

FUTURO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EL TRASPLANTE RENAL

Señor Director: Los problemas actuales en el campo del trasplante renal son: la escasez de órganos, el número creciente de enfermos hipersensibilizados, los efectos secundarios de los inmunosupresores inespecíficos (la ciclosporina A es intolerable hasta en un 20% de los casos), el rechazo (la ciclosporina A es incapaz de evitar el rechazo en el primer año en un 10 al 15% de los casos) y la inespecificidad del efecto inmunosupresor. Los tratamientos con inmunosupresores inespecíficos consiguen un estado de adaptación¹ (que requiere la inmunosupresión continuada y afecta indiscriminadamente a la inmunidad), pero no inducen la no-respuesta específica al aloinjerto (que permite suspender los inmunosupresores y no afecta más que a la inmunidad contra el injerto).

El futuro de la inmunosupresión en el trasplante renal comprende a mi entender tres aspectos fundamentales.

El primero se refiere a los tratamientos actuales. Probablemente se pueden refinar los protocolos y el mejor conocimiento del mecanismo de acción de los medicamentos permitirá su uso más diestro.

El segundo aspecto es el de la introducción de nuevos inmunosupresores inespecíficos. Señalaremos tres: las llamadas pro-drogas renales, el FK-506 y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores de la interleuquina 2 (anti-IL 2R).

Las pro-drogas renales son medicamentos que se transforman en el producto activo en el interior del riñón, por reacciones enzimáticas locales. El tratamiento "local" del aloinjerto renal parece un modo más eficaz de inmunosuprimir y permite, por lo tanto, reducir la dosis².

El FK-506 se descubrió en el Japón recientemente en el caldo de fermentación de una cepa de *Streptomyces*. Es más potente que la ciclosporina A y su mecanismo de acción es parecido; no se ha utilizado todavía en clínica humana. Para Starzl, las clonas de linfocitos resistentes a la ciclosporina A que infiltran los órganos que sufren un rechazo severo e intratable, serían inactivadas si se añadiera FK-506 al tratamiento³.

El receptor de la interleuquina 2 se expresa transitoriamente sobre la superficie de linfocitos T activados. El anticuerpo monoclonal dirigido contra este receptor, destruye tan solo a los linfocitos T destinados a ser responsables del rechazo (por lo tanto, es más selectivo que el suero antilinfocitario policlonal y que el OKT3). En el pequeño número de enfermos tratados con este producto durante los primeros días del postoperatorio, no ha habido ningún fracaso inmunológico⁴.

El tercer aspecto es el de la inducción de la no-respuesta específica al aloinjerto, que implica la conservación de todas las restantes capacidades inmunitarias y un tratamiento inmunosupresor transitorio. Esto se ha conseguido variando la presentación del antígeno, modificando la respuesta del huésped o combinando ambos métodos.

Los cerdos miniatura no responden específicamente a injertos vascularizados cuando sólo son incompatibles los antígenos de clase I⁵.

Con la irradiación linfática total de un amplio campo a dosis baja, seguida de inmunosupresión inespecífica también a dosis baja, los resultados globales del trasplante renal en el ser humano no son es-

pectaculares. Pero en la tercera parte de los pacientes que llevan más de un año de evolución se ha conseguido probablemente un estado de no-respuesta específica: desde hace años una enferma se mantiene sin tratamiento inmunosupresor y otros tres enfermos no toman más que prednisona a una dosis inferior a 5 mg al día.⁶

En animales de experimentación, finalmente, la combinación de trasplante de médula ósea del donante de un órgano tratada con anticuerpos monoclonales anti-células T por una parte, e irradiación linfática total del receptor por otra, ha conducido a quimeras mixtas que no responden al

aloinjerto aunque estén pre-sensibilizadas.⁷

En conclusión, hay que seguir mejorando la inmunosupresión inespecífica, sin olvidar que la meta principal es inducir la no-respuesta específica al aloinjerto. Este es "el sueño de toda la vida" del especialista en trasplantes, que ahora parece estar al alcance de la mano y en cuya búsqueda hay que insistir.

A. Caralps
Servicio de Nefrología
Hospital de Badalona "Germans Trias
i Pujol"

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KOENE, R. A. P.: *Kidney Internat.* 35, 1073-1086, 1989
- 2.- RUERS, T. J. M., BUURMAN, W. A., VAN DER LINDEN, C. J., VAN DONGEN, J. J., KOOTSTRA, G.: *Transplant. Proc.* 18, 907-909, 1986.
- 3.- STARZL, T. F.: *Transplant. Proc.* 20 (Suppl. 3), 356-360, 1988.
- 4.- LEICHTMAN, A. B., STROM, T. B.: *Transplant. Proc.* 20 (Suppl. 8), 1-6, 1988.
- 5.- PESCOVITZ, M. D., THISTLETHWAITE, J. R. Jr., AUCHINCLOSS, M. Jr.: *J. Exp. Med.* 160, 1495-1508, 1984.
- 6.- MYBURGH, J.A.: *Transplant. Proc.* 20 (Suppl. 1), 118-121, 1988.
- 7.- ILDSTAD, S. T., SACHS, D. N.: *Nature*, 307, 168-170, 1984