

# Retirada de inmunosupresión y trasplante hepático

El dogma terapéutico según el cual los receptores de trasplante hepático deben recibir una medicación inmunosupresora de por vida ha sido puesto en cuestionamiento. En diversos estudios se ha evidenciado la posibilidad de retirar la inmunosupresión, evitando con ello los efectos secundarios de la medicación utilizada, sin que se produzcan alteraciones en el funcionamiento del hígado.

## RAZONES PARA RETIRAR LA INMUNOSUPRESIÓN

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es un tratamiento eficaz de las enfermedades hepáticas graves con mal pronóstico, si bien para evitar el rechazo, o que éste no amenace la viabilidad del injerto, se ha venido sometiendo a los pacientes trasplantados a inmunosupresión de por vida.

Esta norma, aceptada universalmente, ha sido reevaluada ante la conocida buena aceptación de los injertos hepáticos en animales y humanos, así como ante la evidencia de que algunos pacientes son capaces de mantener una función hepática normal cuando abandonan espontáneamente los fármacos inmunosupresores.

Por otra parte, se ha demostrado el efecto beneficioso de la retirada completa de inmunosupresión en los pacientes con infecciones graves tras el TOH, observándose una baja incidencia de rechazo agudo. Además, con el progresivo éxito del TOH, la supervivencia de los pacientes aumenta y, paralelamente, también se incrementan los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores, que suponen una causa fre-

cuenta de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Entre tales efectos indeseables se incluyen el desarrollo de neoplasias *de novo*, infecciones oportunistas, nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus, hipertensión arterial e hiperlipemia, que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Por todo lo dicho, diversos grupos de trasplante hepático han planteado nuevas estrategias de tratamiento inmunosupresor, entre las que se incluyen la reducción de todos los agentes farmacológicos administrados en las pautas de doble o triple terapia, la retirada parcial de alguno de los fármacos o la retirada completa de los mismos.

## EXPERIENCIAS CLÍNICAS

Todavía no se ha establecido el protocolo clínico más eficaz de retirada de inmunosupresión ni se han determinado los factores predictivos indicadores de

una buena aceptación del injerto hepático o de su rechazo. La situación ideal sería la retirada completa de la inmunosupresión manteniendo una función hepática normal. Por todo lo anteriormente expuesto, se han realizado estudios clínicos, hasta el momento escasos, en los que se retiró totalmente la inmunosupresión a pacientes sometidos a

**La retirada de la inmunosupresión se plantea ante la buena aceptación de los injertos hepáticos y la evidencia de que hay pacientes con una función hepática normal tras el abandono espontáneo de los fármacos.**

trasplante hepático después de varios años de un funcionamiento normal del injerto, o bien se retiró el fármaco inmunosupresor fundamental, generalmente la ciclosporina. Mediante estos estudios se ha podido establecer que un porcentaje significativo de pacientes mantenía una función hepática normal varios meses o años tras la retirada de la inmunosupresión, con cifras del 19% en un trabajo de Pittsburgh, del 28% en un estudio del King's College de Londres y del 38% en un reciente trabajo japonés con receptores de trasplante hepático de donante vivo. En otros dos estudios en los que se retiró solamente la ciclosporina se pudo alcanzar el objetivo en el 33 y el 59%, respectivamente.

El riesgo de retirar los fármacos inmunosupresores es el rechazo agudo o crónico. En los tres únicos estudios de retirada completa de inmunosupresión mencionados, los porcentajes de rechazo agudo fueron del 22% (King's College), del 26% (Pittsburgh) y del 25% (estudio japonés con donante vivo), sin aparición de rechazo crónico o pérdida del injerto hepático en ningún caso. Cuando se retiró sólo la ciclosporina, los porcentajes fueron del 18 y del 50% en los dos estudios descritos.

## Principales efectos adversos de los fármacos inmunosupresores

Tabla 1

- Neoplasias *de novo*
- Infecciones oportunistas
- Nefrotoxicidad
- Hipertensión arterial
- Hiperlipidemia
- Incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares

## CUESTIONES PENDIENTES

Son varias las cuestiones que se nos plantean antes de proponernos retirar los fármacos inmunosupresores de forma parcial o total en pacientes con trasplante hepático: ¿Beneficia a largo plazo a los pacientes con TOH retirar de forma exitosa la inmunosupresión de forma total?, ¿podríamos prescindir de los fármacos anticalcineurínicos?, ¿qué enfermedades de base podrían mejorar o agravarse tras la retirada de inmunosupresión? Y la pregunta más importante: ¿A qué pacientes podemos retirar la inmunosupresión con la seguridad de que se producirá tolerancia de forma segura?

Todas estas preguntas sólo pueden contestarse desde el estudio clínico y de investigación de los factores fisiopatológicos implicados en la tolerancia en humanos. Para ello, es imprescindible controlar de forma protocolizada los parámetros de función hepática, la histología del hígado y diversos parámetros inmunológicos, con la finalidad de intentar esclarecer el perfil diferencial entre los pacientes que tolerarían el injerto hepático sin inmunosupresión o con mínimas dosis y aquellos que no lo tolerarían.

### LA EXPERIENCIA DE NUESTRO GRUPO

Nuestro grupo de trasplante hepático viene trabajando desde hace tiempo en el campo de la tolerancia, particularmente en el de la tolerancia clínica en pacientes con injerto hepático a los que se ha retirado la inmunosupresión por efectos secundarios de la misma. En un reciente estudio hemos analizado la incidencia de rechazo tras la retirada de los inmunosupresores (IS) en pacientes con TOH. En dicho trabajo se estudiaron 20 pacientes tratados con ciclosporina (Cy) con o sin esteroides y azatioprina, a los que se inició la retirada de los IS de forma programada por sus efectos secundarios (n=10), por aparición de tumores (n=3) o por infecciones víricas (n=3), o que suspendieron espontáneamente dichos fármacos (n=4).

Con respecto a la forma de retirada, los 10 pacientes con toxicidad secundaria a los IS disminuyeron la Cy durante un periodo de un año hasta su retirada, con posterior eliminación de los esteroides y/o la azatioprina; a los seis pacientes con tumores o infecciones víricas se les retiró la inmunosupresión durante un mes, y los cuatro pacientes que suspendieron la medicación espontáneamente lo hicieron de forma brusca.

En ocho pacientes (40%) fue posible la retirada completa de los IS sin aparición de rechazo tras un período de seguimiento de 20±8 meses (límites 10-40 meses). Seis pacientes (30%) presentaron rechazo agudo durante el período de descenso de la IS, que se resolvió reanudando la Cy a los niveles basales en cuatro casos y convirtiendo a tacrolimus (Tac) en dos casos. Solamente un paciente que retiró espontáneamente los IS desarrolló rechazo crónico, permaneciendo estable con Tac. Cinco pacientes (25%) con alteraciones de las transaminasas presentaron en la histología hepática

inflamación portal linfoplasmocitaria sin criterios de rechazo, resolviéndose la situación tras reanudar la Cy a las dosis basales en tres casos y tras conversión a Tac en dos pacientes. La edad media y los meses transcurridos entre el TH y el inicio de la retirada de los IS de los pacientes con rechazo fueron menores que los de aquellos pacientes sin rechazo o con inflamación portal (edad: 45,5±6 frente a 56,2±6,6; p<0,01) (meses: 21,2±5,3 frente a 49±26; p<0,001).

### CONCLUSIONES DE NUESTRA EXPERIENCIA

Pudimos concluir que en los pacientes con TOH es posible la retirada de la inmunosupresión sin que aparezca rechazo en un número considerable de ellos y que el rechazo agudo que aparece en los pacientes con TOH sometidos a retirada de los IS suele ser leve y de fácil resolución reestableciendo las dosis de IS basales o convirtiendo a otro tipo de inmunosupresor. Además, la retirada de los IS parece más adecuada en pacientes de mayor edad y con más tiempo transcurrido desde el TOH.

### TOLERANCIA Y RETIRADA DE INMUNOSUPRESIÓN

La tolerancia, definida como una falta de respuesta inmunológica a aloantígenos en ausencia de fármacos inmunosupresores, ha sido y es uno de los campos más activos de investigación en inmunología en general y en trasplante en particular. Dentro del trasplante de órganos, el hígado se considera un órgano privilegiado desde el punto de vista inmunológico, pues no se requiere compatibilidad HLA y la incidencia de una disfunción crónica del órgano es baja. Asimismo,

**Entre las nuevas estrategias de inmunosupresión se incluyen la reducción de todos los agentes administrados en doble o triple terapia, la retirada parcial de alguno de los fármacos y la retirada completa de los mismos.**

## CONCLUSIONES

Las ventajas de retirar la inmunosupresión en los pacientes con TOH se derivan fundamentalmente de la disminución o desaparición de los efectos secundarios de los fármacos. Este hecho no se ha podido demostrar en las investigaciones clínicas mencionadas, y los beneficios individuales a largo plazo aún no se pueden establecer, ya que la aparición de neoplasias *de novo* y las complicaciones cardiovasculares requieren un mayor periodo de observación para ser detectados. De estos estudios se derivan dos importantes conclusiones:

- Es posible retirar completamente o disminuir de forma significativa los medicamentos inmunosupresores en el TOH.
- Resulta de enorme interés conocer el perfil de aquellos pacientes que tolerarán bien un injerto hepático sin recibir medicación inmunosupresora una vez pasados algunos años tras el TOH.

El interés de estos dos aspectos radica en que, en teoría, la retirada de la inmunosupresión en los pacientes tolerantes a un injerto hepático no sólo nos permitiría disminuir los ya señalados riesgos inherentes a la medicación inmunosupresora, sino también conocer en profundidad, y desde un punto de vista práctico en clínica humana, los mecanismos fisiopatológicos de la tolerancia inmunológica en el TOH.

desde hace muchos años se ha observado la capacidad de este órgano de inducir tolerancia. A pesar de esta observación inicial dentro del campo del trasplante, el mecanismo o los mecanismos intrínsecos de este proceso de inducción de tolerancia no se conocen. Entre los mecanismos propuestos se incluiría la delección clonal de células alorreactivas, la anergia clonal, la supresión mediada por células T reguladoras, la tolerancia "infecciosa", el microquimerismo, etc.

Podría ser de gran interés conocer los parámetros inmunológicos que nos permitan determinar de un modo predictivo los casos en los que se ha inducido tolerancia, lo que posibilitaría retirar la inmunosupresión y al mismo tiempo profundizar en los mecanismos intrínsecos del proceso de inducción de tolerancia. La expresión de moléculas de adhesión y coestimuladoras (CD28, CTLA-4, CD80, CD86, etc.) parece jugar un papel primordial en la aceptación o el rechazo del injerto, y puede ser de utilidad para predecir de forma precoz la aparición del rechazo agudo. Las citocinas parecen desempeñar una función muy importante en la regulación de la respuesta inmune contra los injertos. Estos factores solubles participan en la activación y diferenciación de las células inmunes efectoras y median la actividad citotóxica de éstas. Se ha sugerido que las citocinas Th2 podrían suprimir el rechazo del injerto, mientras que las citocinas Th1 podrían promoverlo. CD95 (Fas) y su ligando (FasL) son proteínas de la superficie celular que median apoptosis. Se ha sugerido que CD95 y

CD95L desempeñan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune a antígenos y en la inducción de tolerancia periférica. Ambas proteínas se pueden encontrar en forma soluble y su monitorización puede aportar claves importantes en la patogenia del rechazo del injerto.

Una de las características de las investigaciones clínicas anteriores fue el escaso análisis de factores que pudieran determinar desde el punto de vista clínico, y sobre todo inmunológico, qué pacientes podrían vivir normalmente sin inmunosupresión. Sólo el grupo de Roger Williams, del King's College de Londres, analizó algunos de estos factores en un grupo de 20 pacientes con retirada de inmunosupresión de forma completa. Se concluyó que los parámetros

asociados con un mayor éxito en la retirada de la inmunosupresión fueron: enfermedad de base de carácter no inmune, una menor incompatibilidad HLA A, B y DR, y una menor incidencia de rechazo precoz. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las poblaciones CD8+ y CD3+ fueron menores en el lobulillo hepático de las biopsias realizadas antes de la retirada de la inmunosupresión, en los pacientes que la toleraron de manera completa, existiendo un número similar de dichas poblaciones en los casos de no tolerancia y de rechazo agudo precoz.

### **El rechazo agudo que puede aparecer en los pacientes sometidos a retirada de los inmunosupresores suele ser leve y de fácil resolución.**

asociados con un mayor éxito en la retirada de la inmunosupresión fueron: enfermedad de base de carácter no inmune, una menor incompatibilidad HLA A, B y DR, y una menor incidencia de rechazo precoz. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las poblaciones CD8+ y CD3+ fueron menores en el lobulillo hepático de las biopsias realizadas antes de la retirada de la inmunosupresión, en los pacientes que la toleraron de manera completa, existiendo un número similar de dichas poblaciones en los casos de no tolerancia y de rechazo agudo precoz.

.....  
**José A. Pons, Pablo Ramírez y Pascual Parrilla**  
 Unidad de Trasplantes  
 Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia