

Timoglobulina®

Inmunoglobulina Antitimocito (conejo)

VIGENCIA EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Introducción

El trasplante se ha convertido en una de las principales alternativas para el manejo de la falla avanzada de órganos sólidos como el corazón o el riñón, pero el sistema inmune constituye un poderoso obstáculo para mantener la vitalidad y la función del trasplante a largo plazo. Cuando un órgano sólido es trasplantado de un donante no idéntico (aloinjerto), el sistema inmune del receptor monta una respuesta que, en ausencia de inmunosupresión, puede conducir a rechazo y falla del injerto^[1]. El rechazo del aloinjerto puede ser mediado por células o por anticuerpos, siendo mucho más común el mediado por células^[2]. El rechazo celular es una respuesta mediada fundamentalmente por las células T, cuya activación conduce a lisis de las células del injerto, activación de otras células del sistema inmune, producción de anticuerpos y activación del complemento^[3]. La activación de las células T es consecuencia de la presentación de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad del donante por parte de las células dendríticas, del donante (vía directa) o del receptor (vía indirecta), a las células T en los ganglios linfáticos^[4]. El rechazo mediado por anticuerpos, o humoral, se debe a la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos expresados por las células del donante^[2].

Debido al riesgo de rechazo, la inmunosupresión a largo plazo es esencial para la supervivencia del aloinjerto^[5]. En la actualidad se dispone de un amplio arsenal de medicamentos inmunosupresores para prevenir o tratar el rechazo, entre ellos los corticoesteroides, los inhibidores de la calcineurina (ej. ciclosporina, tacrolimus), los antimetabolitos (ej. azatioprina, micofenolato de mofetilo), los inhibidores mTOR* (ej. everolimus, sirolimus), los inhibidores del receptor de interleucina 2 (ej. basiliximab) y los anticuerpos reductores de células inmunes (ej. alemtuzumab, rituximab, globulina antitimocítica)^[5,6]. Timoglobulina® es una inmunoglobulina policlonal antitimocítica derivada de conejos que se usa ampliamente en los protocolos de inmunosupresión para el trasplante de órganos sólidos^[7]. Este documento revisa brevemente el lugar actual de Timoglobulina® en el trasplante renal, cardíaco y pulmonar.

*Blanco de la rapamicina (sirolimus) en los mamíferos, por sus iniciales en inglés

Tabla 1. Timoglobulina® contiene anticuerpos específicos contra múltiples antígenos de las células T

Antígenos de la respuesta inmune	Moléculas de adhesión y tráfico celular	Vías heterogéneas
<p>CD 1, 3, 4, 6, 7, 8, 16, 19, 20, 25, 28, 30, 32, 40, 80, 86, 152.</p> <p>HLA clase I, clase II</p>	<p>CD 6, 44, 49, 51, 56, 102</p> <p>LFA-1, 3</p> <p>VLA-4</p> <p>ICAM-1, 2, 3,</p> <p>LPAM-1,</p> <p>CCR5, CCR7, CXCR4</p>	<p>CD 2, 5, 11, 29, 38, 40, 45, 52, 95, 128, 138</p>
<p>CCR-CXCR = receptor de quimiocinas; HLA = antígeno de leucocitos humanos; ICAM = molécula de adhesión intercelular; LFA = antígeno asociado a la función linfocitaria; LPAM = molécula de adhesión linfocitaria a las placas de Peyer; VLA = antígeno muy tardío. Adaptado de [8]</p>		

Timoglobulina®: Características y mecanismo de acción

Timoglobulina® es la fracción gammaglobulínica (IgG) purificada del suero de conejos inmunizados con timocitos humanos. Timoglobulina® contiene una mezcla policlonal de anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos expresados en la superficie de las células T, entre ellos antígenos de la respuesta inmune, moléculas de adhesión y tráfico celular y moléculas involucradas en vías inmunes heterogéneas (**tabla 1**)^[8].

Timoglobulina® induce inmunosupresión mediante dos mecanismos de acción principales: 1) reducción del número de células T circulantes y 2) modulación de la activación, migración y actividad citotóxica de células T^[9]. Timoglobulina® induce una reducción rápida de diversas poblaciones de células T (CD3+, CD4+, CD8+, células 'asesinas') sin afectar el recuento de células B^[7]. La magnitud y la duración de la linfopenia es consistente, observándose una reducción del recuento de linfocitos de 83% a 92% después de una sola dosis, que se mantiene durante el periodo de administración^[9]. La recuperación del recuento de linfocitos es gradual, comenzando dos meses después de iniciar el tratamiento y alcanzando su máximo a los tres meses^[9].

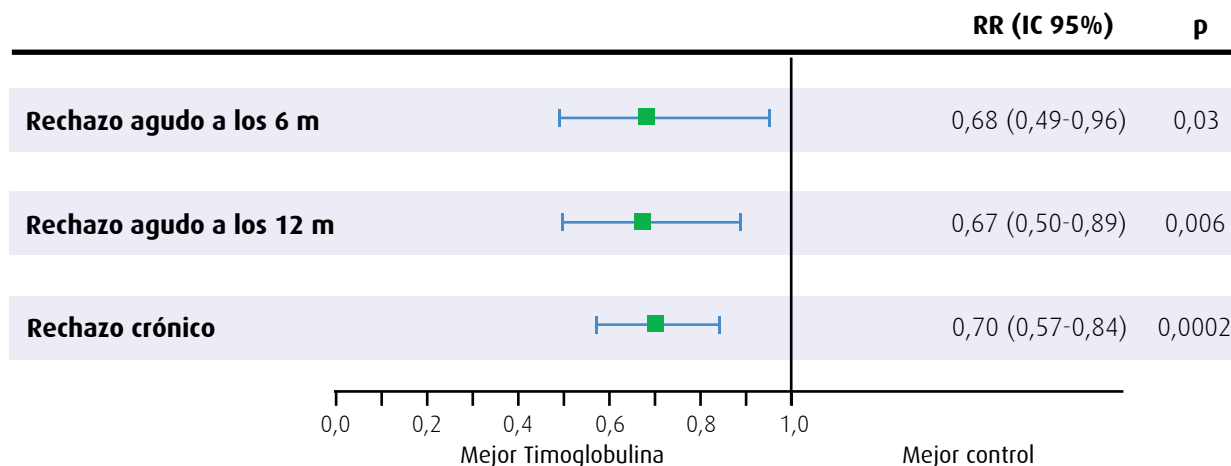
Lugar actual de Timoglobulina® en el trasplante renal

Prevención del rechazo

Timoglobulina® se ha evaluado y usado ampliamente en la prevención y el tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal. La experiencia adquirida en el uso de Timoglobulina® en la década de 1990 llevó a concluir que las dosis usadas inicialmente, de 1,25-1,5 mg/kg/día durante 7-10 días, no eran necesarias para producir una reducción sostenida del recuento de linfocitos, lo que ha conducido a una reducción gradual de las dosis usadas en los estudios clínicos de trasplante renal. En los estudios más contemporáneos se han usado habitualmente dosis totales de 6,0-7,5 mg/kg, que han mostrado eficacia y un buen perfil de seguridad incluso en pacientes de alto riesgo^[7].

Los estudios de la terapia de inducción con Timoglobulina® usando las dosis más contemporáneas han mostrado un menor riesgo de rechazo en comparación con la inducción con globulina antitimocítica equina o basiliximab en pacientes con riesgo moderado a alto^[7]. Un metanálisis de cuatro estudios clínicos aleatorizados mostró que la inducción con Timoglobulina® reduce el riesgo de

Figura 1. Riesgo de rechazo agudo y crónico en pacientes de trasplante renal con o sin inducción con Timoglobulina®-Resultados de un metanálisis



Adaptado de [10]

rechazo crónico en 30% y el riesgo de rechazo agudo a los 6 y 12 meses en 32% y 33%, respectivamente, en comparación con no usar Timoglobulina® (**figura 1**)^[10]. Otro metanálisis, de 10 estudios aleatorizados, no encontró diferencia en el riesgo de rechazo agudo confirmado por biopsia entre la inducción con Timoglobulina® o con alemtuzumab (RR 0,79; IC 95% 0,52-1,21; p = 0,28)^[11].

El análisis conjunto de dos estudios aleatorizados que incluyeron un total de 508 receptores de trasplante renal que recibieron inducción con Timoglobulina® en dosis total de 5,9 a 6,5 mg/kg o un antagonista de la IL-2 mostró que la incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia fue significativamente menor con Timoglobulina® (11,8% vs. 20,9%, respectivamente; p = 0,0057)^[12].

Experiencias recientes han evaluado también la utilidad de dosis aún más bajas de Timoglobulina®, en el rango de 3,0-4,5 mg/kg en total, en receptores de trasplante renal de donante vivo de bajo riesgo:

- En un estudio aleatorizado de 100 receptores de trasplante renal de donante vivo de bajo riesgo, no se observaron diferencias significativas entre Timoglobulina® en dosis total de 3 mg/kg y basiliximab en dosis de 20 mg los días 0 y 4 en términos de

las tasas de rechazo agudo demostrado por biopsia, retraso de la función del injerto, funcionamiento lento del injerto y leucopenia. No se observaron diferencias en la incidencia de infecciones o eventos adversos entre los dos grupos. La supervivencia del paciente y del injerto fue de 100% y 93,6% en el grupo con Timoglobulina®, mientras que las cifras respectivas fueron 98,1% y 92,5% en el grupo con basiliximab^[13].

- Un estudio retrospectivo de 268 receptores de trasplante renal de donante vivo de bajo riesgo, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de falla o rechazo del injerto entre los pacientes que recibieron Timoglobulina® en dosis total de 4,5 mg/kg y los que recibieron basiliximab los días 0 y 4. No hubo diferencia entre los grupos en la mayoría de las infecciones y aunque el grupo con Timoglobulina® tuvo mayor frecuencia de antigenemia de citomegalovirus y viremia de poliovirus, esto no condujo a falla del injerto^[14].

Tratamiento del rechazo

Los corticoesteroides son el tratamiento de primera línea para el rechazo agudo del trasplante renal mediado por células^[15]. Para los pacientes con rechazo agudo mediado por células que no responden a los corticoesteroides,

las guías actuales recomiendan el uso de anticuerpos anticélulas T^[15]. En estudios aleatorizados, Timoglobulina® ha demostrado una tasa significativamente mayor de reversión del rechazo en comparación con la gammaglobulina antitimocítica equina (88% vs. 76%, respectivamente; $p = 0,027$)^[16] y tasas numéricamente menores de pérdida del trasplante (13% vs. 21%, $p = NS$) y rechazo recurrente (28% vs. 38%) en comparación con el anticuerpo anti-CD3 muromomab^[17].

Lugar actual de Timoglobulina® en el trasplante cardiaco

Prevención del rechazo

Una revisión reciente del uso de Timoglobulina® por parte de un grupo de expertos en trasplante cardiaco

encontró que, aunque la evidencia disponible es mucho menos extensa que en el trasplante renal, Timoglobulina® es un componente valioso del arsenal inmunosupresor, particularmente para reducir el rechazo en pacientes de alto riesgo y para soportar el retraso o la minimización temprana de los inhibidores de la calcineurina. La **tabla 2** muestra la estrategia sugerida por este grupo de expertos para la inducción con Timoglobulina® en función de las características del paciente sometido a trasplante cardiaco^[18].

Tratamiento del rechazo

Las guías de la Sociedad Internacional para el Trasplante Cardiaco y Pulmonar (ISHLT) para el manejo de los receptores de trasplante cardiaco recomiendan considerar el uso de Timoglobulina® para los pacientes con rechazo agudo mediado por células que persista después del

Tabla 2. Estrategia para la inducción con Timoglobulina® en pacientes sometidos a trasplante cardiaco. Recomendaciones de un grupo de expertos

Paciente	Estrategia
Disfunción renal	<ul style="list-style-type: none"> Sin lesión renal estructural: inducción con Timoglobulina® con retraso de los ICN, considerar minimización de los ICN, dependiendo de recuperación renal. Con lesión renal estructural: inducción con Timoglobulina® con retraso y minimización de los ICN.
Alto riesgo inmunológico*	Timoglobulina® puede reducir el riesgo de rechazo.
Mujeres posparto	Candidatas fuertes para inducción con Timoglobulina®.
Edad >60-65 años	Buenos candidatos para inducción con Timoglobulina® con dosis bajas de ICN.
Edad 10-35 años	Mayor probabilidad de beneficiarse de la inducción con Timoglobulina® en comparación con pacientes mayores.
Niños <10 años	Evitar la inmunosupresión excesiva. Considerar dosis bajas de Timoglobulina® y dosis bajas de ICN.
Sangrado posoperatorio	Retrasar Timoglobulina® por 4-6 horas para evaluar si se presenta sangrado. Si se usa Timoglobulina® durante el sangrado, administrar plaquetas y repetir después de cada dosis de Timoglobulina®.
Historia de cáncer	Usar inducción con Timoglobulina® si está indicado según el nivel de riesgo o la disfunción renal, con minimización de los ICN.

ICN = inhibidores de la calcineurina. *Ej. anticuerpos específicos contra el donante antes del trasplante, más de 4 incompatibilidades HLA, afrodescendiente. Adaptado de [18]

tratamiento inicial con corticoesteroides (resistente) o que recurra poco tiempo después (recurrente)^[19].

Lugar actual de Timoglobulina® en trasplante pulmonar

Prevención del rechazo

Una revisión reciente de las terapias inmunosupresoras para el trasplante pulmonar encontró que la inducción con globulina antitimocítica reduce o retrasa el rechazo agudo, el síndrome de bronquiolitis obliterante y que puede mejorar la supervivencia del injerto

y del paciente en comparación con no usar inducción. Los estudios que han comparado la inducción con globulina antitimocítica o inhibidores del receptor de interleucina 2 han producido resultados variables y no conclusivos^[20].

Tratamiento del rechazo

La primera opción para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante pulmonar mediado por células son los corticoesteroides en dosis altas o en pulsos. Para los pacientes con resistencia a los corticoesteroides, rechazo moderado/grave o recurrente, las opciones terapéuticas se limitan a Timoglobulina® o alemtuzumab^[20].

Conclusiones y perspectivas futuras

- Timoglobulina® continúa teniendo actualmente un papel clave en los regímenes de inducción para el trasplante renal^[7], cardíaco^[18] y pulmonar^[20], particularmente en los pacientes de riesgo moderado o alto.
- Timoglobulina® es actualmente la primera opción de manejo para los pacientes con rechazo agudo del trasplante renal^[15], cardíaco^[19] o pulmonar^[20] mediado por células que presenten resistencia al tratamiento inicial con corticoesteroides o recurrencia al suspenderlos.
- Timoglobulina® continúa teniendo un amplio potencial en el desarrollo de regímenes de inmunosupresión para el trasplante de órganos sólidos. Por ejemplo, se evalúa actualmente su uso antes del trasplante como parte de protocolos que requieran inmunosupresión mínima después del trasplante y su uso a largo plazo para inducir tolerancia o reducir las dosis de los inmunosupresores de mantenimiento^[8].

Referencias: 1. Shrestha BD. Immunology for Renal Transplantation: A Review. *J Transplant Technol Res* 2014; 4:1. 2. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, et al. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(3):437-444. 3. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(1): 61-74. 4. Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute Allograft Rejection: Cellular and Humoral Processes. *Clin Chest Med*. 2011; 32(2): 295-310. 5. Diarra DA, Riegersperger M, Säemann MD, Sunder-Plassmann G. Maintenance immunosuppressive therapy and generic cyclosporine A use in adult renal transplantation: a single center analysis. *Kidney Int Suppl*. 2010;(115):S8-11. 6. Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013;71(6):281-9. 7. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, et al. New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs*. 2014;74(14):1605-34. 8. Gaber AO, Monaco AP, Russell JA, et al. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): 25 years and new frontiers in solid organ transplantation and haematology. *Drugs*. 2010;70(6):691-732. 9. Thymoglobulin Product Monograph. Disponible en <http://products.sanofi.ca/en/thymoglobulin.pdf>. Consultado el 24 de noviembre de 2017. 10. Tian JH, Wang X, Yang KH, et al. Induction with and without antithymocyte globulin combined with cyclosporine/tacrolimus-based immunosuppression in renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc*. 2009;41(9):3671-6. 11. Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012;93(12):1179-88. 12. Alloway RR, Woodle ES, Abramowicz D, Segev DL, Castan R, Ilesley JN, Jeschke K, Somerville KT, Brennan DC. Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2252-2261. 13. Martinez-Mier G, Moreno-Ley PJ, Budar-Fernández LF, et al. Low-dose Thymoglobulin vs Basiliximab Induction Therapy in Low-Risk Living Related Kidney Transplant Recipients: A Prospective Randomized Trial. *Transplant Proc*. 2020;S0041-1345(19)31687-2. 14. Kim SJ, Rhu J, Yoo H, Kim K, et al. Outcome Comparison between Low-Dose Rabbit Anti-Thymocyte Globulin and Basiliximab in Low-Risk Living Donor Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2020;9(5):1320. 15. 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. 16. Mariat C, Alamartine E, Diab N, et al. A randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 1998;11(3):231-6. 17. Bacigalupo A. Treatment strategies for patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42 Suppl 1:S42-S44. 18. Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, et al. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl Int*. 2015; 28(3): 259-269. 19. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection. 2010. Disponible en: https://www.ishlt.org/ContentDocuments/ISHLT_GL_TaskForce2_110810.pdf. Consultado el 27 de noviembre de 2017. 20. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014;6(8): 1039-1053.

Timoglobulina[®]

Inmunoglobulina Antitimocito (conejo)



ARGENTINA



CHILE



PARAGUAY



URUGUAY

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.

Mayor información disponible a petición.

Argentina: Sanofi-Aventis Argentina S.A. - Cuyo 3532, (B1640GJF) Martínez, Pcia. de Bs As, Argentina. Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar

Chile: Sanofi-aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl

Paraguay: Sanofi-Aventis Paraguay S.A - Av. Costanera y Calle 3, Parque Industrial Barrail. Asunción, Paraguay. Tel: (595) 21 288 1000 - www.sanofi.com.py

Uruguay: Sanofi Aventis Uruguay S.A. - Hector Miranda 2361, Oficinas 1001-1002, CP-11300 – Montevideo. Tel: 27103710 – www.sanofi.com.uy

MAT-AR-2100153-1.0-02/2021