CD58 (LFA-3) en las APC, la proteína CD5 con la CD72 y la CD11a/cd18 con la CD54 (ICAM-1) producen señales coestimuladoras. Hay evidencia de señales inhibitorias, la interacción entre la proteína CTLA-4 expresada en células activadas, con la proteínas B7-1/B7-2 produce una señal negativa.

La consecuencia de la activación, es la producción de una serie de citoquinas esenciales para la proliferación de linfocitos T y posteriormente para estimular la producción de macrófagos y granulocitos. Hay liberación de interferón gamma que induce la expresión de HLA clase II, liberación de IL-4, IL-5, IL-6 que producen

expansión clonal de linfocitos B y la diferenciación de células plasmáticas con producción anticuerpos. Con esta liberación de linfocitos las células T se dividen y asumen diferentes funciones tales como la citotoxicidad. Las células T CD4+ "ayudadoras" comienzan a estimular los linfocitos B con la eventual producción de anticuerpos. Un rechazo agudo es, en definitiva, la combinación de una respuesta inmunológica humoral y celular.

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad no son los únicos agresores en casos de rechazo de tipo vascular. Anticuerpos antiendoteliales dirigidos contra antígenos de superficie celular endoteliales no del tipo HLA pueden desencadenar un rechazo hiperagudo, agudo acelerado o agudo de tipo vascular (5).

### Medicamentos inmunosupresores:

Por lo anteriormente descrito, es obvio que es indispensable el uso de medicamentos antirrechazo para evitar la pérdida del injerto. Lo ideal sería producir un estado de tolerancia hacia el trasplante (ver sección de tolerancia), pero hasta que llegue ese momento vamos a depender de una serie de drogas inmunosupresoras dirigidas a diferentes aspectos de la cascada de activación de las células T.

### Anticuerpos anticélulas T y otros anticuerpos antiproteína de superficie

Los anticuerpos antilinfocíticos policlonales (disponibles en Venezuela: ALG, ATgam) o los monoclonales (disponibles en Venezuela: OKT3), son a menudo usados como tratamientos de inducción por los primeros 7 a 14 días post-trasplantes, para establecer una cobertura inmunosupresora durante el tiempo en el cual el riñón trasplantado es más susceptible a presentar toxicidad por la ciclosporina (CsA). El uso de estos medicamentos ha reducido la incidencia de rechazo precoz (agudo acelerado) y es, particularmente, útil en pacientes con alto riesgo de rechazo: muy sensibilizados, retrasplantes, etc.

Los anticuerpos policlonales también se usan en el tratamiento del rechazo y más en casos de resistencia a los esteroides. Estos anticuerpos actúan con proteínas de la superficie celular de linfocitos y de otras células, inhibiendo su actividad y, por ende, la cascada de rechazo. Su mayor ventaja es su gran efectividad, sin embargo tienen la desventajas de requerir la administración de grandes cantidades de proteínas heterólogas (de caballo o conejo), con el potencial riesgo de una enfermedad del suero y los riesgos de infección especialmente por citomegalovirus (CMV). Estos policlonales pueden también inducir trombocitopenia, anemia y leucopenia, dependiendo de las dosis utilizadas (13). Esto último puede exacerbarse con el uso concomitante de azatioprina, motivo por el cual recomiendo la administración de ambos medicamentos después de haber recibido los resultados de la hematología de ese día.

El OKT3 es el prototipo de anticuerpo monoclonal. Actúa uniéndose a la cadena -E de la proteína CD3, del complejo TCR/CD3, en la superficie celular e inhibe su activación (Gráfica 2). En un estudio multicéntrico randomizado en los Estados Unidos se demostró que era más efectivo en la reversión de un rechazo agudo, en comparación con altas dosis de esteroides (94 vs 75%) (13,14). También se ha utilizado exitosamente como tratamiento de inducción en los primeros días post-trasplante (15). Durante las primeras dosis del medicamento se pueden observar reacciones tales como fiebre, escalofríos, síndrome de hiperpermeabilidad capilar (*capillary leak syndrome*), hipotensión, edema pulmonar, encefalopatía y hasta nefropatía con pérdida del injerto por trombosis vascular. Estas reacciones parecen ser menores en pacientes venezolanos (16). El factor de necrosis tumoral parece ser el responsable de estos efectos (17). Se han utilizado diversos métodos para disminuir las complicaciones: optimización de la hidratación, premedicación con altas dosis de esteroides, CsA, pentoxifilina, antiinflamatorios no esteroides (indometacina), anticuerpos antifactor tumoral- $\alpha$  y calcio-antagonis-

tas (18). El riesgo de infecciones virales particularmente por CMV, y el de malignidades hematológicas parece estar aumentando con el uso de OKT3(13).

Otros anticuerpos monoclonales (no disponibles en Venezuela) incluyen anticuerpos que actúan contra la porción no variable de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del TCR, anticuerpos antirreceptor  $\alpha$  de la IL-2 (CD25), anticuerpos específicos contra proteínas de superficie implicada en la generación de señales coestimuladoras: anti-LFA-1, (CD11A), anti-ICAM-1 (CD54), anti-OKT4 (anti-CD4) y anti TH-1H (CD52). Recientemente se han usado anticuerpos monoclonales dirigidos hacia el antígeno CD2 y también contraproteínas de coestimulación CD28-B7 que parecen ser efectivos en animales de experimentación.

### Corticosteroides

Los corticosteroides (disponibles en Venezuela) fueron utilizados inicialmente en trasplantes para tratar el rechazo agudo en pacientes recibiendo azatioprina como el medicamento inmunosupresor de mantenimiento. Actualmente se utiliza la prednisona (vía oral) en bajas dosis como tratamiento preventivo y la metilprednisolona (vía endovenosa), en altas dosis, como tratamiento del rechazo agudo. Los corticosteroides inhiben la proliferación de las células T y la producción de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, interferón y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) (Gráfica 2). En relación con la IL-2, se sabe que es inducida en células T por el llamado "complejo AP-1" y se ha demostrado que es antagonizado por el complejo "glucocorticoide-receptor". Este parece ser el mismo mecanismo por el cual los glucocorticoides inhiben la producción de otras citoquinas (13). Es este efecto sobre las citoquinas, lo que justifica su utilización en pacientes con rechazo agudo (19, 20). Se ha visto que muchos de los genes de transcripción de citoquinas contiene un elemento que responde a los glucocorticoides en la región 5 y es capaz de inhibir la transcripción. También parece ser que los corticosteroides son capaces de inducir la transcripción de un factor inhibitorio (factor I $\kappa$ B $\alpha$ ) (21, 14). Este factor disminuye la concentración de NF- $\kappa$ B que, como ya hemos mencionado parece actuar induciendo la transcripción de IL-2 y su receptor (13).

Otro mecanismo importante de los esteroides en su efecto anti-inflamatorio. La interacción de los glucocorticoides unidos a su receptor produce una disminución en la producción de colagenasas, elastasas y factor de activación de plasminógeno, a través de la inhibición del complejo AP-1, también son capaces de inducir la expresión de una neuroendopeptidasa que degrada varios neuropéptidos vasodilatadores (bradiquinina). Inhibe la acción de la fosfolipasa A2 con la disminución en la producción de fosfolípidos (13).

Terapias convencionales para el tratamiento del rechazo agudo incluyen altas dosis de glucocorticoides en bolus vía endovenosa (metilprednisolona : 500 a 1000 mg diario por 3 a 5 días). Sin embargo, a estos niveles no sólo se altera al sistema inmunológico, sino otros sistemas sensibles a esteroides. Más aún, se observan una serie de efectos secundarios indeseables: aumenta el riesgo de infecciones, hiperglicemia, hiperkalemia, osteoporosis, fragilidad capilar, inhibe el crecimiento en niños, edema, cataratas, miopatía esteroidea e hiperlipidemia (6,22). Vincenti, F. y Col. han sugerido el uso de dosis menores de esteroides: metilprednisolona: 3 mg/kg vía endovenosa diaria por 3 días o prednisona: 3 a 5 mg/kg vía oral diaria para el tratamiento del rechazo agudo, con resultados similares y con menor del número de complicaciones (23).

Recientemente se ha propuesto la utilización de Deflazacort, un nuevo glucocorticoide (no disponible en Venezuela). En Europa se ha demostrado que es similar a otros esteroides pero induce menos hiperglicemia e hipercalcemia, lo cual puede ser útil para disminuir la osteoporosis y los trastornos de crecimiento en niños (24).

### Azatioprina

El 1-metil-4-nitro-5-imidazolil (disponible en Venezuela) se convierte en la 6-mercaptopurina y en metilnitroimidazol, en forma no enzimática, dentro de las células. Es posible que ambos productos

actúen inhibiendo la fosfo-ribosil-pirofosfato sintetasa, previniendo la producción de AMP y la proliferación celular. También interactúan con los grupos amino y sulfidrilos de la membrana celular e interfieren con el proceso de reconocimiento de antígenos (13, 25) (Gráfica 2). Aun cuando se ha demostrado su utilidad para prevenir el rechazo, no tiene ningún efecto sobre el rechazo agudo ya establecido (14). Entre sus efectos secundarios encontramos: leucopenia y trombocitopenia, trastornos gastrointestinales, fiebre, hepatotoxicidad (26, 27) y aumento del riesgo de neoplasias, particularmente de piel (6, 22) La azatioprina también puede producir una neumonitis intersticial (13).

La dosis inicial de la azatioprina es de 1 a 2 mg/kg/día vía oral en una sola toma diaria y sugiero dar el tratamiento en la tarde para tener los resultados de la hematología de ese día, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento de inducción con globulinas anti-linfocíticas monoclonales o policlonales, como ya se ha mencionado.

### Ciclosporina (CsA)

La ciclosporina (disponible en Venezuela) es un pequeño péptido cíclico de origen fúngico que bloquea la actividad de las células T. Su efecto inmunosupresor depende de la formación de un complejo con su proteína receptora intracitoplasmática (ciclofilina). El complejo CsA-ciclofilina se une a la calcineurina e inhibe su actividad de fosfatasa. En condiciones normales, al activarse la célula T, aumenta el calcio intracitoplasmático y se activa la calcineurina que desfosforila un factor nuclear de células T activadas (NF-AT). Este factor desfosforilado, penetra al núcleo de la célula T y se une a otra proteína para formar un factor nuclear activado, al cual se une activando el gen de IL-2 (Gráfica 1). La ciclosporina unida a su receptor, inhibe la calcineurina y la desfosforilación de NF-AT, inhibe la expresión de proteínas reguladoras nucleares, la activación de genes y la producción de citoquinas (IL-2) y de sus receptores (IL-2R) (25) (gráficas 3). Hasta hace poco se pensó que el efecto de la CsA era de inhibir el crecimiento celular al prevenir la producción de citoquinas estimuladoras (14). Recientemente, se ha propuesto que la CsA promueve la producción de citoquinas inhibitorias del crecimiento, tales como el factor de transformación del crecimiento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Se ha demostrado que (1) hay un aumento de los niveles de RNA mensajero para el TGF- $\beta$  inducido por CsA en células T; (2) la CsA inhibe el crecimiento celular a través del TGF- $\beta$ , células sensibles; (3) la CsA estimula la producción de TGF- $\beta$  en algunos tipos celulares y (4) el TGF- $\beta$  inducido por la CsA es biológicamente activo. Se ha visto que el TGF- $\beta$  es un potente inhibidor de la proliferación de los linfocitos T inducida por la IL-2, pudiendo contribuir a la actividad inmunológica de la CsA (13, 14, 28).

La CsA está disponible en preparaciones por vía oral y endovenosa. Con la CsA inicialmente utilizada la absorción era errática, lenta e incompleta con una biodisponibilidad de aproximadamente 30% al inicio del tratamiento y aumentaba progresivamente durante las siguientes dos semanas. Las nuevas formulaciones de CsA (Sandimmune Neoral®) han mejorado su farmacocinética. El medicamento es altamente lipofílico, con un volumen de distribución de 3.5 a 13 L/kg. En sangre, del 50 al 70% de la ciclosporina está unida a elementos celulares, principalmente eritrocitos, el resto está unido a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución varía con la edad y el sexo del paciente (13). La CsA es altamente metabolizada en el hígado por el sistema citocromo P450 y se han aislado, por lo menos, 25 metabolitos, los cuales pueden tener efectos inmunosupresores y/o tóxicos (13).

El uso de la CsA, desde su introducción en la década de los 80, ha aumentado la sobrevida del trasplante renal en comparación con el tratamiento convencional de azatioprina y prednisona. Sin embargo, uno de sus mayores inconvenientes es el de su toxicidad tanto aguda como crónica (29). La forma aguda se presenta usualmente como una insuficiencia renal aguda, no-oligúrica, con retención de

sodio, hiperkalemia acidosis metabólica de gap aniónico disminuido (hiperclorémica). Por lo general, no hay hipertensión arterial ni fiebre. La CsA altera el metabolismo del ácido arquidónico aumentando el tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) y disminuyendo la producción de prostaglandinas vasodilatadoras (Pgl<sub>2</sub> y prostaciclina) (14, 6).

Se ha demostrado que la CsA es capaz de producir una nefrotoxicidad crónica caracterizada por fibrosis renal y cambios vasculares (30). Como el TGF- $\beta$  es una potente citoquina fibrogénica se pudiese entender como la actividad inmunosupresora de la CsA y pudiese estar muy unida a su complicación de nefrotoxicidad crónica. La pérdida de la función renal en pacientes tomando CsA por más de un año, fue demostrada claramente en pacientes trasplantados de corazón (toxicidad crónica). Biopsia de riñones nativos, demostraron la presencia de atrofia tubular y fibrosis intersticial en forma de banda (*striped*) que inicialmente se consideró como patognomónica. Hallazgos similares se han descrito en pacientes tomando CsA para psoriasis, diabetes mellitus tipo I y en animales de experimentación. A nivel de las pequeñas arterias y arteriolas hay engrosamiento mucoso de la íntima. En 1993 Solez y colaboradores publicaron una clasificación de la patología del trasplante renal conocida como la clasificación de Banff (31), donde describen los cambios histológicos para el diagnóstico de toxicidad por ciclosporina (tabla 3). El uso de calcioantagonistas, ácidos grasos tipo Omega -3 o pravastatina parece disminuir el riesgo de toxicidad por CsA y/o sus complicaciones (32, 33, 34).

Debido a lo anteriormente expuesto, se ha recomendado disminuir la dosis de CsA o discontinuar el tratamiento (30, 35). Otros estudios sugieren que el riesgo de rechazo crónico es mayor con bajas dosis de CsA (36). Almond y Col. demostraron que dosis de CsA menores de 5 mg/kg/día al año de trasplante, aumentaba el riesgo de rechazo agudo, posiblemente debido a una inmunosupresión inadecuada. Hallazgos similares han sido reportados en pacientes pediátricos. En un análisis de Opelz G. de más de 12.000 pacientes renales trasplantados, la sobrevida a los 5 años fue mayor en pacientes sin esteroides y con mayor dosis de CsA (37).

La dosis inicial de CsA varía de un centro de trasplante a otro. Por lo general, la dosis inicial oral es de 8-10 mg/kg/día y se modifica según los niveles en sangre. Desafortunadamente los niveles sanguíneos de CsA no se correlacionan con los hallazgos histológicos de nefrotoxicidad ni con los rechazos crónicos.

### Tacrolimus (FK506)

El FK 506 (disponible en Venezuela para pacientes con trasplante hepático) es un macrólido producido por un actinomiceto, descubierto por T. Got y T. Kino en Japón en 1984. Bloquea la activación de las células T por un mecanismo similar al de la CsA. A través de su receptor intracitoplasmático (*FK-binding protein*) (FKBP 12) se asocia al complejo calcineurina/calmodulina e inhibe su actividad (Gráfica 3). In vitro, el tacrolimus es 50 a 100 veces más potente que la CsA.

Este medicamento disminuye el daño hepático producido por la isquemia/reperfusión durante el trasplante y estimula la recuperación del hígado trasplantado. Es también efectivo para revertir rechazos agudos y prolonga la sobrevida de injertos de riñón, hígado, páncreas, corazón y pulmón en animales de experimentación. Sus efectos tóxicos son similares a los de la CsA: disminuye el flujo plasmático renal, el flujo cortical, aumenta la resistencia intrarrenal y produce lesiones vasculares (21). Si embargo, es más neurotóxico que la CsA y puede producir cefalea, temblor y hasta convulsiones (38).

En un estudio en pacientes trasplantados de hígado la dosis inicial de tacrolimus fue de 0.05 mg/kg cada 12 horas vía endovenosa y de 0.15 mg/kg cada 12 horas por vía oral (38). En un estudio reciente en pacientes trasplantados renales con rechazo agudo, la dosis de tacrolimus fue similar a la utilizada en pacientes trasplantados de hígado (39).

## **Micofenolato Mofetil (RS-61443)**

Es un derivado semisintético de un antibiótico fúngico (proximamente disponible en Venezuela con el nombre de Cellcept®) que se metaboliza en el hígado a ácido micofenólico (MPA), el cual es capaz de inhibir la enzima deshidrogenasa monofosfato de inosina (IMPDH) y bloquea la síntesis, de *novo*, de purinas, la proliferación de linfocitos T y B y suprime la formación de anticuerpos (40) (Gráfica 2).

En estudios multicéntricos randomizados, a doble ciego, tanto en Europa como en Estados Unidos, se ha demostrado la capacidad de este medicamento (2 a 3gr/día) de prevenir un rechazo agudo durante los primeros 6 meses de trasplante (41, 42). Aun cuando la sobrevida a los 6 meses era igual con mofetil que con azatioprina, se demostró una disminución significativa de la incidencia y severidad de rechazos confirmados por biopsia. Efectos adversos asociados a este medicamento incluyen: diarrea, esofagitis y gastritis. La incidencia de leucopenia e infecciones fue igual que con azatioprina (43). La toxicidad parece ser mayor en pacientes que reciben 3 gr/día versus aquellos que reciben 2gr/día (21).

## **Rapamicina (no disponible en Venezuela)**

La rapamicina (sirolimus) es un antibiótico macrocíclico producido por un actinomiceto, el *streptomyces hygroscopicus*, capaz de unirse al FKBP del FK506 (44). Sin embargo, el complejo rapamicina-FKBP no se une a la calcineurina y su mecanismo de acción intracelular no se ha determinado, pero parece que el complejo inhibe la activación de una proteína quinasa intracitoplasmática y pareciera bloquear mecanismos coestimuladores CD28/B7 (Gráfica 3). Como la rapamicina no interfiere con los eventos iniciales después de la activación de los linfocitos T es un débil inhibidor de la síntesis de citoquinas (14). También es un antagonista del efecto estimulador de las infoquinas tanto de las células B (inhibe la síntesis de inmunoglobulinas) como de células no inmunológicas (inhibe la proliferación de fibroblastos, células endoteliales, hepatocitos y células musculares lisas inducidas por factores de crecimiento), lo cual puede ser útil para disminuir o prevenir la vasculopatía crónica del injerto (rechazo crónico) (45).

En animales de experimentación la rapamicina ha aumentado la sobrevida de injertos incompatibles y ha sido usada en animales con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino-dependiente) (45). En estos momentos se están llevando a cabo estudios de fase I y II en pacientes trasplantados de riñón y corazón para determinar la dosis oral máxima tolerada y su eficacia en la prevención del rechazo (46). Informes preliminares sugieren que el medicamento es efectivo en reducir la incidencia de rechazo sin nefrotoxicidad ni hipertensión (21).

## **Mizoribine (no disponible en Venezuela)**

Este medicamento inhibe una o dos enzimas (la deshidrogenasa monofosfato de inosina [IMPDH] y la sintetasa monofosfato de guanosa), bloquea la biosíntesis, de *novo*, de purinas y frena la proliferación de linfocitos T y B (similar a la azatioprina y al mofetil) (21) (Gráfica 2). Se ha demostrado que aumenta la sobrevida del injerto en animales de experimentación. Ha sido aprobada en Japón como tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados (47). Parece ser tan o más efectivo que la azatioprina, pero menos mielosupresor y hepatotóxico (21).

## **15 Deoxyspergualina (no disponible en Venezuela)**

Se desconoce su mecanismo de acción, pero es muy efectivo previniendo la diferenciación de los linfocitos T y B hacia células efectoras maduras (48). Parecen ser efectivas en pacientes con rechazos agudos resistentes a corticosteroides y actualmente se están conduciendo estudios de fase III en los Estados Unidos (14). Su mayor importancia parece ser la de poder prolongar la sobrevida de islotes de animales de experimentación y su potencial utilidad en este tipo de trasplantes en pacientes diabéticos (21). Un problema

con este medicamento es su baja biodisponibilidad por la vía oral y debe ser administrada por vía parental. Produce mielosupresión y trastornos gastrointestinales (21).

## **Brequinar Sodium (no disponible en Venezuela)**

Este medicamento es un inhibidor no competitivo de la deshidrogenasa de dihidroorotato, la cuarta enzima en la vía de síntesis de *novo* de las pirimidinas y bloquea su formación, siendo un potente inhibidor de la proliferación de los linfocitos B y T (49). *In vivo*, suprime la producción de anticuerpos en respuesta a antígenos dependientes de los linfocitos T. Parece ser muy efectivo cuando es usado conjuntamente con CsA, pero tiene un estrecho índice terapéutico, produce leucopenia, trombocitopenia y diarrea (21).

## **Leflunomide (no disponible en Venezuela)**

Es una prodroga inmunosupresora que a nivel del intestino delgado (posiblemente también en el hígado) se convierte en su forma activa: A77 1726 (21, 14). Está siendo estudiada para el tratamiento de la artritis reumatoide (Fase II) (50). También se ha visto su utilidad en controlar rechazos agudos y crónicos en animales de experimentación. Su mecanismo de acción parece ser la síntesis de pirimidinas (similar al brequinar), pero también es capaz de inhibir la tirosina quinasa asociada a receptores de factores de crecimiento (14) (Gráfica 2).

## **Tolerancia**

Los tratamientos inmunosupresores arriba descritos disminuyen el riesgo de rechazo del trasplante, pero requieren su uso permanente aumentando en el paciente el riesgo de infecciones, neoplasias y efectos secundarios a los medicamentos. Tolerancia se define como el estado en el cual no hay respuesta inmunológica a un antígeno extraño. En caso de tolerancia específica, el paciente acepta el trasplante renal pero puede responder a otros antígenos (infecciones) (5, 51). Un régimen inmunopresor ideal sería el que, después de un corto periodo de tiempo, resultara en una tolerancia permanente al injerto.

Actualmente hay terapias que inducen tolerancia en animales de experimentación y todos parecen dirigirse a bloquear la rama aferente de la respuesta inmunológica: a) modificando las interacciones celulares de las APC, b) depletando la población de linfocitos T activados, y c) previniendo la proliferación clonal de los linfocitos T reactivos (52).

Una de las posibilidades para crear tolerancia es la de aumentar las células T supresoras. Este aumento de linfocitos supresores puede ser la razón del beneficio de transfusiones de sangre específicas del donante al receptor antes del trasplante de donante vivo o de donaciones múltiples en la era pre-CsA (53). Otra posibilidad es la de crear anticuerpos antidiotípicos que regulen las respuestas de los linfocitos -T y -B. Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD2 o proteínas solubles capaces de bloquear la vía coestimuladora CD28-B7 parecen ser efectivos, en modelos preclínicos, para inducir tolerancia. Recientemente ha habido estudios sugiriendo la combinación de trasplante renal y de médula ósea del mismo donante para crear tolerancia (14).

## **CONCLUSIONES**

En la última década se han hecho grandes avances en el conocimiento de los factores que contribuyen al rechazo del injerto y en desarrollar diferentes modalidades terapéuticas. Hoy en día, el médico de trasplante tiene a su disposición una mayor selección de inmunosupresores que le permiten una mejor regulación para prevenir y/o tratar el rechazo agudo y crónico. Idealmente se espera algún día desarrollar moléculas o células capaces de inducir un estado de tolerancia a órganos de donantes vivos, de donantes cadavéricos y posiblemente de animales (xenotrasplante).

**Tabla 1: Población en tratamiento sustitutivo renal**

País	Nº Total	HD(%)	DPAC(%)	Tx(%)
Alemania	26.747	75.3	2.5	21.7
Australia	5.399	32.8	14.6	51.9
Canadá	10.401	32.4	14.1	50.1
España	13.638	63.3	5.4	31.1
Estados Unidos	147.222	62.4	8.4	26.5
Francia	20.019	63	4.5	23.1
Gran Bretaña	16.155	25.6	21.8	52.0
Holanda	5.462	41.9	12.1	45.9
Israel	1.891	55.6	18.0	21.5
Italia	18.929	73.1	7.7	18.4
Japón	83.489	92.4	3.9	3.8
Polonia	2.649	61.0	0.8	35.4
Suecia	3.299	33.7	8.2	57.6
Venezuela	1.634	41.7	30.2	28.1

Modificado de Agodoa LYC, et al: *USRD 1990 Annual Data Report*, Bethesda MD, The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, August 1990; Nissensson AR: Options for Patients with End-Stage Renal Disease de *Handbook of Kidney Transplantation*, Ed. Danovitch GM, Primera Edición 1992 y Datos aportados por la Asociación de Trasplantes de Venezuela.

**Tabla 2: Citoquinas involucradas en la inmunología del trasplante**

Citoquina	Fuente Primaria	Acción Principal
IL-1	Macrófagos Endotelio	Estimula linfocitos T
IL-2	Linfocitos T	Induce su crecimiento y diferenciación
IL-3	Linfocitos T	Promueve crecimiento diferenciación de las células inmaduras de la médula ósea
IL-4	Linfocitos T	Factor de crecimiento de los linfocitos B
IL-5	Linfocitos T	Factor de diferenciación de eosinófilos
IL-6	Linfocitos Macrófagos Endotelio	Estimula la proliferación de linfocitos T y B
IFN-Gamma	Linfocitos T	Induce la expresión del HLA
TNF	Macrófagos	Proinflamatorio, prepara los linfocitos T
MAF	Linfocitos T	Factor de activación de macrófagos

Modificado de: *Handbook of Kidney Transplantation*, Ed. Danovitch GM, Primera Edición, 1992.  
IL= Interleuquinas, IFN= Interferón, TNF= Factor de necrosis tumoral, MAF= Factor activador de macrófagos.

**Tabla 3: Clasificación de Banff**

Categorías diagnósticas para biopsias de trasplantes renales

1. Normal
2. Rechazo hiperagudo
3. Cambios limítrofes
4. Rechazo agudo
  - a) Grado I leve
  - b) Grado II moderado
  - c) Grado III severo
5. Nefropatía crónica
  - a) Grado I leve
  - b) Grado II moderado
  - c) Grado III severo
6. Otras
  - a) Trastornos linfoproliferativos post-trasplante
  - b) Cambios inespecíficos
  - c) Necrosis tubular aguda
  - d) Nefritis intersticial aguda

e) Cambios asociados a la CsA (agudos y crónicos)

- Tubular: Vacuolización isométrica, inconclusiones eosinofílicas y microcalcificaciones
- Vascular: Depósitos nodulares hialinos en las arteriolas aferentes, microangiopatía trombótica, cambios oclusivos arteriulares y degeneración de la media
- Intersticial: Fibrosis focal o en banda
- Glomerular: Esclerosis o colapso glomerular isquémico, hiperplasia del aparato juxtaglomerular

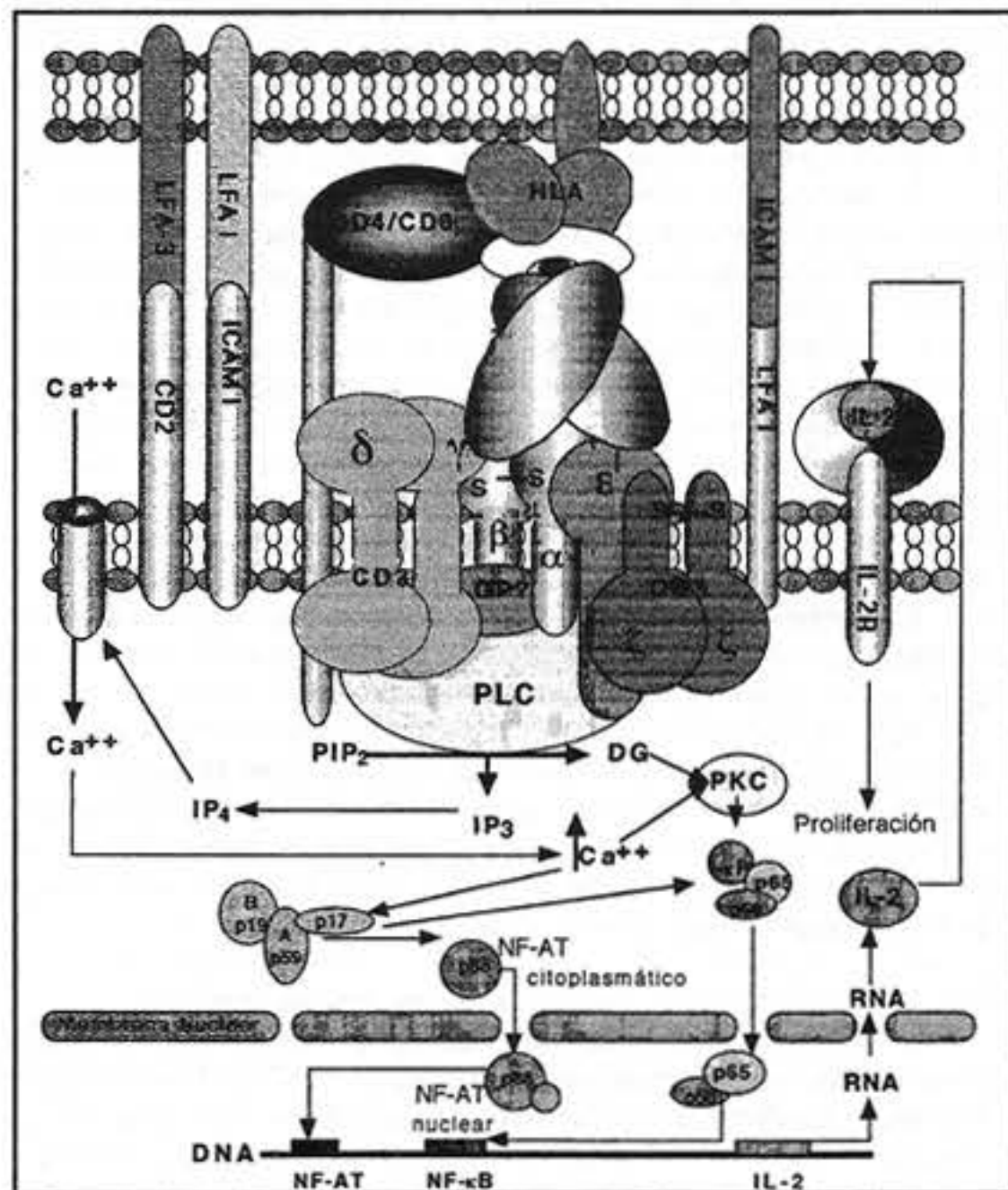
- f) Daño subcapsular
- g) Daño agudo endotelial pre-trasplante
- h) Necrosis papilar
- i) De *ново* glomerulonefritis
- j) Recurrencia de enfermedad de base
- k) Enfermedad pre-existente
- i) Otras

ción

Modificado de: Solez K, et al: *International Standardization of Criteria for the Histologic Diagnosis of Renal Allograft Rejection: The Banff Working Classification of Kidney Transplant Pathology*, Kidney International, 1993

**Gráfica 1: Interacción intercelular y la activación intracelular del linfocito T**

Modificado de Krensky AM, et al: T-Lymphocyte-antigen Interactions in Transplant Rejection, *N Engl J Med*, 1990; *Advanced Immunology*, Ed. Male D, B Champion, A Cooke and M Owen: Second Edition, J.B. Lippincott Co., 199 y Suthanthiran M, et al: *Immunosuppressants: Cellular and Molecular Mechanisms of Action*, *Am. Journal of Kidney*

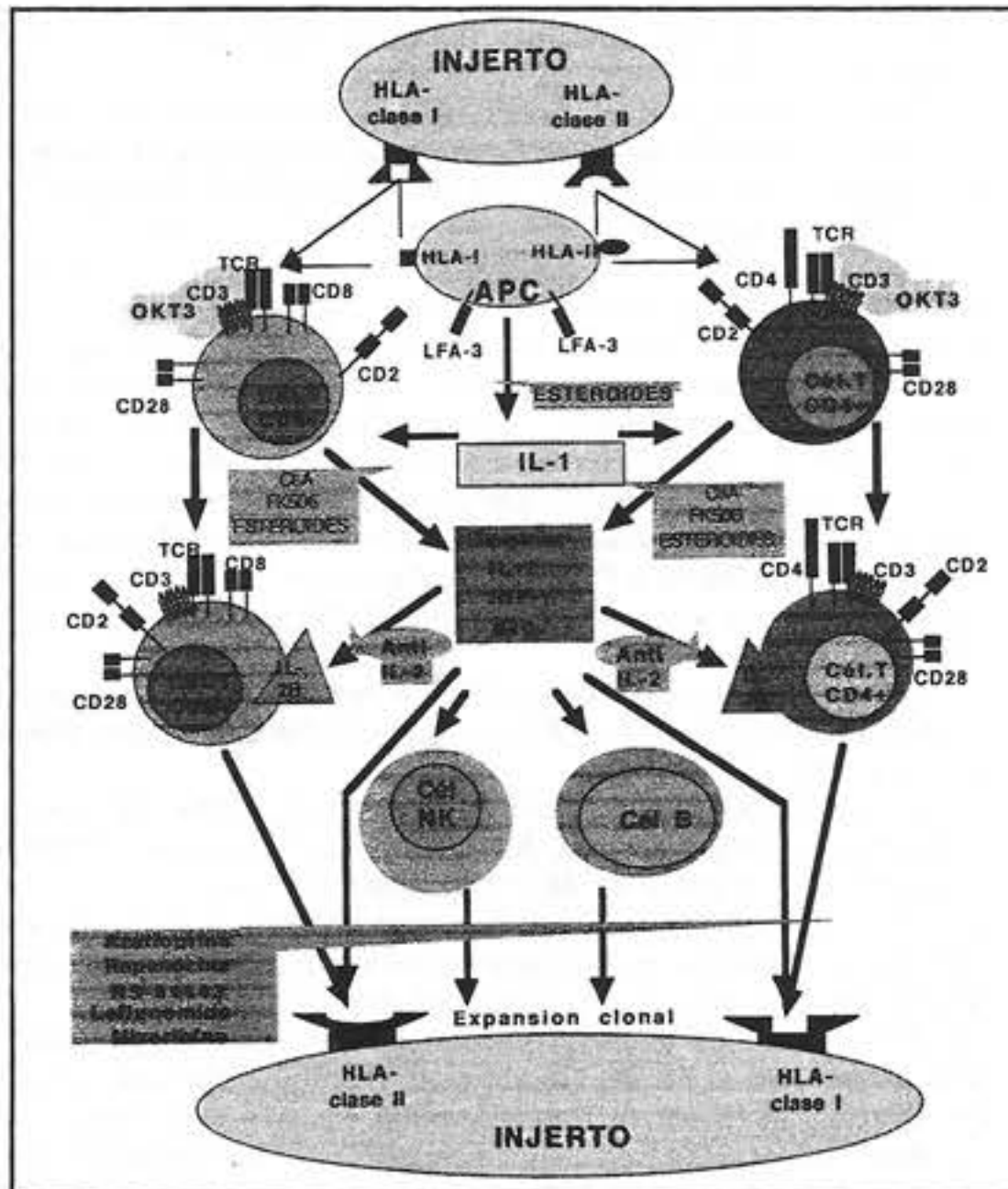


*Diseases*, 1996. HLA: Antígeno de histocompatibilidad humana, TCR: receptor de las células T, CD3: *clusters* de diferenciación 3 y sus cadenas **a, b, g, d y e**, ICAM: moléculas de adhesión intercelular, LFA: antígeno funcional leucocitario, CD2: *clusters* de diferenciación 2, CD4/8:

*clusters* de diferenciación 4 y 8, GP: proteína G, PLP: fosfolipasa C, PIP2L4, 5 bifosfato de fosfatidilinositol, IP3: 1, 4, 5 trifosfato de inositol, IP4: 1, 3, 4, 5 tetrafosfato de inositol, DG: Diacil glicerol, Ca<sup>++</sup>: calcio libre, PKC: proteína quinasa C, IL-2: interleuquina 2, NF-AT: factor nuclear de células T activas, NF-κB: factor nuclear kappa B, RNA: ácido ribonucleico, DNA: ácido desoxirribonucleico.

**Gráfica 2:** Respuesta inmunológica de rechazo contra el órgano trasplantado y sitios de acción de drogas inmunosupresoras

Modificado de: Krensky AM, et al: T-Lymphocyte-antigen Interactions in Trasplant Rejection, *N Engl J Med*, 1990; *Advanced Immunology*, Ed. Male D, B Champion, A Cooke and M Owen, Second Edition, JB Lippincott Co., 199 y Suthanthiran M, et al:



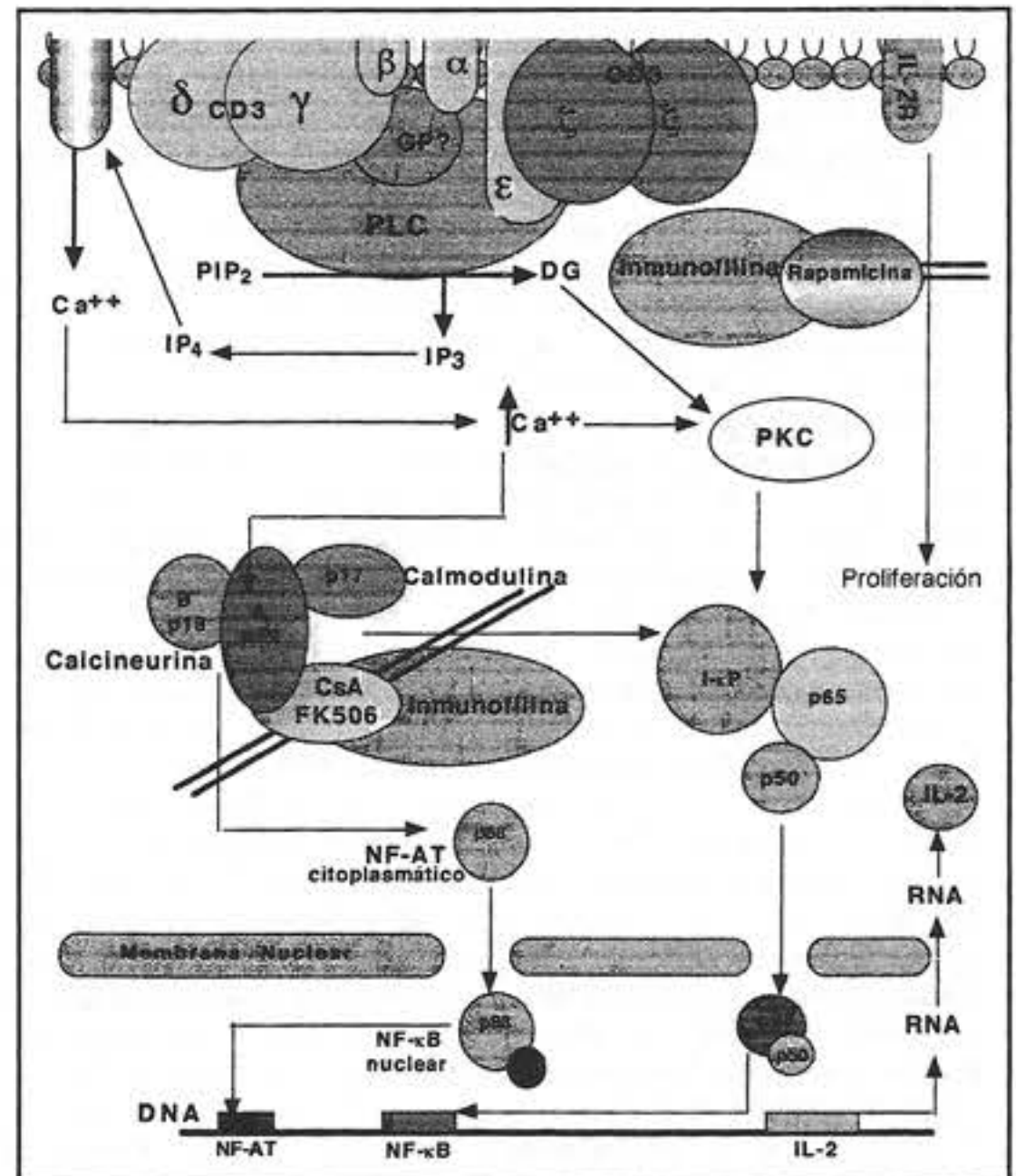
Immunosuppressants: Cellular and Molecular Mechanisms of Action, *Am. Journal of Kidney Diseases*, 1996.

HLA: Antígeno de histocompatibilidad humana I y II, APC: célula presentadora de antígeno, TCR: receptor de las células T, CD3: *clusters* de diferenciación 3, ICAM: moléculas de adhesión intercelular, LFA: antígeno funcional leucocitario, CD2: *clusters* de diferenciación 2, CD4: *clusters* de diferenciación 4, CD8: *clusters* de diferenciación 8, CD28: *clusters* de diferenciación 28, OKT3: anticuerpos monoclonales antilinfocíticos dirigidos contra el antígeno CD3, INF-γ: Interferón gamma, IL-2: interleuquina 2, IL-2R: recepto para la interleuquina 2, anti-IL-2: anticuerpos anti interleuquina 2, Cél. B: linfocitos B, Cél. NK: linfocitos asesinos naturales, Cél. T: linfocitos T CD4+ o CD8+, RS-61443: micofenolato de mofetil, IL-1:interleuquina 1.

**Gráfica 3:** Sitios de acción intracelular de la CsA, el FK506 y la

## Rapamicina

Modificado de: Krensky Am et al: T- Lymphocyte-Antigen Interactions in Trasplant Rejection, *N Engl J Med*, 1990; *Advanced Immunology*, Ed. D Male, B Champion, A Cooke and M Owen, Second Edition, J.B. Lippincott Co., 199 y Suthanthiran M et al:



Immunosuppressants: Cellular and Molecular Mechanisms of Action, *Am. Journal of Kidney Diseases*, 1996.

HLA: Antígeno de Histocompatibilidad Humana, TCR: receptor de las células T, CD3: *clusters* de diferenciación 3 y sus cadenas **a, b, g, d y e**, ICAM: moléculas de adhesión intercelular, LFA: antígeno funcional leucocitario, CD2: *clusters* de diferenciación 2, CD4/8: *clusters* de diferenciación 4 y 8, GP: proteína G, PLP: fosfolipasa C, PIP2L 4, 5 bifosfato de fosfatidilinositol, IP3: 1, 4, 5 trifosfato de inositol, IP4: 1, 3, 4, 5 tetrafosfato de inositol, DG: Diacil glicerol, Ca<sup>++</sup>: calcio libre, PKC: proteína quinasa C, IL-2: interleuquina-2, NF-AT: factor nuclear de células T activas, NF-κB: factor nuclear kappa B, RNA: ácido ribonucleico, DNA: ácido desoxirribonucleico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Evans RW. Quality of Life Assessment and the Treatment of End-Stage Renal Disease. *Transplant Rev.* 4: 28-51, 1990.
2. Nissenson AR. Options for Patients with End-Stage Renal Disease. *Handbook of Kidney transplantation*, Ed. Danovitch GM, First Edition, Little Brown and Co. 1-17, 1992.
3. Hutchison TA, DC Thomas, JC Lemieux and Harvey : Pronostically Controlled Comparison of Dialysis and Renal Trasplantation. *Kidney Int.* 26: 44-51, 1984.
4. Nissenson AR and FK Port: Outcome of End-Stage Renal Disease in Patients with Rare Causes of Renal Failure I, Inherited and Metabolic Disorders. *QJ Med.* 73 (271): 1055-62. 1989.
5. Young SM and SC Jordan: Trasplantation Immunology. *Handbook of Kidney Trasplantation*, Ed. Danovitch GM, First Edition, Little Brown and Co. 19-42, 1992.

6. Perkins DL and CB Carpenter: *Immunobiology of Trasplantation. Brenner and Rector's The Kidney*, Ed. BM Brenner, Fifth Edition, W.B. Saunders 2576-2601, 1996.
7. Krensky AM, A Weiss, G Crabtree, M M Davis and P Parham: T-lymphocyteantigen Interaction in Transplant Rejection. *New Engl J Med.* 322: 510-517, 1990.
8. *Advanced Immunology*, Ed. Male D, Champion B, Cooke A and Owen M. Second Edition, J.B. Lippincott Co. 1991.
9. Mizel S. The Interleukins. *FASEB* 3: 2379-87, 1989.
10. Salomon D and TB Strom: *Diagnosis and Treatment of Rejection. Renal Transplantation*, Ed. Garavoy, MR and RD Guttman, First Edition, Churchill Livingstone Inc., 125-156, 1986.
11. Neild GN and CJ Rudge CJ: *Acute and Chronic Rejection. Immunology of Renal Transplantation*, Ed. Thomson AW and GRD Catto, First Edition, Edward Arnold, 221-234, 1993.
12. Krensky AM: T Cells in Autoimmunity and Allograft Rejection. *Kidney Int.* 45 (S44): S50-S56, 1994.
13. De Mattos AM, AJ Olyaei and WM Bennett: Pharmacology of Inmunosuppressive Medications Used in Renal Diseases and Transplantation. *Am Journal of Kidney Diseases* 28: 631-667, 1996.
14. Suthanthiran M, RE Morris and TB Strom: Inmunosuppressants: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Am. Journal of Kidney Diseases*, 28 (2): 159-172, 1996.
15. Norman DJ, L Kahana, FP Stuart Jr., JR Thistlethwaite Jr., CF Schield III, A Monaco, J Dehlinger, SC Wu, A Van Horn and TP Haverty: A Randomized Trial of Induction Therapy with OKT3 in Kidney Transplantation. *Transplantation*, 55: 44-50, 1993.
16. Stempel CA, A Arminio, J Weisinger and CJ Milanés: Absence of Cytokine Release Syndrome in Venezuelan Patients on OKT3 for Steroid Resistant Rejection (Abs). *J Am Soc Nephrol*, 4: 964, 1993.
17. Abramowicz D, L Schandene, M Goldman, A Crusiaux, P Vereerstraeten, L DePauw, J Wybran, P Kinnaert, E Dupont and C Toussaint: Release of Tumor Necrosis Factor, Interleukin-2 and Gamma Interferon in Serum After Injection of OKT3 Monoclonal Antibody in Kidney Transplant Recipients. *Trasplantation*. 47: 606-608, 1989.
18. Abramowicz D, L DePauw, A Lemoine, F Sermon, M Surquin, JM Doutrelepont, B Ickx, M Depierreux, JL Vanherweghem, P Kinnaert, M Goldman and P Vereerstraeten. Prevention of OKT3 Nephrotoxicity After Kidney Transplantation, *Kidney Int.* 49 (53): S39-S43, 1996.
19. Knudsen PJ, CA Dinarello and TB Strom: Glucocorticoids Inhibit Transcription and Post-Transcriptional Expression of Interleukin-1. *J. Immunol.* 139: 4129-34, 1987.
20. Zanker B, G Walz, KJ Wiedeer and TB Strom: Evidence that Glucocorticoides Block Expression of the Human Interleukin-6 Gene by Accessory Cells. *Transplantation*. 49:183-185, 1990.
21. Morris RE. Mechanism of Action of New Inmunosuppressive Drugs. *Kidney Int.* 40 (S53): S26-38, 1996.
22. *Drug Information. AHFS*, Ed. McEvoy GK, American Society of Health-system Pharmacists, Copyright 1996.
23. Vincenti F, W Amend, NJ Feduska, RM Duca and O Salvatierra Jr.: Improved Outcome Following Renal Transplantation with Reduction in the Inmunosuppression Therapy for Rejection Episodes. *Am J of Medicine.* 69: 107-112, 1980.
24. Elli A, R Rivolta, F Quarto Di Palo, M Parenti, G Vergallo, P Palazzi, S Zafiropulu, P Abelli and C Zanussi. A Randomized Trial of Deflezacort Versus 6-Methylprednisolone in Renal Transplantation-Immunosuppressive Activity and Side Effects. *Transplantation*. 55: 209-212, 1993.
25. Lu CY, SC Sicher and MA Vazquez: Prevention and Treatment of Renal Allograft Rejection: New Therapeutic Approaches and New Insights Into Established Therapies. *J AM Soc of Nephrol.* 4: 1239-1256, 1993.
26. Sparburg M, N Simon and De Greco: Intrahepatic Cholestasis due to Azathioprine. *Gastroenterology.* 57: 439-441, 1969.
27. Weir M, RL Kirkman, TB Strom and NL Tilney: Liver Disease in Recipients of Long Functioning Renal Allografts. *Kidney Int.* 28: 839-844, 1985.
28. Khanna A, B Li, KH Stenzel and M Suthanthiran: Regulation of a New DNA Synthesis in Mammalian Cells by Cyclosporine. Demonstration of a Transforming Growth Factor-b-Dependent Mechanism of Inhibition of Cell Growth. *Transplantation.* 57: 577-582, 1994.
29. Meyer BD. Cyclosporine Nephrotoxicity. *Kidney Int.* 30: 964-74, 1986.
30. Bennett WM, A de Mattos, MM Meyer, T Andoh and JM Barry: Chronic Cyclosporine Nephropathy: The Achilles' Heel of Inmunosuppressive Therapy. *Kidney Int.* 50: 1089-1100, 1996.
31. Solez K, RA Axelsen, H Benediktsson, JK Burdick, AH Cohen, RB Colvin, BP Crocker, D Droz, MS Dunnill, PF Halloran, P Häyry P, JC Jennette, PA Keown, N Marcussen, MJ Mihatsch, K Morozumi, BD Myers, CC Nast, S Olsen, LC Racuse, EL Ramos, S Rosen, DH Sachs, DR Salomon, F Sanfilippo, R Verani, E von Willebrand and Y Yamaguchi: International Standardization of Criteria for the Histologic Diagnosis of Renal Allograft Rejection: The Banff Working Classification of Kidney Transplant Pathology, *Kidney Int.* 44: 411-422, 1993.
32. Neumayer HH, U Kunzendorf and M Schreiber: Protective Effects of Calcium Antagonists in Human Renal Transplantation. *Kidney Int.* 41 (36): S87-S93, 1992.
33. Van Der Heibe JJH, HJG Bilo, JM Donker, JM Wilmink and AM Tegzess: Effect of Dietary Fish Oil on Renal Functon and Rejection in Cyclosporine-Treated Recipients of Renal Transplants. *N Engl J Med.* 329: 769-773, 1993.
34. Kobashigawa JA, S Katznelson, H Laks, JA Johnson, L Yeatman, XM Wang, D Chia, PI Teresaki, A Sabad, GA Cogert, K Troissan, MA Hamilton, JD Moriguchi, N Kawata, A Hage, DC Drinkwater and LW Stevenson: Effect of Pravastatin on Outcomes After Cardiac Transplantation. *N Engl J Med.* 333: 621-627, 1995.
35. Hall BM, DJ Tiller, I Hardie, T Mahony, G Thatcher, P Miach, N Thomson and AGR Shell: Comparison of Three Inmunosuppressive Regimen in Cadaver Renal Transplantacion. Long-term Cyclosporine, Short-term Cyclosporine Followed by Azathioprine, and Azathioprine and Prednisolone without Cyclosporin. *N Engl J Med.* 318: 1499-1507, 1988.
36. Lewis RM. Long-term Use of Cyclosporine: a Does not Adversly Impact on Clinical Outcomes Following Renal Transplantation. *Kidney Int.* 48 (S52): S75-8, 1995.
37. Opelz G, for the Collaborative Transplant Study: Influence of Treatment with Cyclosporine, Azathioprine and Steroids on Chronic Allograftfailure. *Kidney Int.* 48 (S52): S89-S92, 1995.
38. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A Comparison of Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine for Inmunosuppression in Liver Transplantation, *New Engl J Med.* 331: 1110-1115, 1994.
39. The Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Grou: A Multicenter Trial of FK506 (Tacrolimus) Therapy in Refractory Acute Renal Allograft Rejection. *Transplantation.* 62: 594-599, 1996.
40. Alison AC and EM Eugui: Inmunosuppressive and Other Effects of Mycophenolic Acid and an Ester Prodrug, Mycophenolate Mofetil. *Immunol Rev.* 136: 5-19, 1993.
41. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-Controlled Study of Mycophenolate Mofetil Combined with Cyclosporin and Corticosteroids for Prevention of Acute Rejection. *Lancet.* 345: 1321-1325, 1995.
42. Sollinger HW, for the US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group: Mycophenolate Mofetil for the Prevention of Acute Rejection in Primary Cadaveric Renal Allograft Recipients. *Transplantation.* 60: 225-32, 1995.
43. Sollinger HW. Mycophenolate Mofetil. *Kidney Int.* 48 (S52): S14-17, 1995.
44. Morris ER. Rapamycins: Antifungal, Antitumor, Antiproliferative, and Inmunosuppressive Macrolides. *Transplant Rev.* 6: 39-87, 1992.
45. Gregory CR, X Huang, RE Pratt, VJ Dzau, R Shorthouse, ME Billingham and RE Morris: Treatment with Rapamycin and Mycophenolic

# centro médico

Trasplantes de organos solidos: aspectos inmunologicos y medicamentos inmunosupresores

- Acid Reduces Arterial Intima Thickening Produced by Mechanical Injury and Endothelial Replacement. *Transplantation*. 59: 655-61, 1995.
46. Sehgal SN, JS Camardo, JA Scarola and BT Maida: Rapamycin (Sirolimus, Rapamune) *Curr. Opin. Nephrol Hypertens*. 4: 482-7, 1995.
47. Kokado Y, M Ishibahi and H Jiang: Low dose Cyclosporin, Mizoribine and Prednisone in Renal Transplantation: a New Triple Drug Therapy. *Clin. Transplant*. 87: 191-197, 1990.
48. Yuh D and RE Morris: The Immunopharmacology of Immunosuppression by 15-Deoxyspergulin. *Transplantation*. 55: 578-91, 1993.
49. Makowka L, LS Sher and DV Cramer DV: The Development of Brequinar as an Immunosuppressive Drug for Transplantation. *Inmunol Rev*. 136: 51-70, 1993.
50. Mladenovic V, Z Domljan, B Rozman, I Jjic, D Mihajlovic, J Dordevic, M Popovic, M Dimitrijevic, M Zivkovic, G Campion, P Musikic, I Low-Friedrich, C Oed, H Seifert and V Strand: Safety and Effectiveness of Leflunomide in the Treatment of Patients with Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. *Arthritis Rheum*. 38: 1595-1603, 1995.
51. Sachs DH. *Specific Transplantation Tolerance*. *New Engl J. Med*. 325: 1240-42, 1991.
52. Nickerson PW, W Steurer, J Steiger and TB Strom: I Pursuit of the Holy Grail: Allograft Tolerance. *Kidney Int*. 45, (S44): S40-49, 1994.
53. Van Twuyter E, RJD Mooijaart, IJM Ten Berge, AR Van Der Horst, JM Wilmink, M Kast, CJM Melief and LP De Waal: Pretransplantation Blood Transfusion Revisited. *New Engl J Med*. 325: 1210-13, 1991.