

29th

International Congress of
The Transplantation Society

2022

BUENOS AIRES - ARGENTINA

Inmunosupresión en el
trasplante renopancreático

Inmunosupresión en el trasplante renopancreático

Terapia de inducción en el trasplante renal

Dr. Elías David-Neto

Director del Servicio de trasplante renal del Hospital das Clínicas, Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, Brasil

En el postrasplante renal inmediato, se produce, en mayor o menor medida, daño por isquemia-reperusión que incrementa la eficiencia de las células presentadoras de antígenos (CPA) tanto residentes (del *graft*) como del receptor (en órganos linfoides secundarios), lo cual, a su vez, aumenta la respuesta de las células T. Esto produce daño endotelial y activación del complemento, causando aún mayor activación de la respuesta inmune.

Los inmunosupresores orales no suelen ser efectivos en las terapias de inducción; el micofenolato tarda 7 días en alcanzar un rango terapéutico adecuado, y los corticoides y los inhibidores de calcineurina (ICN) llevan unas 4 vidas medias. Por este motivo, las guías KDIGO¹ recomiendan realizar la inducción con fármacos endovenosos (salvo para gemelos idénticos). El basiliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico específico antirreceptor activado de IL-2 (IL-2Ra), tiene la capacidad de reducir el porcentaje de linfocitos T que expresan IL-2Ra a menos de un 3%. No suprime otra subpoblación de linfocitos T ni causa mielosupresión. A las dos semanas de su uso, los linfocitos T que expresan IL-2Ra vuelven a sus valores normales. Se administra en una dosis de 20 mg en el día 0 y el día 4 del trasplante, y se recomienda su uso en pacientes sin riesgo inmunológico.¹

La timoglobulina es un anticuerpo policlonal depletor antitimocito de origen cunícola (conejo), que tiene un amplio *target* de acción, como CD3/TCR, CD6, CD7, CD8, CD16, ICAM-1 y 2, CXCR4, entre otros. Se usa en una dosis de 4.5-6 mg/kg dividido en 3-6 días. Es mielosupresor y puede producir linfopenia entre 6 meses y 1 año posinfusión. Está recomendado por las guías KDIGO en pacientes con alto riesgo inmunológico.¹

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado y prospectivo que evaluó la eficacia y los eventos adversos de la inducción con timoglobulina en comparación con basiliximab en pacientes con alto riesgo inmunológico.² Aquí se presentan los resultados principales del estudio (**ver Cuadro 1**). En términos generales, la inducción con timoglobulina se asoció a un 10% de reducción de rechazo celular al año y un 7% de reducción de rechazo humoral también a 12 meses. A su vez, la timoglobulina se asoció a mayor tasa de infecciones, cáncer y leucopenia. En un análisis posterior con seguimiento a 5 años, la inducción con timoglobulina continuó mostrando menor riesgo de desarrollo de rechazo tanto humoral como celular, sin evidenciar diferencias en el desarrollo de cáncer y linfoma postrasplante. No hubo diferencias en la sobrevida del injerto y del paciente.

Endpoint	Timoglobulina	Basiliximab	Valor de p
Rechazo celular agudo	15.6%	25.5%	0.02
Rechazo humoral	1.4%	8%	0.005
Retraso en la función del injerto (RFI)	40.4%	44.5%	0.54
Pérdida del injerto	9.2%	10.2%	0.68
Leucopenia	33.3%	14.6%	0.001
Total de infecciones	85.8%	75.2%	0.03
Infección por CMV	7.8%	17.5%	0.02
Infecciones virales no CMV	21.3%	11.7%	0.04
Linfoma postrasplante	2.1%	0%	0.13
Muerte	4.3%	4.4%	0.90

CMV: citomegalovirus.

Adaptado de Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-1977.

Inmunosupresión en el trasplante renopancreático

Dr. Pablo Daniel Uva

Instituto de Trasplantes y Alta Complejidad, Buenos Aires, Argentina

El trasplante renopancreático es de elección en pacientes jóvenes (menores de 50 años) con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y diabetes tipo 1 (DBT I). Los beneficios son la independencia de la insulina, la evitación de recaída de la nefropatía diabética en el injerto, y la prevención de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que es una cirugía compleja, relacionada con una tasa de complicaciones considerable.

En los últimos años, se ha observado generalmente una mejoría en la sobrevida de los injertos renopancreáticos debido a mejores técnicas quirúrgicas y a la inmunosupresión. La principal causa de la pérdida temprana del injerto (menos de 3 meses) son las

complicaciones derivadas del acto quirúrgico, mientras que, en el mediano y largo plazo, el pronóstico depende de las complicaciones inmunológicas.

Terapia de mantenimiento

Actualmente, más del 80% de los esquemas inmunosupresores de mantenimiento se basan en tacrolimus-micofenolato y hasta el 30% de estos esquemas no contienen esteroides. Entre los estudios realizados, cabe destacar un estudio retrospectivo en 87 pacientes con trasplante pancreático (ya sea simultáneo renopancreático, páncreas después de riñón o páncreas solo) que recibieron inducción con timoglobulina, seguido de mantenimiento con tacrolimus y micofenolato mofetilo. Se compararon dos grupos: mantenimiento sin esteroides vs.

mantenimiento con esteroides. A los 6 meses, no hubo diferencias en la sobrevida del paciente (100% vs. 96.8%) ni del injerto pancreático (96% vs. 93.5%), así como tampoco en la incidencia de rechazo agudo (4% vs. 11.3%). La reactivación de citomegalovirus fue más frecuente en el grupo de mantenimiento con esteroides (17.7% vs. 0% en esquema sin esteroides).³ Sobre la base de la bibliografía, el tratamiento de mantenimiento sin esteroides podría ser una opción en estos pacientes, siempre y cuando la inducción sea con anticuerpos depletadores. Los beneficios serían menor tasa de infecciones y complicaciones metabólicas.

El uso de inhibidores del mTOR (imTOR) demostró ser seguro en términos de sobrevida del paciente y del injerto tanto en reemplazo de los ICN como administrado con ellos en esquemas de minimización de ICN. Entre los ICN, tacrolimus demostró mayor sobrevida del injerto que la ciclosporina. A su vez,

cuando se utilizó en esquema de mantenimiento imTOR, se observó en un estudio mayor incidencia de hernia incisional y menor riesgo de infecciones virales, como el virus BK. Aquí se presentan los resultados de los principales estudios retrospectivos que evaluaron esquemas con imTOR con minimización de ICN vs. micofenolato con ICN (ver Cuadro 2).

Por último, un estudio demostró que el uso de belatacept en la terapia de mantenimiento fue seguro en términos de sobrevida del paciente y del injerto, con dosis bajas de tacrolimus junto con micofenolato y esteroides.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios mencionados se realizaron en pacientes con bajo riesgo inmunológico (se excluyeron afroamericanos, retrasplantes, alto número de anticuerpos anti-HLA contra panel de la población [PRA]).

Comparación entre tratamiento con dosis reducidas de ICN + imTOR vs. ICN dosis estándar + micofenolato

2

Cuadro

Autor (año)	Tipo de estudio	Grupo de estudio	Grupo control	Sobrevida paciente	Sobrevida páncreas	Sobrevida renal	Tasa de rechazo
Knight (2006) n: 36	Retrospectivo	Minimización CsA-SRL-St rATG	—	97% al año	92% al año	94% al año	0%
Rajab (2007) n: 221	Retrospectivo	Minimización CsA-SRL rATG	CSA-MMF-St basiliximab	94% vs. 95% al año NS	95% vs. 88% al año NS	97% vs. 100% al año NS	9 vs. 28% al año p=0.01
Sageshima (2014) n: 23	Retrospectivo	Minimización TAC-EVE-St rATG+basiliximab	TAC-MMF-St rATG+basiliximab	100% vs. 100% al año	100% vs. 100% al año	100% vs. 93% al año	0 vs. 7% al año NS
Li (2018) n: 25	Retrospectivo	Minimización TAC-EVE rATG+basiliximab	—	100% al año	96% al año	100% al año	12% al año
Knight (2018) n: 79	Retrospectivo 30 SRL, 9 EVE	Minimización TAC-imTOR al mes rATG	TAC-MMF rATG	100% vs. 97% a los 3 años	90% vs. 92% a los 3 años NS	97% vs. 92% a los 3 años NS	R: 13 vs. 18% NS P: 18 vs. 13%

CsA: ciclosporina, EVE: everolimus, imTOR: inhibidor del mTOR, MMF: micofenolato mofetilo, N: número, NS: no significativo, R: riñón, rATG: Ac antitromboglobulina de conejo, P: páncreas, SRL: sirolimus, St: esteroides, TAC: tacrolimus.

Adaptado de la presentación del Dr. Uva en el 29th International Congress of The Transplantation Society (TTS) 2022.

Inmunosupresión en el trasplante de islotes pancreáticos

Dr. Diego Cantarovich

Instituto de Trasplante Renal, Universidad de Nantes, Francia

El trasplante de islotes pancreáticos aislados es una terapéutica de indicación principalmente en pacientes con diabetes tipo I y algunos pacientes seleccionados con diabetes tipo II y tipo IIIc. Sus beneficios son la estabilización de la glucemia, la evitación de hipoglucemias, la mejoría en la calidad de vida, la reducción del daño micro y macrovascular por la diabetes, y la independencia del uso de insulina. Este trasplante consiste en la infusión de islotes pancreáticos, por lo general, en el tejido hepático, y en otros sitios utilizados menos frecuentemente, como intramuscular, subcutáneo y páncreas, entre otros. Los islotes a nivel hepático presentan la desventaja de que no tienen una respuesta adecuada a la hipoglucemia a través de una secreción subóptima de glucagón.

Un estudio canadiense publicado este año realizó un seguimiento a 20 años de 250 pacientes con

trasplante de islotes pancreáticos aislados, quienes lograron independencia del uso de insulina dentro del año postrasplante, además de una sobrevida del paciente del 80% y del injerto de un 60%.⁴

Debido a la dificultad de acceder a la muestra del injerto pancreático, resultan necesarias otras herramientas para monitorizar su función, como la presencia de anticuerpos donante específicos, glucemia, péptido C y hemoglobina glicosilada (HbA1C). Para estos pacientes, existe un score de medición llamado BETA-2 que incluye glucemia, dosis de insulina, péptido C y HbA1C. Un valor mayor o igual a 15 dentro del primer año mostró ser un marcador de sobrevida del injerto pancreático a largo plazo.

El implante de islotes pancreáticos microencapsulados es hoy una terapéutica potencial para pacientes con DBT I. Esta técnica tendría la ventaja de poder

Protocolo de manejo en el trasplante de islotes pancreáticos aislados

3 Cuadro

12 horas pretrasplante



Metilprednisolona 500 mg
Anticuerpos antilinfocitos T (ATG) 1 mg/kg
Etanercept 50 mg
Tacrolimus 0.15 mg/kg
Sirolimus 0.15 mg/kg
Fluconazol 200 mg
Insulina

Intraquirófano



Piperacilina-tazobactam 4.5 gr

Postrasplante



ATG 3-6 mg/kg (dividido en 6 días según tolerancia)
Etanercept 25 mg durante 3 días
Tacrolimus (dosaje objetivo 3-6 µg/L)
Sirolimus (dosaje objetivo 10-15 µg/L)
Insulina
Aspirina 81 mg
Heparina de bajo peso molecular
Valganciclovir

EV: endovenosa

Adaptado de la presentación del Dr. Cantarovich en el 29th International Congress of The Transplantation Society (TTS) 2022.

evitar los tratamientos inmunosupresores. Por el momento, no se aplica en la práctica diaria, pero podría ser de gran utilidad, con potenciales beneficios en el futuro. Hasta el momento, se han descrito complicaciones relacionadas, como la hipoxia tisular y la amiloidosis.

Inmunosupresión

Existen distintos protocolos de inmunosupresión basados en la experiencia de cada centro especializado. Aquí se presenta el de uso más frecuente (ver Cuadro 3).

En un análisis multivariado de la cohorte canadiense de 2022, se evidenció que el uso de anakinra (un antagonista IL-1 alfa y beta) y etanercept mostró mejor función del injerto al año, con un BETA-2 score mayor de 15, con mayor sobrevida sostenida en el tiempo.⁴

La tendencia actual es el uso de terapias de mantenimiento con tacrolimus-micofenolato en vez de tacrolimus-sirolimus por dos razones: 1) el sirolimus no es bien tolerado por todos los pacientes; y 2) se observó que los pacientes con trasplante de islotes pancreáticos aislados con DBT I autoinmune inducían la liberación de citoquinas homeostáticas, como IL-7 e IL-15, generando expansión de células T de memoria autorreactivas. Esto se observó mucho más frecuentemente con sirolimus. En cambio, el micofenolato demostró bloquear la expansión clonal de estas células T de memoria, lo que modificó la tendencia actual de manejo de estos pacientes en la etapa de mantenimiento. Consecuentemente con estos hallazgos, se observó menor aparición de anticuerpos donante específicos (DSA) con el mantenimiento con tacrolimus-micofenolato.

Conclusiones

- La terapia de inducción en el trasplante renal es necesaria en la mayoría de los casos. Sin embargo, no está exenta de complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Por lo tanto, resulta indispensable individualizar el riesgo inmunológico en cada paciente para evitar complicaciones derivadas de ella.
- La terapia de mantenimiento en el trasplante renopancreático con esquemas libres de esteroides es una práctica útil y beneficiosa en ciertos pacientes porque se evitan complicaciones metabólicas e infecciosas, prácticamente sin impacto negativo en la sobrevida del injerto y del paciente.
- El trasplante de islotes pancreáticos aislados es una excelente opción para pacientes diabéticos con manejo dificultoso y complicaciones microvasculares, con una mejoría sustancial en los últimos 25 años respecto a los avances en su manejo tanto peritrasplante como a largo plazo, y con tasas cada vez mayores de independencia de la insulina y sobrevida.

Referencias

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 3:S1-155.*
2. *Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med. 2006;355(19):1967-1977.*
3. *Tanchanco R, Krishnamurthi V, Winans C, et al. Beneficial outcomes of a steroid-free regimen with thymoglobulin induction in pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc. 2008;40(5):1551-1554.*
4. *Marfil-Garza BA, Imes S, Verhoeff K, et al. Pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes: 20-year experience from a single-centre cohort in Canada. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(7):519-532.*



**CIRCLE
PRESS**

Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud.

Los datos y resultados presentados en este material se obtuvieron de una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Estos datos se incluyen sólo para la capacitación del médico y la información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones de este artículo pertenecen a los autores y conferencistas y no reflejan recomendaciones o sugerencias del laboratorio patrocinante. Resumen elaborado por el staff de Circle Press a partir de su participación en el Simposio.

Imágen de tapa: shutterstock.com



sanofi