

**REAL ACADEMIA DE DOCTORES
DE ESPAÑA**

**HISTORIA FARMACOLÓGICA
DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS:
EL CAMINO HACIA EL ÉXITO**

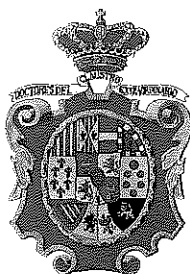
DISCURSO
PRONUNCIADO POR LA

EXCMA. SRA. DRA. D^a EVA DELPÓN MOSQUERA

EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN
COMO ACADÉMICA DE NÚMERO
EL DÍA 6 DE OCTUBRE DE 2021

Y CONTESTACIÓN DE LA

EXCMA. SRA. DRA. D^a ROSA BASANTE POL



MADRID

MMXXI

Todos los derechos reservados. Esta obra está registrada y no puede ser reproducida, total o parcialmente, ni almacenada o transmitida de manera alguna por ningún medio, ya sea electrónico, químico, óptico, de grabación o de fotocopia sin permiso previo del autor.

Imprime: Soluciones Gráficas Chile, S.L.L.
C/. Chile, 27
Tel. 91 359 57 55
28016 MADRID
info@graficaschile.es

Gott sei gelobt

A Juan
A María y a Luis

In memoriam de Fernando y José

ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS	11
II. LAUDATORIA AL PROF. DR. D. JULIO RODRÍGUEZ VILLANUEVA	15
III. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO	17
IV. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS	19
Introducción	19
El trasplante en la mitología y la historia antigua	20
Historia de los trasplantes: un reto quirúrgico	21
Los trasplantes en la cirugía moderna	25
La historia del trasplante renal	28
Conferencia en el National Research Council de 1963	34
Breve historia de los fármacos inmunosupresores	37
V. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN EL TRASPLANTE RENAL	43
1. <i>INHIBICIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS SEÑALES DE ACTIVACIÓN</i>	43
1.1. Glucocorticoides	43
1.2. Inhibidores de la Calcineurina (ICN): ciclosporina A y tacrolimus	49
2. <i>INHIBICIÓN DE LAS SEÑALES DE PROLIFERACIÓN</i>	61
2.1. Inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus	61
3. <i>ANTIMETABOLITOS</i>	67
3.1. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: ácido micofenólico	67

4. ANTICUERPOS Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS	72
4.1. Inmunoglobulinas antitimocíticas y antilinfocitos T	72
4.2. Anticuerpo monoclonal anti-CD25: Basiliximab	75
4.3. Inhibidores de la co-estimulación de linfocitos T:	
Belatacept	77
4.4. Anticuerpo monoclonal murino anti-CD3: muromonab-CD3	80
4.5. Imlifidasa	81
4.6. Otros fármacos biológicos con efectos inmunosupresores	82
4.6.1. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD-52: Alemtuzumab	82
4.6.2. Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD-20: Rituximab	83
4.6.3. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD5: Eculizumab	84
4.6.4. Inhibidor reversible del proteasoma 26s: Bortezomib	85
VI. PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y ESTRATEGIAS FUTURAS	87
Pautas inmunosupresoras en el trasplante renal	93
Estrategias para reducir la carga de la inmunosupresión	94
Futuros desarrollos y conclusiones	95
Consideraciones finales	98
VII. BIBLIOGRAFÍA	101
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA EXCMA. SRA. DRA. D.^a ROSA BASANTE POL	127
Pinceladas biográficas	130
Actividad docente e investigadora	132
Su discurso de ingreso	135
Epílogo	137

I. AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente,
Excelentísimas Autoridades Académicas,
Excmos. Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y Señores,

Con el permiso de todos Uds. empezaré por el Principio (con mayúscula). Como no creo en el azar y sí en la Providencia, agradezco a Dios nuestro Padre que haya propiciado las circunstancias para que pueda estar hoy aquí leyendo el discurso de Ingreso en esta Docta Institución. En ella se reúnen figuras españolas incontestables de las diversas ramas de las Ciencias y el saber. El poder venir a sus sesiones a aprender es un premio delicioso; pertenecer a ella, un privilegio totalmente inmerecido. Por tanto, espero poder, en la medida de mis limitadas posibilidades, manifestar mi agradecimiento contribuyendo con denuedo en aquello que se me encomiende.

Agradezco la gratuidad de la confianza que manifestaron los Excelentísimos Señores académicos que me votaron sin conocerme, y mucho más, la de aquellos que conociéndome, me votaron. Por ello, mi agradecimiento es infinito en el caso de los Excelentísimos Drs. D. Albino García Sacristán, D. Arturo Romero Salvador, y D^a Rosa Basante Pol que me hicieron el honor de avalar con su firma la propuesta de mi candidatura. A la Dra. Basante, que fue quien realizó mi presentación en esta Real Academia, le agradezco además

que prolongando su cariñoso y decidido impulso de madrinazgo, haya aceptado contestar mi discurso de ingreso.

Cuando uno envejece se va dando cuenta de que los méritos de la vida profesional que tenemos como propios, no son nada más que el resultado de obras corales en las que uno también ha participado. Incluso puede que a veces estorbando. Mi vida profesional consiste en la actividad docente e investigadora en la Universidad Complutense de Madrid, en la que me licencié y doctoré hace ya más de treinta años. Esta es una excelente oportunidad para tomar prestada del Prof. Jesús Flórez la dedicatoria de su gran libro de "Farmacología Humana": *a mis maestros, mis colegas y mis discípulos*. Comenzaré por mi maestro, el Dr. Juan Tamargo, que me enseñó los códigos de los oficios de investigar y enseñar. Muchos de Uds. le conocen y saben de su infatigable persecución del conocimiento, la perfección, y la excelencia, combinadas (y esto es lo que le hace verdaderamente singular), con su bonhomía. Él es el fundamento de mi vida profesional, por ello mi deuda de gratitud es impagable y será perpetua.

Debo también muchas enseñanzas a mis colegas de las Facultades de Medicina y de Enfermería Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense. Muy en particular a los Directores y miembros, tanto presentes como pasados, del Depto. de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de dicha Universidad. Pertenezco a ese Departamento desde el año 1986 y agradezco el apoyo y las enseñanzas que de todos ellos he recibido a lo largo de este tiempo. Quiero hacer una especial mención de los que han sido mis compañeros en el laboratorio, mis "colegas" en lenguaje "cheli", y en particular a la Dra. Carmen Valenzuela. No voy a nombrarlos para no omitir a nadie. Siempre recordaré con cariño aquellas comidas que a diario celebrábamos (y el verbo es el adecuado) todos juntos, en el comedor de la Facultad. Se aprendía de todo, de ciencia, por supuesto, pero también de fútbol, de cine, de música, y sobre todo de compañerismo y amistad. Por ello, desde que me convertí en "la jefa" lo que más estimo de todos los miembros que han formado y forman parte del grupo de investigación, y prácticamente lo único que les exijo, es predisposición y esfuerzo para hacer que personas muy diversas puedan sentirse a gusto tra-

bajando conjuntamente; para que haya buen ambiente. Permítanme que nombre a los constituyen el grupo hoy en día: los Drs. Jorge Cebrián y Ricardo Gómez y los doctorandos Teresa Crespo, Marcos Rubio, Anabel Segura, María Dago, y María Marín. Nombrándolos a ellos haga extensivo mi agradecimiento por sus enseñanzas a todos los que han estado con nosotros a lo largo de estos años. Yo los llevo en el corazón, y me consta que también muchos de ellos guardan un grato recuerdo de sus años con nosotros.

La primera Tesis Doctoral que codirigí fue la del Dr. Ricardo Caballero, hoy catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Llevamos un cuarto de siglo trabajando juntos, se dice pronto. Para quienes no le conozcan les diré que es un excelente investigador y profesor y sobre todo un ser humano extraordinario. Es un auténtico privilegio disfrutar de su amistad, su apoyo y sus enseñanzas. Gracias por todo Ri, que sea por muchos años.

Además de en la Facultad, he trabajado en dos centros extranjeros y sigo agradecida a mis jefes los Drs. Sánchez-Chapula y Charles Antzelevitch porque me ayudaron a forjarme como investigadora. Desde el año 2005 participo en tareas de evaluación de la investigación. Inicialmente en la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) hoy convertida en la Agencia Estatal de Investigación (AEI). Posteriormente, en el Ministerio (que ha ido cambiando de nombre y ubicación) y en el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Ha sido, y es, un privilegio colaborar en estas agencias por lo mucho que he podido aprender de las personas que he conocido y por las entrañables amistades que han nacido como resultado de las horas de trabajo conjunto.

Hoy están aquí conmigo todos mis amigos aunque muchos no están presentes. Gracias a todos. Gracias Concha (Martínez-Simancas). Me acompañan también mis médicos y enfermeras del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y algunos pacientes con los que he compartido avatares. Todos ellos han venido conmigo, todos me han traído hasta aquí. Así que rezo para que sigamos juntos hasta la siguiente parada.

Dejo para el final la esencia, a aquellos en los que yo soy. Yo, en realidad, soy la hija de Fernando y de Amalia, unos estudiantes de Medicina y Farmacia que se conocieron hace 65 años en la Universidad Complutense. Yo, soy la hermana mayor de Roberto e Ignacio. La prematura muerte de nuestro padre nos convirtió en huérfanos y en una auténtica “fraternidad” que perdura hasta hoy. En honor de nuestra madre (fallecida el dichoso 2020) les diré que logró mitigar el dolor multiplicándose en todos los órdenes para cubrir los huecos que dejó la ausencia de nuestro padre. Todo lo bueno que somos se lo debemos a ellos, lo malo, ya saben Uds., habrán sido las malas compañías. Yo, tengo también la suerte de ser la cuñada de Tomás y José Manuel (†), de Berta, Ana, y María. A mis padres, hermanos, y cuñados nunca podré agradecerles lo suficiente la gratuidad de su amor, lo querida que me hacen sentir. Espero que todos ellos sepan, y hayan sabido, que era amor correspondido.

Y hablando de amor, lo único que permanece, lo que nos salva; les diré que mi auténtico privilegio, mi tesoro, mi fortuna es que en esencia yo no soy la Dra. Delpón. Yo soy la esposa de Juan y la madre de María y de Luis. Parafraseando al Salmista puedo decir: “Me ha tocado un lote hermoso, me encanta mi heredad” (Sal 16,3). Ojalá que los tres, cuando sean muy muy ancianos, miren hacia atrás y puedan decir que se sintieron muy queridos: esa ha sido y será siempre la verdadera vocación de mi vida. Porque nada en mi vida tiene sentido si no es gracias a ellos y a su amor. Para finalizar el apartado de agradecimientos vuelvo al Principio (con mayúsculas) recordando las palabras de San Pablo en la primera carta a los Corintios: ¿Y qué tienes que no hayas recibido? Y si lo has recibido, ¿por qué te glorías como si no lo hubieras recibido? (1Co 4, 7).

II. LAUDATORIA AL PROF. DR. D. JULIO RODRÍGUEZ VILLANUEVA

Es consuetudinario recordar al Académico que nos precedió en la medalla. En este caso, se trata de una figura realmente insigne de la Ciencia Biomédica Española, el Prof. D. Julio Rodríguez Villanueva. El Dr. Rodríguez Villanueva nació en Villamayor (Asturias), dónde su padre ejercía de farmacéutico, el 27 de abril de 1928 y falleció en Salamanca el 21 de noviembre de 2017. Se licenció en Farmacia por la Universidad de Madrid con Premio Extraordinario el año 1952. Inició sus estudios de doctorado bajo la dirección de los Drs. José María Albareda y Lorenzo Vilas, doctorándose en la misma Universidad el año 1955, también con Premio Extraordinario, con una Tesis titulada “Hongos Fitopatógenos”. Parte del trabajo experimental de la Tesis lo realizó en la Estación Agronómica Nacional de Portugal bajo la dirección del Dr. Branquinho d’Oliveira (1953-1954). Tanto el Dr. d’Oliveira como el Dr. Severo Ochoa (amigo de la familia) le impulsaron a realizar estudios de Bioquímica durante una estancia postdoctoral en la Universidad de Cambridge, donde también se doctoró el año 1959 bajo la dirección del Prof. Ernest F. Gale. A su regreso a España se incorporó al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), dónde alcanzó el grado de Profesor de investigación (1960-1967). Posteriormente logró, también por oposición, la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Ciencias en la Universidad de Salamanca (1967-1998), de la que fue Rector Magnífico entre los años 1972 y 1979. En esa Universidad creo el Instituto de Microbiología Bioquímica un Centro Mixto Universidad-CSIC del que fue Director.

El Dr. Rodríguez Villanueva fue un el impulsor de la Microbiología y la Bioquímica en España. Promover el desarrollo de una Universidad que enseña e investiga fue el centro de toda su prolífica actividad profesional: esa fue la razón por la que no se quedó en Cambridge. Ingresó en la Real Academia de Doctores de España el 22 de Octubre de 1997. Fue Académico de Número de la Real Academia de Farmacia (1986), de la que fue Director entre 1998 y 2001, y Académico Correspondiente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1974). Entre otros muchos cargos en diversas instituciones científicas y sanitarias españolas y extranjeras quiero destacar que desde 1987 el Dr. R. Villanueva fue vicepresidente del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces donde realizó una labor impagable por la promoción de la ciencia en España. Fue también jurado del Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica.

Su interés científico se centró en el estudio de las características de las paredes de mohos y levaduras y su relación con la patogenicidad de estos microorganismos, así como en el estudio de sus “flancos” más débiles para la obtención de nuevos antifúngicos. Su grupo de trabajo, al que perteneció su esposa D^a Isabel García Acha también farmacéutica, desarrolló enzimas capaces de digerir las paredes fúngicas para obtener protoplastos con utilidad para los estudios de ingeniería genética. Resultado de esta vasta actividad son múltiples trabajos en revistas científicas del prestigio de *Nature*, *Science* o *Proceedings of the National Academy of Science* (USA). El Dr. Rodríguez Villanueva se sentía muy orgulloso de ser el traductor de las sucesivas ediciones del libro de “Microbial world” del Dr. Roger Y. Satiner, que era considerado la “Biblia de la microbiología”. Se puede decir que el Dr. Rodríguez-Villanueva fue quién sentó las bases de la Microbiología moderna en España creando una “escuela” a la que se honran en pertenecer numerosos (sólo entre catedráticos, titulares e investigadores del CSIC, unos 70) y eminentes científicos contemporáneos.

Su amplio legado permanecerá para las futuras generaciones de científicos. Créanme si les digo que estoy abrumada por el honor de llevar la medalla que le perteneció.

III. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

Después de la emoción de saberse elegido Académico, el primer pensamiento que a uno le acucia es la elección del tema del Discurso de Ingreso. Mi actividad investigadora se centra en el estudio de los “canales iónicos”. En palabras del Dr. Ackermann, nada más y nada menos que: “las proteínas que permiten al cerebro pensar, a los músculos moverse y al corazón latir”. En concreto estudio diversos aspectos de la electrofisiología cardíaca, entre ellos su Farmacología, la disciplina de la que soy profesor. Me apasionan los canales iónicos, sin embargo, me pareció que iba a ser difícil transmitirles la emoción que supone para mi verlos funcionar, presenciar en directo cómo se abren y cierran y cómo generan corrientes iónicas. Por ello, he creído más adecuado seleccionar un tema relacionado con la Farmacología (mi otra gran pasión) y en particular, la Farmacología que posibilita el éxito de los trasplantes de órganos. Creo que este tema ejemplifica muy bien el valor científico, médico, y social que tienen los fármacos. Quizá muchas veces sólo se hace hincapié en el *precio* que tienen los medicamentos, pero con el discurso quería resaltar algo que muchas veces pasa demasiado inadvertido y que con el tiempo como farmacólogo, científico, y paciente he aprendido a apreciar: su enorme valor.

IV. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Introducción

“Trasplante” es el término utilizado en medicina para definir la transferencia de células, tejidos u órganos (injertos en general) bien de una parte del cuerpo a otra de la misma persona, o bien de un individuo (donante) a otro (receptor), con el objetivo de suplir una deficiencia anatómica o funcional. Cuando el donante y el receptor son el mismo individuo se habla de **autotrasplante**, **autoinjerto** o trasplante **autólogo**. Es el caso p.ej. de un trasplante de piel o de células de la médula ósea. El trasplante **singénico** o **isotrasplante**, es aquel que se realiza entre individuos genéticamente idénticos (gemelos monocigóticos). El trasplante **alogénico** o **alotrasplante** es aquel en el que el donante y receptor son de la misma especie, pero no genéticamente idénticos, y representa la forma más común de trasplante. En este caso, el donante puede estar vivo o fallecido (donante cadavérico). Por último, se habla de **xenotrasplante** cuando donante y receptor son individuos de distintas especies. Hoy se trasplanta de forma habitual y con muy buenos resultados células desarrolladas mediante cultivo, células de la médula ósea que generan la sangre, tejidos oculares como la córnea, válvulas cardíacas, venas y arterias, huesos, tendones, piel, y órganos sólidos como el riñón, el corazón, el hígado, el pulmón, el intestino, el páncreas, etc.

Se puede decir que los trasplantes son posiblemente uno de los más brillantes logros de la medicina del siglo XX.

El trasplante en la mitología y la historia antigua

El trasplante se encuentra en el imaginario del hombre desde hace muchos siglos. Diversas mitologías y religiones de culturas antiguas nos presentan como dioses o héroes, a sujetos quiméricos generados por el xenotrasplante de partes de distintos animales que les conferirían propiedades sobrenaturales. Uno de los ejemplos más antiguos y que ha perdurado hasta nuestros días es el del dios *Ganesha*, que en la religión hinduista es el dios de la sabiduría, patrono de las artes y las ciencias, y señor de la abundancia y la prosperidad. Según la leyenda, Ganesha, hijo del dios *Shiva* y la diosa *Parvati*, nació cuando su padre estaba en la guerra. Cuando éste regresó, no pudo reconocer al joven Ganesha, por lo que le cortó la cabeza con la espada sin saber que realmente era su hijo. Ante el lamento y el desconsuelo de Parvati, Shiva le hizo la promesa de bajar a la tierra y reemplazar la cabeza de su hijo por la del primer ser vivo que encontrase. Y el primero con el que se topó fue un elefante. Por eso Ganesha se representa con cuerpo humano y cabeza de elefante. En la mitología egipcia encontramos a *Horus*, un hombre con cabeza de halcón, mientras que en la griega, al *Minotauro* (hombre con cabeza de toro) y a la *Quimera* propiamente dicha, que representaba un animal fabuloso que tenía el cuerpo de cabra, cola de serpiente o de dragón y cabeza de león. En la mitología china se representaban cuadrúpedos alados, quimeras de leones como los *Pixiu* en sus versiones femenina y masculina (*Bixié* y *Tian lù*) y el *Quilin* (o *Qilin*) que a lo largo de la historia se ha representado como quimeras de diferentes animales.

Casi mil años más tarde, en la “*Legenda Sanctorum*” o “*Legenda Aurea*” (1260 d.C.), una recopilación de hagiografías redactada en latín por el fraile dominico y arzobispo de Génova “**Jacopo da Varazze**” o “**Jacobus de Voragine**” (1228-1298) se hace referencia a los **Santos** gemelos **Cosme** y **Damián**, patronos de los cirujanos y de los trasplantes. Estos hermanos Nacidos en Egea (Cilicia) en el siglo III d.C., vivieron dedicados al cuidado desinteresado de los

enfermos hasta que fueron martirizados y decapitados durante el reinado de Diocleciano. Parece ser que en París en el siglo XIII, el piadoso presbítero de la Iglesia de San Cosme y San Damián estaba a las puertas de la muerte porque tenía una pierna gangrenada que le causaba grandes dolores. Los Santos patronos se apiadaron del presbítero y una noche le sustituyeron el miembro enfermo por una extremidad sana procedente de un criado árabe o etíope (según las fuentes) que acababa de fallecer el día anterior y que se encontraba sepultado en el cementerio de Saint-Pierre-des-Liens. Se trata por tanto de un alotrasplante en el que el donante era cadáver. El relato se describe con variaciones en distintas crónicas. Así en otras ocasiones se menciona que el receptor era un mercader, un diácono (Justiniano), o un soldado. El milagro fue representado por el palentino **Pedro Berruguete** (1450-1503) y por **Fernando del Rincón** (1491-1525). Los cuadros están expuestos en la actualidad en el Museo de la Real Colegiata de San Cosme y San Damián, de la localidad burgalesa de Covarrubias, y en el Museo del Prado, respectivamente.

Historia de los trasplantes: un reto quirúrgico

El documento escrito más antiguo referente a trasplantes data de alrededor del siglo V a.C. y proviene de la India. El autor es el cirujano **Sushruta**, considerado el padre de la cirugía plástica y uno de los fundadores de la medicina ayurveda (Sushruta, 2015). En su libro *Sushruta Sambhita* describe el método para reemplazar tejidos de la nariz y las orejas mutiladas mediante autoinjertos de piel. Sin embargo, en algunas ocasiones practicaba alotrasplantes, puesto que obtenía la piel de esclavos o convictos a los que convertían en donantes forzosos. Para ello, empleaba un colgajo pediculado frontal o un injerto libre de nalga, a la cual había azotado previamente, para conseguir la congestión de la piel, lo que según él, aseguraba la presencia en el injerto de sustancias nutritivas. Por tanto, el autotrasplante de piel parece ser el trasplante más antiguo del que se tenga noticia.

El legendario médico chino **Bian Que** (Qin Yueren, 407-310 a.C.), que era representado como un pájaro con cabeza humana, realizó el

trasplante cardíaco entre dos soldados para, “*mediante el intercambio de órganos, lograr el equilibrio entre hombres de voluntad fuerte pero espíritu débil y otro con rasgos opuestos*”. Para ello, anestesió a los paciente con vino aderezado con narcóticos antes de “*quitarles sus corazones aplicando medicina numinosa*” (Salguero et al., 2009). De la supervivencia de los dos individuos no tenemos noticia.

En Europa, durante la Edad Media, los avances en la cirugía permitieron a **Gaspare Tagliacocci** (1545-1559) precursor de la cirugía plástica, realizar la primera rinoplastia. Este autor publicó en 1597 en Venecia un tratado quirúrgico de dos volúmenes, “*De curtorum chirurgia per insitionem*”, en el que describía la técnica para realizar trasplantes de piel para reparar la nariz, los labios y las orejas mutiladas, a partir de un colgajo extraído del antebrazo izquierdo del propio paciente. Inicialmente la piel no se separaba totalmente del brazo (colgajo cutáneo pediculado) por lo que el paciente tenía que llevar un arnés (que también diseñó Tagliacocci) que sostenía el brazo cerca de la cara durante 2 ó 3 semanas (**Figura 1**). El proceso se iba realizando por etapas y duraba en total unos 3-5 meses. Tagliacozzi había aprendido la técnica de sus maestros **Julio Cesare Aranzio** y de **Gustavo y Antonio Branca** (padre e hijo, respectivamente que vivieron en Catania, Sicilia, en el siglo XV), quienes a su vez lo habían tomado de inmigrantes indios que conocían los manuscritos de Sushruta. Tagliacozzi también describió el fenómeno del rechazo de un tejido trasplantado de un individuo a otro.

El interés de la rinoplastia en aquellas fechas puede explicarse por las numerosas heridas que se producían en la nariz por arma blanca durante los duelos, las mutilaciones que se realizaban como medida punitiva y los estragos que causaba la sífilis.

En el siglo XVIII diversos investigadores observaron que podían cultivar nuevas plantas obtenidas mediante la unión por injerto o acodo de plantas de la misma especie o de la misma familia botánica, e intentaron trasladar esta evidencia a organismos animales. **Charles Bonnet** (1720-1793), biólogo y filósofo suizo, experimentó con anélidos y gusanos realizando injertos y observando fenómenos de regeneración similares a los de los injertos vegetales. Por su parte, el médico naturalista suizo **Abraham Trembley** (1710-1784) estudió



Figura 1. Reproducción de la lámina octava del libro “De curtorum chirurgia per insitionem” de Tagliacocci en la que se representa el arnés que inmovilizaba el brazo cerca de la nariz.

las hidras (medusas de agua dulce) y por azar observó como “*dos hidras puestas en contacto pueden tocarse, fijarse y unirse con la misma facilidad con la que lo hacen las plantas*”. Pero también observó incompatibilidades entre hidras de colores diferentes. Fue el primero en efectuar injertos permanentes de tejidos animales. Sus hallazgos fueron publicados en 1744 en un libro, *Mémoires pour servir à l’histoire d’un genre de polypes d’eau douce*, traducido al alemán en 1791 como *Abhandlungen zur Geschichte einer Polypenart des süßsen Wassers*. **Henri-Louis Duhamel de Monceau** (1700-1782), un naturalista y fisiólogo francés, investigó los injertos vegetales y animales, analizando los procesos de cicatrización y las técnicas para unir vasos sanguíneos. Experimentó injertando los espolones de gallo bien sobre la cresta del propio animal o sobre la de otro gallo, observando que presentaban una buena vascularización y crecían hasta alcanzar un gran tamaño, creando lo que se llamó “el gallo unicornio”. El término “injerto animal” apareció por

primera vez en sus escritos en 1746. Los trabajos de Tagliacozzi serían recogidos, en 1767, por **John Hunter**, (1728-1793) cirujano y anatomista escocés, quien utilizaría por primera vez el término **trasplante**, para referirse a los implantes de dientes que llevaba a cabo. Hunter, en colaboración con el dentista James Spence, trasplantó un diente humano a una cresta de gallo, pero el experimento tan solo tuvo éxito una vez tras muchos intentos (Dobson, 1969).

Giuseppe Baronio (1759-1811) realizó con éxito en 1804 injertos de piel de una oveja a otra (homotrasplante), pero ya describió la imposibilidad de los trasplantes de piel entre animales de distinta especie (heterotrasplantes), p.ej. entre una yegua y una vaca (Baronio, 1804). Destacar, que mantenía el injerto durante varias horas separado del animal antes de trasplantarlo al receptor. Ya en el S. XIX, el fisiólogo francés **Paul Bert** (1833-1886), discípulo de Claude Bernard, realizó su Tesis sobre trasplantes en animales (*La greffe animale*, 1863), que fue premiada por la Academia de Ciencias de París. En sus trabajos reconoce las diferencias de comportamiento de los autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos, si bien independientemente del tipo de trasplante, todos los injertos terminaban, tarde o temprano, necrotizándose y perdiendo su función (Seghers y Longacre, 1964). A esta situación la denominó “**rechazo**”, aunque afirmaba desconocer tanto el origen como las causas que lo producían. A la misma conclusión llegó en 1871 el cirujano británico **George Pollock** (1817-1897) quién había realizado con éxito diversos injertos autólogos observando que por el contrario, los injertos de otros donantes “desaparecían” rápidamente (Pollock, 1871). Estos informes, por desgracia, fueron ignorados durante años.

En 1869 el cirujano suizo **Jacques-Louis Reverdin** (1842-1929) realizó con éxito en el Hospital Necker de París los primeros injertos epidérmicos en el hombre, describiendo una granulación acelerada de las heridas (Reverdin 1860; Davis 1964). Al mismo tiempo **Louis Xavier Thiersch** y **Louis Leopold Ollier** realizaron injertos dermoepidérmicos y **FH Hamilton** y **WS Whatson** injertos de piel completa. No es de extrañar que la mayoría de estos trasplantes fracasaran, lo que podría atribuirse tanto a problemas técnicos como a la precariedad terapéutica, ya que no disponían de antibióticos, anestésicos, o de métodos eficaces de asepsia.

En 1818 **Franz Reisinger** describió el trasplante corneal en modelos animales y lo denominó “queratoplastia” y en 1837, el irlandés **Samuel Bigger** realizó con éxito un trasplante en el ojo de una gacela (Crawford et al., 2013). Este hallazgo, posteriormente confirmado en otras especies, permitió llegar al primer trasplante humano de córnea realizado en 1905 en Checoslovaquia por el oftalmólogo **Eduard Konrad Zirm** (1887-1948) a su paciente **Alois Glogar** (Zirm, 1906; Crawford et al., 2013). Desde esa fecha el trasplante de córnea se ha convertido en un procedimiento habitual en la clínica oftalmológica. No hay que olvidar que la córnea es un tejido avascular, y que en la mayor parte de pacientes no se produce rechazo.

Los trasplantes en la cirugía moderna

A finales del siglo XIX y en la primera década del siglo XX, cirujanos franceses, alemanes y austriacos, inician los trasplantes en animales de experimentación. Desde el principio resultó evidente que la supervivencia del injerto venía determinada por la adecuada perfusión sanguínea del órgano trasplantado. Por ello, no es una sorpresa que los avances estuvieran íntimamente ligados a los que se fueron produciendo en la cirugía vascular. Aunque el cirujano austriaco **Erwin Payr** (1871-1946) desarrolló los primeros métodos de sutura vascular, fue el francés **Mathieu Jaboulay** (1860-1913), jefe de cirugía en Lyon, quien desarrolló la sutura mucosa-mucosa (Jaboulay 1986, 1906), y su discípulo **Alexis Carrel** (1875-1944), y el cirujano alemán **Julius Dörfler**, quienes desarrollaron las técnicas de anastomosis vasculares que habrían de facilitar el éxito del trasplante de órganos (Dörfler 1895; Carrel 1902, 1905, 106, 1907).

Sin ninguna duda los avances más importantes en la técnica de sutura vascular fueron realizados por el Alexis Carrel, quien recibió premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1912 «en reconocimiento a su trabajo acerca de la sutura vascular, y del trasplante de vasos sanguíneos y de órganos» (Sade, 2005; Merchant y Tan, 2013; Aida, 2014). En 1894 el entonces presidente de la República Francesa **Marie François Sadi Carnot** fue acuchillado en Lyon por el anarquista italiano **Sante Geronimo Caserio**. El presidente falleció al cabo de dos días de agonía porque los cirujanos fueron incapaces de suturar la

vena porta que le había sido seccionada. Este episodio impresionó vivamente a Carrel y le llevó a especializarse en cirugía vascular. En 1902 publicó en el *Lyon Médical* el artículo “*The Operating Technique for Vascular Anastomosis and Organ Transplantation*” en el que describió la técnica termino-terminal para suturar vasos que posteriormente él mismo perfeccionaría (Carrel, 1902). Carrel ideó un sistema de sutura que evitaba unir directamente los bordes vasculares. Para realizar las anastómosis realizaba cortes en los extremos de los vasos y les daba la vuelta como los puños de una camisa, para a continuación realizar una minuciosa sutura utilizando agujas muy finas y seda de Alsacia, tal y como le había enseñado una bordadora de Lyon. La eversión vascular permitía que la sangre dentro de los vasos contactase continuamente con el endotelio vascular. De esa forma evitaba que en el interior de los vasos quedaran hilos que pudieran favorecer la formación de coágulos sanguíneos y se conseguía también evitar las hemorragias. En 1909 había conseguido suturar vasos de apenas 1 milímetro de diámetro.

Carrel fue también pionero en los métodos de preservación del tejido extracorpóreo, utilizando una solución salina, cuya composición también inventó, en el punto de congelación (Carrel 1905, 1907, 1912, 1923). Todos estos avances le permitieron realizar en 1902 el primer trasplante de riñón heterotópico al insertar el riñón de un perro en el cuello del mismo, observando que el injerto recibía un flujo sanguíneo constante a través de la sutura realizada y que el riñón trasplantado comenzaba a producir orina de inmediato.

En 1904, Carrel abandonó Francia, donde sus trabajos apenas si tuvieron éxito, después de fracasar en varios exámenes para obtener un puesto de profesor en la Facultad de Medicina. Tras una breve estancia en Montreal, se mudó a Chicago, donde se asoció con el fisiólogo **Charles Guthrie** (1880-1963). En los 21 meses que pasó en Chicago, desde noviembre de 1904 hasta agosto de 1906, los logros de Carrel y Guthrie fueron asombrosos, publicando un total de 33 artículos en los que describieron técnicas quirúrgicas que aún hoy siguen vigentes (Carrel y Guthrie, 1905; Sade, 2005; Merchant y Tan, 2013; Aida, 2014). Durante este periodo trasplantaron numerosos órganos (riñón, tiroides, ovario, corazón, pulmón, orejas e intestino delgado) en perros y gatos (Carrel y Guthrie 1905, 1905; Malinin,

1979). Juntos publicaron en 1906 el artículo titulado “*Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney*” que había de revolucionar el trasplante de este órgano (Carrel y Guthrie, 1906). Posteriormente, el 18 de noviembre de 1907 trasplantó un segmento de carótida de perro, que mantuvo refrigerado en la solución diseñada por él, a la aorta de una gata, observando el 5 de mayo de 1909 que las pulsaciones de la gata eran normales (Carrel, 1907). El 6 de enero de 1908 colocó a una perra el riñón que le había extraído previamente, pero en esta ocasión el riñón no lo implantó inmediatamente sino que lo mantuvo perfundido artificialmente durante treinta minutos. Este hallazgo permitió a Carrel afirmar que “en el estricto plano quirúrgico, el trasplante de órganos se ha hecho realidad”.

Carrel observó que tras el trasplante aparecían de forma indefectible respuestas hostiles frente los aloinjertos que apenas lograban sobrevivir unos cuantos días antes de que sus vasos sanguíneos se trombosaran de forma masiva. Todo ello a pesar del éxito quirúrgico del procedimiento (Sayegh y Carpenter, 2004), lo que le llevó a afirmar: “Si un órgano es extirpado de un animal y es reimplantado en su dueño continúa funcionando normalmente, pero deja de funcionar cuando se trasplanta a otro animal utilizando la misma técnica, el fracaso no puede atribuirse al órgano trasplantado, sino a la influencia del huésped, es decir, a factores biológicos”. Estos resultados desanimaron a los investigadores a trabajar en este campo. Por ello se pensó que los esfuerzos deberían dirigirse a prevenir la reacción del organismo contra tejidos extraños y permitir la adaptación de órganos homólogos a sus huéspedes.

Durante los años 20 y 30 del siglo pasado, Frank Mann en la Clínica Mayo realizó múltiples experimentos en homoinjertos renales y cardíacos que no significaron ningún avance sobre lo ya descrito por Carrel (Mann 1932).

En el periodo entre 1930 y 1950 el cirujano ruso **Vladimir Demikhov** (1915-1998) realizó numerosos trasplantes incluido el trasplante cardíaco a un perro. En 1962 se publicó en Nueva York su monografía titulada “*Experimental transplantation of vital organs*”, que se convirtió rápidamente en el manual de los trasplantes toráci-

cos y de los inicios de la asistencia circulatoria en todo el mundo (Demikhov, 1962). Sus experimentos se adelantaron en varios años a los trasplantes de corazón del cirujano sudafricano **Christiaan Barnard** y representaron avances importantes en el campo de la cirugía moderna. Sin embargo, sus polémicos trasplantes de cabeza, hombros y patas delanteras de cachorros en cuerpos de perros adultos hicieron que se dudara de sus principios éticos, lo que le devaluó delante de sus colegas al considerar que sus experimentos eran cuando menos crueles sino sádicos.

La historia del trasplante renal

Después de lograrse el primer trasplante de córnea, los investigadores se centraron en el estudio del trasplante de riñón ya que por su largo pedículo vascular puede considerarse que presenta óptimas características morfológicas. Entre 1902 y 1926 se realizaron en Francia [**Mathieu Jaboulay** (Jaboulay 1986, 1906)], Alemania [**Emerich Ullmann** (1861-1937); **Ernst Unger** (1875-1938) (Unger, 1910; Ullmann 1914)] y EEUU [**Harold Neuhof** (1885-1964) (Neuhof, 1923)] xenotrasplantes en pacientes desahuciados cuya función renal se hallaba gravemente dañada utilizando como donantes cerdos, ovejas, cabras y primates. Los riñones se injertaban en los vasos del antebrazo, pero ninguno de ellos funcionó mucho tiempo y todos los pacientes fallecieron. El que más tiempo permaneció viable (9 días) fue el realizado por Neuhof en el Mount Sinai de Nueva York que utilizó para el trasplante un riñón de oveja (Neuhof, 1923). Sorprendentemente, a la vista de los resultados Neuhof escribió con un injustificado optimismo: “este resultado prueba que un heteroinjerto renal en un ser humano no necesariamente se vuelve gangrenoso y, por lo tanto, el procedimiento no es tan peligroso, como se suponía”, añadiendo: “también demuestra que la trombosis o hemorragia en la anastomosis no es inevitable”. Lógicamente, a pesar del entusiasmo excesivo de Neuhof, la estrategia del xenotrasplante, se abandonó y los cirujanos centraron sus esfuerzos en el desarrollo del homotrasplante renal en humanos. Fue necesario esperar hasta 1963, cuando ya disponíamos de fármacos inmunosupresores, para que una vez más se intentara el xenotrasplante renal (Reemtsma et al., 1964; Starlz et al., 1963, 1964, 1991).

En 1933 **Yuri Yurijevich Voronoy** (1896-1961), un cirujano ucraniano que trabajaba en Kherson realizó el primer trasplante renal de cadáver. El donante era un varón de 60 años que había fallecido 6 horas antes por una fractura de la base del cráneo y que tenía tipo sanguíneo B. El injerto se colocó en el muslo de la receptora, una mujer de 26 años con un grupo sanguíneo O, y no llegó a producir orina durante las 48 horas posteriores al trasplante (Voronoy, 1937). El fracaso no era de extrañar, si pensamos que habían transcurrido 6 horas desde la muerte del donante y la extracción del órgano y que los pacientes tenían distinto grupo sanguíneo (Voronoy, 1936; Hamilton, 1984). Ese mismo año, Voronov realizó otro trasplante, colocando el riñón del donante (un varón de 60 años) en la región inguinal derecha de una joven en coma urémico. Éste, como los restantes 5 trasplantes de donante cadáver que describió en un artículo fracasaron. Pero los resultados fueron publicados en ruso en 1949 y no fueron conocidos en occidente hasta bien entrada la década de 1950.

En 1945 en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston se trasplantó el riñón obtenido de un anciano que acababa de fallecer durante una cirugía a una mujer de 29 años que se encontraba en anuria tras un shock séptico secundario a un aborto complicado. Como por aquella fecha no se disponía de hemodiálisis, **Charles Hufnagel**, **Ernest Landsteiner** (a la sazón hijo de **Karl Landsteiner**, ganador del premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1930 por desarrollar el sistema moderno de clasificación de grupos sanguíneos), y **David Hume** decidieron intentar salvar la vida de la joven. El implante se practicó a nivel del pliegue del codo, uniendo el pedículo vascular del riñón a los vasos antecubitales de la mujer, para que descansara fuera de la piel. El riñón trasplantado, que se mantenía cubierto y caliente con el foco de una lámpara, secretó orina desde el primer día. Dos días después los riñones de la paciente reemprendieron su función, lo que les permitió retirar el tercer riñón, pudiendo dar de alta a la paciente. Este fue el primer trasplante con éxito de donante fallecido fuera del abdomen.

Es importante recordar que por aquel entonces no se disponía de ningún método de diálisis o de cualquier otro tratamiento para la insuficiencia renal, el trasplante renal parecía estar justificado en pacientes, que por otra parte, estaban desahuciados.

El 17 de junio de 1950, el urólogo **Richard Lawler** (1895-1982) realizó con éxito el primer trasplante renal con implantación intra-abdominal en el Hospital *Little Company of Mary* de Chicago. Lawler extirpó el riñón de un paciente fallecido por cirrosis y se lo trasplantó a **Ruth Tucker** (44 años), que tenía enfermedad renal poliquística y a la que en el mismo acto quirúrgico extirpó uno de sus riñones (Lawler et al., 1950). Lawler comentó posteriormente que el donante: “no era el ideal, pero sí el mejor que pudimos encontrar”. Para sorpresa de todos, el riñón funcionó y la paciente vivió cinco años más. Lawler tuvo una gran notoriedad pero fue censurado por muchos de sus colegas, asediado por otros médicos que querían aprender con él la técnica, y por pacientes que querían que los atendiese. Sin embargo, él no volvió a realizar otro trasplante de riñón porque como afirmó en 1979: “yo sólo quería abrir el camino”. El éxito de aquel trasplante casi se puede considerar milagroso, puesto que la paciente no recibió tratamiento frente al rechazo.

En enero de 1951, en un período de 12 días, un grupo de cirujanos franceses conocido como “el club francés de los trasplantes”, formado por **Rene Kuss** (1913-2006) y **Charles Dubost** (1914-1991) que trabajaban en París, y **Marceau Servelle** (1912-2002), que trabajaba en Estrasburgo, realizaron 9 trasplantes renales en Francia (Dubost et al., 1951; Küss et al., 1951; Servelle et al., 1951). René Kuss, puso a punto una nueva técnica quirúrgica colocando el riñón trasplantado en la fosa ilíaca por vía retroperitoneal, realizando la anastomosis vascular a nivel de los vasos ilíacos y la reconstrucción urinaria por anastomosis uretero-vesical. Esta técnica ideada por Küss sigue siendo la utilizada en el momento actual. Ninguno de aquellos trasplantes funcionó y todos los pacientes murieron en días o semanas (Küss et al. 1951). Ello llevó a René Kuss a escribir en un artículo publicado ese mismo año en la revista “*Mémoires de la Académie de Chirurgie*”: “En el estado actual del conocimiento, la única base racional para el reemplazo renal sería entre gemelos monocigóticos”. A pesar del fracaso de estos trasplantes, numerosos clínicos acudieron a París a principios de la década de los 50 para aprender de primera mano de la experiencia francesa. Uno de los observadores fue **John Merrill**, quien con Hume (Hume et al., 1955) iba a realizar los trasplantes renales en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston.

También en 1951, **Gordon Murray** (1894-1976) realizó en el Hospital General de Toronto tres trasplantes de riñón procedentes de donantes cadáver utilizando su técnica heterotópica (Murray, 1955). Tanto el donante fallecido como el posible receptor eran operados en la misma sala, separados por una pantalla. Los 3 receptores fallecieron a los pocos días, el que más sobrevivió lo hizo 12 días, comprobándose en los días previos que el riñón trasplantado producía orina y una clara mejoría en la bioquímica sérica. El 2 de mayo de 1952, el cuarto paciente de Murray era una mujer de 26 años que había sido diagnosticada 18 meses antes de enfermedad de Bright. La paciente se recuperó espectacularmente con pérdida del edema y siguió bien durante, al menos, los siguientes 21 años sin que nunca se le extrajera el riñón. Este fue el primer trasplante renal que tuvo éxito a largo plazo.

El 24 de diciembre de 1952, el nefrólogo francés **Jean Hamburger**, que trabajaba con el urólogo **Louis Michon** en el Hospital Necker (París) informó que había trasplantado un riñón de un donante vivo emparentado (Michon et al., 1953). Se trataba de un joven carpintero de 16 años (**Marius Renard**) que cayó desde un andamio y sufrió una rotura de su riñón derecho, que tuvo que ser extirpado. Tras la intervención el paciente quedó anúrico, descubriéndose que el riñón extraído era el único que tenía. Seis días después se le trasplantó el riñón izquierdo de su madre. El riñón funcionó rápidamente, pero fue rechazado al cabo de 3 semanas y el paciente falleció a los pocos días, a pesar de que los grupos sanguíneos de madre e hijo eran compatibles.

En Hospital Peter Bent Brigham de Boston, **Joseph Murray Murray** (1919-2012), premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1991, y David Hume realizaron 9 trasplantes de riñón entre 1951 y 1953 (Hume et al., 1955). El primer trasplante de esta serie fue realizado el 30 de marzo de 1951. El riñón del donante, se implantó en la fosa renal vacía del receptor (se le había extirpado el riñón por un carcinoma del uréter inferior), quién había sido sometido a diálisis en el primer riñón artificial de EEUU. Dicho riñón artificial había sido traído desde Holanda por **Wilhelm Kolff** y modificado por los ingenieros de Harvard (Moore, 1972). Los siguientes ocho trasplantes fueron realizados por Hume entre el 23 de abril de 1951 y el 3 de diciembre de

1952. Los donantes fueron pacientes que habían fallecido durante una cirugía o con hidrocefalia. Estos últimos eran pacientes a los que se les extirpaba un riñón normal para que su uréter pudiera utilizarse como conducto para drenar su exceso de líquido cefalorraquídeo a la vejiga. Salvo un trasplante ortotópico, todos fueron colocados en la parte anterior del muslo del receptor, realizando la ligadura del pedículo renal a los vasos femorales y el drenaje de orina por ureterostomías cutáneas, lo que podía ser aceptable a corto, pero no a largo plazo. Es de señalar que Hume trató a algunos de sus pacientes con **glucocorticoides/ACTH** y/o **testosterona** pues por entonces ya se sabía que los glucocorticoides inhibían parcialmente el rechazo primario del injerto de piel (ver más adelante) (Billingham et al., 1951, Morgan, 1951; Cannon y Longmire 1952). Cuatro de los riñones funcionaron durante un periodo de tiempo muy corto, pero uno de ellos lo hizo durante cinco meses y medio antes de ser rechazado. La descripción realizada en 1955 por Hume de estos 9 pacientes trasplantados es un documento médico de extraordinario valor, pues proporcionó una descripción clínica y patológica muy completa de la evolución de los pacientes hasta el momento del rechazo. Para la mayoría de médicos de la época, la experiencia de París y Boston confirmaba la inutilidad de los trasplantes de riñón y sugerían que la experimentación no estaba justificada y era poco ética.

El siguiente hito en la historia del trasplante renal, ocurrió en la Navidad (23 de diciembre) de 1954. Dos hermanos gemelos de 24 años fueron derivados al Hospital Peter Bent Brigham en Boston por su médico, **David C Miller**, quien sugirió realizar el trasplante basado en el principio de identidad genética. El urólogo **J. Hartwell Harrison** extrajo un riñón sano de Ronald y Murray lo trasplantó a la ubicación pélvica del hermano gemelo idéntico Richard, que presentaba enfermedad renal crónica e hipertensión severa secundaria a una glomerulonefritis (Murray et al., 1955; Merrill et al., 1956, 1960). Aunque no se hizo ningún esfuerzo para preservar el isoinjerto que permaneció 82 minutos en isquemia cálida, el riñón funcionó rápidamente y el receptor vivió durante casi 25 años, antes de morir por coronariopatía (Barker y Markmann, 1913). Este resultado no era una gran sorpresa, ya se sabía que gemelos idénticos no rechazaban los injertos de piel (Brown, 1937. Sin embargo el impacto de este trasplante fue extraordinario y representó un acicate para

que los cirujanos prosiguieran en sus esfuerzos en el campo. Además, estimuló la investigación en inmunosupresión, abriendo la posibilidad de extender el trasplante más allá gemelos idénticos.

Previamente, en 1951, **Lorenz** y colaboradores demostraron que los ratones podían ser protegidos de dosis letales de rayos X si inmediatamente después de exponerlos a la radiación se les inyectaba médula ósea homóloga (Lorenz et al., 1951). En 1955 **Joan Main** y **Richmond Prehn** demostraron que los ratones tratados con médula ósea homóloga tras deprimir su sistema inmune mediante rayos X, no rechazaban los trasplantes de piel, si el injerto procedía de la misma cepa donante de médula ósea (Main y Prehn 1955). En 1958, el equipo de Joseph Murray utilizó la estrategia de Main-Prehn (es decir, irradiación subletal total del cuerpo seguido de trasplante de médula ósea) en 2 pacientes sometidos a trasplante de riñón. Los siguientes 10 receptores de riñón en Boston fueron condicionados con irradiación sub-letal sin médula ósea (Merrill et al., 1960, Murray et al., 1960,1962). Once de los doce pacientes irradiados murieron al cabo de como máximo 28 días (Murray et al. 1962). El sobreviviente (que no recibió médula ósea) mantuvo una función renal aceptable desde el momento en el que le fue trasplantado en el riñón de su hermano gemelo (24 de enero de 1959) hasta su muerte en julio de 1979. En 1959, Jean Hamburger (Hamburger et al. 1959) realizó en París otro trasplante entre gemelos utilizando el mismo tratamiento y el injerto funcionó hasta la muerte del paciente por un carcinoma de vejiga 26 años más tarde

Durante el período crítico de enero 1959 hasta la primavera de 1962, la experiencia francesa fue la justificación principal (y quizás la única) para continuar con los ensayos clínicos en trasplante renal. De hecho, entre el otoño de 1962 y abril de 1963, los únicos otros programas de trasplante activos en los Estados Unidos estaban en Richmond (dirigido por David Hume) (Hume et al., 1963) y en Boston (dirigida por Joseph Murray y John Merrill) (Murray et al., 1963). El programa de **Willard Goodwin** en UCLA se había cerrado porque todos los receptores murieron en menos de 5 meses (Goodwin y Martin, 1963; Goodwin et al., 1963). En Europa, la irradiación corporal total se utilizó durante un periodo de tiempo muy corto y pronto se demostró que el trasplante de médula ósea no era

una condición necesaria para la supervivencia prolongada de los aloinjertos renales.

En 1963, **Guy Alexandre** realizó en Lovaina el primer trasplante renal a partir de un cadáver en situación de “muerte cerebral” y con corazón latiendo, aunque el receptor falleció un mes más tarde por una septicemia. En 1964 realizó el segundo trasplante renal de estas características y el riñón funcionó durante más de seis años (Squifflet, 2003). Ese mismo año Jean Hamburguer en París también utilizó el riñón de un donante en “muerte cerebral”.

En España el primer trasplante de riñón realizado con éxito fue llevado a cabo en Barcelona en 1965. Se trataba de un riñón obtenido de un cadáver y fue el fruto de la colaboración entre los doctores Gilvernet y Caralps del Hospital Clinic de Barcelona y Alférez y Hernando de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid (Gil-Vernet y Caralps, 1968; Montañés, 2010).

Conferencia en el National Research Council de 1963

En 1963 tuvo lugar una conferencia organizada en una sala pequeña y calurosa, en un antiguo edificio del National Institute of Health en Washington. Trece equipos, dos de Francia, cinco del Reino Unido y seis de Estados Unidos, presentaron sus hallazgos en un total de 216 receptores de aloinjertos renales (Goodwin y Martin, 1963; Barker y Markmann, 2013). En los 244 trasplantes realizados en todo el mundo la tasa de fracasos precoces era del 52% cuando los trasplantados eran parientes (padres o hermanos) y del 85% en pacientes que habían recibido riñones de donantes no relacionados o cadavéricos (sólo el 10% había sobrevivido más de 3 meses). De hecho, sólo 8 pacientes presentaban un riñón funcional al cabo de un año de seguimiento. De los pacientes tratados con irradiación corporal total, sólo seis se habían acercado o habían logrado uno año de supervivencia (Barker y Markmann, 2013). Entre gemelos monocigóticos no tratados con inmunosupresores y bizigóticos irradiados, se observaba un 10% de fracasos precoces y el 60% sobrevivía más de un año.

En aquella reunión se habló de las expectativas que ofrecían los fár-

macos inmunosupresores (ver en el siguiente apartado). Murray presentó los resultados de los primeros 10 pacientes que habían sido tratados con **6-Mercaptopurina** (6-MP) y **azatioprina** (Murray et al. 1963). Sólo uno había sobrevivido al cabo de un año, aunque en el momento de la conferencia el injerto estaba fallando; los restantes habían fallecido en los 6 primeros meses. Es decir, que los fármacos inmunosupresores no parecían superar los resultados logrados en pacientes irradiados. No es de extrañar que los asistentes a la conferencia se cuestionaran si podía estar justificado proseguir con el programa clínico de trasplante renal (Küss et al., 1992). Joseph Murray resumió la situación afirmando: “a pesar del éxito inicial, debemos mantener fuertes reservas con respecto al destino final de estos pacientes. El trasplante de riñón sigue siendo altamente experimental y todavía no es un procedimiento terapéutico”.

Pero todo cambió cuando un desconocido, **Thomas Starzl** (1926–2017), que trabajaba en Denver y que había sido invitado a última hora a la conferencia, realizó su presentación (Starzl, 1990, 2000). Starzl describió los resultados obtenidos en 27 pacientes trasplantados de riñón (25 de familiares donantes vivos y 2 de cadáver) en los que había utilizado **azatioprina** y grandes dosis de **prednisona**, que podían disminuirse posteriormente sin aparición del rechazo. Previamente, había estado probando los fármacos y optimizando las dosis y las pautas en modelos caninos de trasplante de riñón y de hígado. No en vano Starzl estaba más interesado en el trasplante de hígado que en el renal y fue el primero en realizar un trasplante hepático en humanos, unos meses después de la conferencia. Starzl describió que el tratamiento combinando azatioprina con prednisona le había permitido alcanzar una supervivencia al año mayor al 70%, observando que los resultados eran mejores cuando donante y receptor estaban emparentados. Es decir, que él tenía más pacientes vivos que el resto de los participantes juntos. Ante la incredulidad de la audiencia, Starzl mostró las historias clínicas de todos sus pacientes en las que se detallaban el progreso diario de cada paciente, incluyendo pruebas de laboratorio, producción de orina, y dosis de inmunosupresores (Hamilton et al., 2012). Según describió Küss: “Starzl desenrolló sobre la mesa tres rollos de papeles que llevaba bajo el brazo y sembró la esperanza presentado sus datos con azatioprina y prednisona”. Lo que Starzl no podía imaginar es que

alguno de sus pacientes operados a principio de 1963, vivirían con el injerto más de 30 años. Como afirmó el historiador **Nick Tilney** la presentación de Starzl fue como “dejar salir al genio de la botella” (Tilney, 2003). En octubre de 1963 Starzl y colaboradores publicaron el trabajo titulado “*The reversal of rejection in human renal homografts with the subsequent development of homograft tolerance*” en el que concluían que el rechazo del trasplante de riñón humano podía ser prevenido administrando altas dosis de prednisona (200 mg/día) asociadas con azatioprina (Starzl et al., 1963). Muchos de los asistentes a la conferencia visitaron a Starzl para conocer su “cocktail inmunosupresor” (Starzl, 1990). La pauta farmacológica diseñada por Starzl siguió siendo utilizada durante casi 20 años y para distintos órganos sólidos (Brent, 1991, 1997). Se había abierto la puerta a la inmunosupresión farmacológica y en el plazo de un año, sólo en los Estados Unidos, se crearon 50 nuevos centros de trasplante.

En 1965, las tasas de supervivencia a un año de aloinjertos renales de donantes vivos se acercaban al 80% y la de cadáveres al 65%. En el informe de 1968 de la *Human Kidney Transplant*, la supervivencia en pacientes trasplantados con riñones de cadáver era del 45% al año y del 38% a los dos años. Ante estos resultados algunas voces se alzaron en contra del trasplante renal. A estas críticas respondió el Dr. **Willem J. Kolff**, quien en 1965 escribía: “si todo el mundo está de acuerdo en someter a un paciente con cáncer de estómago a una intervención paliativa, que es imposible que prolongue su vida más de seis meses, ¿por qué se critica el ofrecer a un paciente con insuficiencia renal una vida igual de larga y confortable?” (Kolff 1965). A estas críticas no fue ajena España. De hecho, el Dr. **José María Gil Vernet**, pionero del trasplante de riñón en España escribió años más tarde (1992): «Los dos principales obstáculos a los que nos enfrentamos son: la crítica despiadada de un sector médico, para quienes los trasplantes representan un acto de soberbia que va contra la naturaleza del ser humano, la deficiente conservación de órganos, y las graves complicaciones por sepsis secundaria a la utilización de radiación o al uso de inmunosupresores” (Montañés, 2010).

Breve historia de los fármacos inmunosupresores

Una vez superadas las limitaciones quirúrgicas que impedían el trasplante de órganos, la pérdida del injerto por la reacción inmunitaria desencadenada, se suponía insalvable. Fue el desarrollo de la inmunología y la farmacología el que permitió que el trasplante de órganos se convirtiera en una opción terapéutica viable a largo plazo.

En la década de 1950, se descubrió que era posible disminuir o evitar la reacción de rechazo si se reducían las “defensas” del organismo receptor. En 1952 **Cannon y Longmire** demostraron que la viabilidad de piel trasplantada aumentaba a más del 20% tras la administración de cortisona, sin que ello incrementara la mortalidad. Además, el efecto parecía mantenerse tras la supresión del tratamiento. Los potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de la cortisona acababan de ser demostrados por **Philip Showalter Hench** a quien le concedieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1950 (Hench et al., 1949). Como ya se ha comentado, en 1955, Main y Prehn intentaron simular, en ratones adultos, las condiciones que permitieron la adquisición de tolerancia en ratones neonatos. Para ello inhibían el sistema inmunitario con irradiación total del cuerpo con dosis sub-letales (TBI), administraban médula ósea alogénica (que produce una quimera hemato-linfopoyética) e injertaban la piel de la misma cepa endogámica que el donante de la médula ósea. Mannik y colaboradores (1959) confirmaron la persistencia durante varios meses de un aloinjerto renal en ratones irradiados a los que también había administrado médula ósea del donante.

Estos hallazgos condujeron al empleo en pacientes de la combinación de dosis subletales de irradiación corporal total junto con cortisona (Sayegh et al., 2004). Este protocolo, permitió alcanzar una supresión inmune adecuada, pero se asociaba a una profunda aplasia de la médula ósea, que a menudo provocaba la muerte de los pacientes por múltiples infecciones. Es decir, que los intentos de controlar el sistema inmunitario mediante irradiación eran ineficaces o letales.

Los esfuerzos se centraron por tanto en la búsqueda de fármacos

inmunosupresores que permitieran suprimir el sistema inmunitario lo suficiente como para permitir la viabilidad del injerto de forma específica, de modo que otras respuestas inmunes protectoras permanecieran intactas. En 1959 **Robert Schwartz** y **William Dameshek** descubrieron que la **6-mercaptopurina (6-MP)**, que entonces se utilizaba principalmente para el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, reducía la respuesta de los conejos a la albúmina bovina (Schwartz y Dameshek, 1959a). Estos mismos autores demostraron que la 6-MP prolongaba la supervivencia de los homoinjertos de piel (Schwartz y Dameshek 1959b). En 1960, **Roy Calne**, un aprendiz de cirugía londinense, usó 6-MP en homoinjertos de riñón de perro demostrando que prolongaba significativamente la supervivencia, resultado que publicó inmediatamente en *The Lancet* (Calne, 1960). Resultados similares fueron reportados ese mismo año por **Zukoski** y colaboradores (Zukoski et al. 1960). También en 1960, Calne obtuvo una beca para trabajar con Joseph Murray en Boston y aunque éste le aconsejó unirse a los experimentos que realizaban con irradiación corporal total, Calne decidió trabajar con la 6-MP y su profármaco, **la azatioprina**, que había sido desarrollado por **Gertrude Elion** y **George Hitchings** (Hitchings y Elion 1954), quienes fueron posteriormente galardonados en 1998 con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por el desarrollo de los inmunosupresores. Calne observó que aproximadamente el 95% de los perros receptores de un trasplante de riñón murieron en menos de 100 días por rechazo o infección pero que, ocasionalmente, el aloinjerto permanecía funcional a largo plazo (Calne, 1961; Calne y Murray, 1961; Cale et al., 1962). Estos resultados superaban la máxima supervivencia (73 días) conseguida en un animal que había recibido un trasplante de riñón y de médula ósea (Mannick et al., 1959), lo que estimuló al equipo de Hospital Peter Brigham de Boston a comenzar a utilizar 6-MP y azatioprina en receptores de riñón humanos. Sin embargo, sabían que 6-MP y azatioprina presentaban un estrecho margen terapéutico y que los tres pacientes receptores de un trasplante renal tratados con 6-MP entre 1959-1960 por **Hopewell**, **Calne**, y **Beswick**, habían fallecido. Y, en efecto, ninguno de los primeros trasplantados de riñón tratados con 6-MP sobrevivió más de 6 meses (Murray et al., 1960, 1962, 1963). La demostración de que la 6-MP suprimía el sistema inmunitario (Schwartz y Dameshek, 1959; Schwartz et al., 1959) condujo a la realización del primer ensayo clí-

nico con una combinación de glucocorticoides y 6-MP. Las tasas de supervivencia del aloinjerto a un año fueron del 40-50% (Murray et al., 1963). Sin embargo, la 6-MP es un fármaco muy tóxico, por lo que los primeros pacientes tratados con ella presentaban una elevada mortalidad. La 6-MP y su derivado 5-imidazólico, la azatioprina, interfieren con la síntesis *de novo* de purinas en los linfocitos y por tanto, en la síntesis de ADN y ARN. Estos fármacos provocan la detención del ciclo celular en S-G2 porque al inhibir la síntesis de ácidos nucleicos, inhiben la actividad proliferativa en respuesta al estímulo antigénico, de los clones de linfocitos T y B, una vez activados por la IL-2, siendo los linfocitos T más sensibles que los B (Elion, 1989, Tiede et al., 2003). Además, también estimulan la apoptosis de células T y presentan efectos antiinflamatorios.

En 1961, Calne y Murray utilizaron por primera vez **azatioprina** como inmunosupresor (Calne et al., 1961, 1962). La azatioprina en el organismo se biotransforma dando lugar a 6-MP y metilnitroimidazol. Inicialmente los resultados fueron desalentadores. Sin embargo lograron que el tercer paciente tratado con azatioprina, sobreviviera más de un año tras recibir un trasplante renal de donante cadáver en abril de 1962 (Murray et al., 1963). En consecuencia la 6-MP fue reemplazada por la azatioprina, que era tan efectiva como ella en la prevención del rechazo del aloinjerto renal, pero mejor tolerada que la 6-MP (Calne y cols., 1961,1962; Murray et al., 1963; Zukoski et al., 1960). Las principales reacciones adversas de la azatioprina derivan de sus efectos antiproliferativos a los que son más sensibles los tejidos con una alta velocidad de recambio celular. Por ello la azatioprina produce mielosupresión (leucopenia y con menor frecuencia trombopenia), anemia megaloblástica, que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico, intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad: hepatitis, colestasis intrahepática), urticaria, y alopecia. Por ello, era necesario realizar recuentos completos de células sanguíneas y monitorizar las enzimas pancreáticas y hepáticas. Los individuos con déficit hereditario de la tiopurina-S-metiltransferasa (TPMT) (0,3% de la población) presentan una marcada sensibilidad al efecto mielosupresor de la azatioprina y tienden a desarrollar una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento. El tratamiento crónico con azatioprina aumenta la susceptibilidad a las infecciones y el riesgo de desarrollar neo-

plasias. La azatioprina se elimina en una pequeña proporción por vía renal, tanto en forma del profármaco como de 6-MP, por lo que en pacientes con insuficiencia renal puede producirse un cierto grado de acumulación. Los inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol y febuxostat) inhiben eliminación de la 6-MP y aumentan el riesgo de efectos secundarios, particularmente mielodepresión (Berns et al., 1972), siendo necesario reducir la dosis de azatioprina para evitar la acumulación y la toxicidad del fármaco.

En 1963, Thomas Starz utilizó por primera vez con éxito la combinación de **prednisona** y azatioprina desde el inicio del trasplante, alcanzando un 50% de supervivencia al año (Strazl et al., 1963). Resultados similares fueron publicados posteriormente (ten Berge et al., 1981, 1982). Era el comienzo de la era de la 'terapia dual' inmunosupresora. Se puede decir que la azatioprina fue la piedra angular de la terapéutica inmunosupresora en el trasplante de órganos pero su uso ha disminuido en los últimos 20 años, habiendo sido reemplazado en gran medida por otros fármacos. Persiste su uso en mujeres embarazadas, ya que la azatioprina no se ha asociado con teratogenicidad.

Entre 1960 y 1970 se introdujeron la **ciclofosfamida** (un agente alquilante utilizado como quimioterápico anticanceroso y como inmunosupresor en enfermedades autoinmunes) (Calne et al., 1962; Parsons et al., 1966) y de la **globulina antitimocítica (ATG)**, primero para tratar los episodios de rechazo resistentes a los glucocorticoides y luego, como parte de los protocolos de inducción. Ello permitió alcanzar tasas de supervivencia del injerto a un año de alrededor del 70% (Tilney, 2003; Hamilton et al., 1999, 2001). La ciclofosfamida fue diseñada para sustituir a la azatioprina (comercializada 2 años antes) y para prevenir el rechazo de los aloinjertos de riñón, generalmente en combinación con glucocorticoides y radioterapia local (Starlz et al., 1971, 1973). Sin embargo, la ciclofosfamida no superó a la azatioprina pues producía más reacciones adversas (cistitis hemorrágica, depresión hematopoyética, toxicidad gonadal y más tarde malignidad), razón por la que dejó de utilizarse en el trasplante de riñón, aunque continuó desempeñando un papel en el trasplante de médula ósea.

Estos fármacos inmunosupresores utilizados en las décadas de los 60

y 70 eran inespecíficos, e inhibían la mitosis en los tejidos con un rápido recambio celular, como la médula ósea y el epitelio que recubre el tracto digestivo, lo que conducía a numerosas reacciones adversas que ponían en peligro la vida del paciente. El problema era que los mecanismos implicados en la respuesta inmune que provocaba el rechazo del injerto seguían siendo desconocidos. De manera recíproca, el descubrimiento de nuevos fármacos inmunosupresores permitió conocer mejor los mecanismos de la respuesta inmunitaria. Por ello, la introducción por Calne en 1978 de la **ciclosporina**, un inhibidor de la calcineurina, en el trasplante renal representó un cambio sustancial. Por primera vez era posible controlar la respuesta inmunitaria sin provocar toxicidad celular generalizada (Calne et al., 1978a,b, 1969). De hecho, la ciclosporina era casi inactiva sobre las células de la médula ósea, mientras que azatioprina y 6-MP producían una mielotoxicidad importante. El mejor conocimiento del sistema inmune hizo posible la terapia dirigida a dianas inmunorreguladoras específicas. Así, la administración conjunta de ciclosporina con azatioprina y glucocorticoides, permitió aumentar las tasas de supervivencia del injerto a un año a más del 80% (Sayegh et al., 2004).

Entre 1970–1980 sí se realizaron importantes avances en aspectos clave: se revelaron las bases inmunológicas del rechazo, se mejoraron los programas de diálisis, se logró la detección de anticuerpos para evitar el rechazo hiperagudo de trasplante, la tipificación de tejidos, la aceptación de la muerte cerebral como punto de partida de la donación de órganos, se mejoró la preservación *ex vivo* del órgano que permitía poder transportar y compartir los órganos del donante entre centros de distintos países (Starlz, 2000). El siguiente avance farmacológico se produjo en 1994 con la introducción del **micofenolato mofetilo** y del **tacrolimus** (otro inhibidor de calcineurina), abriéndose un debate sobre qué combinación de fármacos era la más segura y eficaz. Con el paso del tiempo, el tacrolimus fue reemplazando a la ciclosporina y el micofenolato de mofetilo a la azatioprina. Ya en este siglo, la introducción de anticuerpos monoclonales, como **basiliximab** y **alemtuzumab**, ha conducido a importantes mejoras en la supervivencia del injerto que hoy supera el 90% al cabo de 1 año en la mayoría de los centros (van Sandwijk et al., 2013).

Sin embargo, y a pesar de los grandes avances, la morbimortalidad secundaria a las reacciones adversas de los fármacos inmunosupresores y la pérdida del injerto por un rechazo crónico siguen representando un desafío para el clínico, por lo que en el momento actual se sigue buscando cómo: a) identificar pautas inmunosupresoras más seguras que prevengan los rechazos, eviten el rechazo agudo y la disfunción del injerto a largo plazo y b) definir dianas y estrategias, farmacológicas o celulares, que permitan desarrollar tolerancia al estímulo alogénico, para evitar o minimizar el tratamiento inmunosupresor. Es decir, que el objetivo es alcanzar lo que en inglés se denomina las “tres S”: especificidad, selectividad y sinergia. Sin embargo, debemos de señalar que el ritmo de desarrollo de nuevos inmunosupresores ha disminuido en fechas recientes. Ello es la consecuencia lógica de la alta eficacia y especificidad de los fármacos actuales, que hace cada vez más difícil desarrollar un fármaco que los supere en seguridad y eficacia.

La mayoría de los fármacos inmunosupresores se dirigen frente a los linfocitos T, que son mediadores primarios de respuesta aloinmune y los efectores del proceso de rechazo. Los protocolos de inmunosupresión actual generalmente incluyen dos o más fármacos con mecanismos complementarios, lo que no solo aumenta la eficacia del régimen de inmunosupresión sino que, a menudo, también permite la reducir la dosis de cada uno de ellos, en un intento de limitar la toxicidad asociada. Recientemente, se han introducido otros fármacos dirigidos frente a los linfocitos B y a mecanismos involucrados en la respuesta aloinmune que incluyen el sistema del complemento y otros mecanismos del sistema inmune innato. A continuación se revisará la farmacología de los inmunosupresores que hoy en día se utilizan en España en los pacientes trasplantados de riñón.

V. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES EN EL TRASPLANTE RENAL

Los fármacos inmunosupresores utilizados en el trasplante renal se pueden clasificar según se utilicen para la **inducción** previa al trasplante, para la inmunosupresión a largo plazo (**mantenimiento**) o para el **tratamiento** de los distintos tipos de **rechazo** (Tabla 1).

Sin embargo, la clasificación más racional desde el punto de vista farmacológico es aquella en la que se agrupan en función de su mecanismo de acción (Tabla 2).

1. INHIBICIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS SEÑALES DE ACTIVACIÓN

1.1. Glucocorticoides

Como se ha mencionado, los glucocorticoides fueron los primeros fármacos utilizados en el trasplante renal junto con la irradiación con dosis sub-letales con rayos X. Aún hoy en día, siguen siendo el tratamiento de primera línea en la prevención y tratamiento del rechazo. Los glucocorticoides son inmunosupresores y antiinflamatorios como consecuencia de efectos genómicos (directos e indirectos) y de efectos no genómicos (Rhen et al., 2005; Stahn et al., 2008). La multiplicidad de acciones de estos fármacos da lugar a una respuesta potente e inespecífica. Los efectos genómicos directos son conse-

Fármaco	Papel en el trasplante renal	Comentarios
Glucocorticoides	Inducción y mantenimiento; rechazo agudo y rechazo inducido por antígeno	Numerosas RRAA a largo plazo
Azatioprina	Mantenimiento	Pilar de la inmunosupresión junto con glucocorticoides hasta 1980
Ácido micofenólico	Mantenimiento	Eficacia similar a la de azatioprina
Inhibidores de la calcineurina (ICN) (Ciclosporina/Tacrolimus)	Mantenimiento	Tacrolimus tiene un menor riesgo de rechazo agudo y pérdida de aloinjerto que la ciclosporina. El uso de ICN está limitado por sus RRAA, especialmente la nefrotoxicidad
Inhibidores de mTOR (Sirolimus/Everolimus)	Mantenimiento	A menudo se usan para limitar la nefrotoxicidad de los ICN
ATG	Inducción; rechazo resistente a los glucocorticoides	Muy efectivo pero con importantes RRAA
Alemtuzumab	Inducción; rechazo resistente a glucocorticoides	Eficacia similar a ATG, pero con menos RAA
Rituximab	AMR, pacientes sensibilizados a CMH, trasplantes ABO incompatibles	Ha sido evaluado como agente de inducción sin éxito
Basiliximab	Inducción	Tasas de rechazo más altas un año después del trasplante que ATG, pero menos RRAA
Belatacept	Mantenimiento	
Bortezomib	AMR	
Eculizumab	AMR	Puede disminuir el AMR en individuos altamente sensibilizados

AMR = rechazo mediado por anticuerpos; ATG = globulina antitimocítica; ICN = inhibidor de calcineurina; MMF = micofenolato de mofetilo; mTOR = diana de la rapamicina en mamífero. RRAA: reacciones adversas.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos inmunosupresores utilizados en el trasplante renal en función de si se utilizan para la inducción previa al trasplante, la inmunosupresión a largo plazo (mantenimiento), o el tratamiento de los distintos tipos de rechazo.

1. INHIBICIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE LAS SEÑALES DE ACTIVACIÓN:

- 1.1. Glucocorticoides: Metilprednisolona, Prednisona
- 1.2. Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina, Tacrolimus

2. INHIBICIÓN DE LAS SEÑALES DE PROLIFERACIÓN:

- 2.1. Inhibidores de mTOR: Sirolimus, Everolimus

3. ANTIMETABOLITOS:

- 3.1. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: Ácido Micofenólico (Azatioprina* y Ciclofosfamida*).

4. ANTICUERPOS Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

- 4.1. Inmunoglobulinas antitimocíticas y antilinfocitos T
- 4.2. Anticuerpo monoclonal anti-CD25: Basiliximab
- 4.3. Inhibidores de la co-estimulación de linfocitos T: Belatacept
- 4.4. Anticuerpo monoclonal murino anti-CD3: Muromonab-CD3
- 4.5. Imlifidasa
- 4.6. Otros fármacos biológicos con efectos inmunosupresores:
 - 4.6.1. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD-52: Alemtuzumab
 - 4.6.2. Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD-20: Rituximab
 - 4.6.3. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD5: Eculizumab
 - 4.6.4. Inhibidor reversible del proteasoma 26s: Bortezomib

*Fármacos cuyo uso en el momento actual es muy limitado y cuya descripción farmacológica se encuentra en el apartado “Breve historia de los fármacos inmunosupresores”.

Tabla 2. Clasificación de los fármacos inmunosupresores según su principal mecanismo de acción.

cuencia de la unión a sus receptores citoplasmáticos (GR), principalmente al GR α -A, una de las isoformas de los receptores codificados por el gen *NR3C1*. El complejo “GR-glucocorticoide” dimerizado (aunque pueden interactuar en forma monomérica y tetramérica), se activa disociándose de diversas proteínas a las que permanecía unido (Hsp70y Hsp90 entre otras) y se trasloca al núcleo. Una vez allí, se une a determinados *sitios receptores* en el ADN conocidos como «**elementos de respuesta glucocorticoide**» (GRE). Estos complejos (en los que participan diversos co-activadores y/o co-represores) modulan la transcripción de genes específicos y la expresión pos-transcripcional de aproximadamente el 1% del genoma. La consecuencia, es el aumento o la disminución en la expresión de múltiples proteínas, según los GRE actúen como inductores o represores, respectivamente, del gen que las codifica. Esta es la forma

canónica por la cual los glucocorticoides dan lugar a una pléyade de efectos genómicos directos (Lewis-Tuffin et al., 2006; Escoter-Torres et al., 2019).

Posteriormente se describió que los glucocorticoides producen también efectos no genómicos que aparecen rápidamente tras la administración y que se atribuyen a: a) la interacción inespecífica de los glucocorticoides con las membranas celulares y b) a la interacción con GR presentes permanentemente en la membrana o en el citoplasma (es decir, que no se traslocan al núcleo) (Panettieri et al., 2019). De hecho, en los últimos años se han descrito diversas isoformas de GR que serían responsables de las respuestas no-genómicas de los glucocorticoides. Algunas de estas isoformas podrían estar presentes en las membranas citoplasmáticas y presentar una distribución específica según el tejido. Uno ejemplo de efectos no genómicos de los GR es la interacción del receptor con los factores de transcripción NF- κ B, AP-1, y STAT3 lo que impide la migración al núcleo de dichos factores y sus acciones genómicas. Se ha descrito también, que los glucocorticoides activan determinadas vías de señalización regulando de cascadas de fosforilación/desfosforilación de proteínas y la generación de especies reactivas de oxígeno (Panettiere et al., 2019). Estas acciones citoplasmáticas son muy rápidas, en oposición a las nucleares que necesitan horas. Por ejemplo, la fosforilación de la protein cinasa C (PKC) y la consiguiente liberación de *Anexina 1* (que tiene potentes efectos antiinflamatorios), se producen en minutos, y no se explican por los cambios en los niveles de expresión de dichas proteínas.

Los glucocorticoides suprimen la función del sistema inmune tanto innato como adaptativo (Chapman et al., 2010; Rhen et al., 2005). Frenan la respuesta inmune innata al inhibir la expresión y liberación por parte de las células “**centinelas**” (cel. dendríticas, macrófagos, y mastocitos) de interleucina 1 (IL-1) y TNF α . Tanto IL-1 como TNF α actúan preferencialmente sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares provocando vasodilatación y extravasación, así como un aumento de la expresión de moléculas de adhesión responsables de la infiltración leucocitaria. Esta secuencia de eventos pondría en marcha la **cascada del complemento** (de efectos citolíticos), la degranulación de los mastocitos (con la consiguiente libe-

ración de multitud de citocinas y mediadores pro-inflamatorios), y la trombosis. Los glucocorticoides regulan negativamente la función de las células endoteliales, incluida la expresión de las moléculas del **complejo mayor de histocompatibilidad** (CMH) de clase II y la expresión de moléculas de adhesión. Inhiben así la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, disminuyendo su extravasación al foco inflamatorio. También producen la apoptosis de eosinófilos (ya sea directamente o por inhibición de la IL-5), y la disfunción de los macrófagos debido a la inhibición de IL-1 y TNF- α . Antagonizan la diferenciación de macrófagos, disminuyen el recuento basófilos circulantes, inhiben la degranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, citocinas y leucotrienos desde los basófilos. También inhiben la diferenciación y maduración de las células dendríticas, lo que disminuye la producción de citocinas proinflamatorias, IL-12p70 y TNF α y, de manera indirecta, favorecen las funciones de endocitosis y captación de antígenos, propias de las células inmaduras (Rhen et al., 2005). En ausencia de IL-1, disminuye la capacidad de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ activados para sintetizar y liberar IL-2, citocina crítica para la activación del sistema inmune adquirido y para la activación de los linfocitos T "**natural killer**" (NK).

Con respecto al sistema inmune adquirido, el complejo GR inhibe la transcripción génica de la IL-2 por parte de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ activados, ya que fija los factores nucleares NF-AT_c, NF-AT_p y NF-AT_n activadores e impide su interacción con la AP-1. Como se ha mencionado, los glucocorticoides unidos a sus receptores citoplasmáticos inhiben la migración hacia el núcleo de NF- κ B, factor fundamental para la transcripción de un espectro amplio de citocinas. Pero además, inducen la transcripción del gen *I κ B α* con el correspondiente aumento de la proteína I κ B α , que atrapa el factor nuclear NF- κ B en forma de complejo inactivo en el citoplasma.

Los glucocorticoides no sólo inhiben la síntesis de la IL-2 (entre otras IL como la 3 y la 6) sino también, sus efectos sobre en los linfocitos T-CD4⁺ y la proliferación de éstos inducida por antígenos que les son presentados por las **células presentadoras de antígenos** (CPA) ligados a moléculas del CMH de tipo II. Inhiben, además, los efectos de IL-2 sobre la diferenciación de linfocitos T "helper", la redistribución de linfocitos (Ten Berge et al., 1984), la producción de citocinas

proinflamatorias (Rhen et al., 2005), e inducen su apoptosis (Cohen y Duke, 1984, Lanza et al., 1996). Los linfocitos T CD8⁺ y los linfocitos B son menos sensibles a las acciones de los glucocorticoides. Por ello la producción de anticuerpos se conserva en gran medida (Cupps et al., 1985) aunque, a dosis elevadas, los glucocorticoides llegan a afectar la síntesis de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B.

Los glucocorticoides más utilizados en el trasplante son la **prednisolona**, **prednisona** y la **metilprednisolona**. Prednisona y metilprednisolona se convierten en prednisolona activa cuya semivida biológica alcanza las 24 h. Los glucocorticoides se biotransforman en el hígado y son eliminados por vía renal como metabolitos inactivos.

El tratamiento con glucocorticoides se ve limitado por las múltiples reacciones adversas que se producen cuando se administran de forma crónica tales como: la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), la aparición de características “cushingoides”, trastornos del sueño, cambios de humor, retención de líquidos y redistribución de la grasa corporal, disminución de la masa muscular, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, dislipemia, hipertensión, osteoporosis, retraso en la cicatrización de heridas, mayor riesgo de úlceras gástricas y, en niños, alteración del patrón de crecimiento (Schäcke et al., 2002; Florez, 2014; Oray et al., 2016). Con menor frecuencia pueden producir necrosis avascular, cataratas, úlcera péptica, pancreatitis, perforación intestinal, y trastornos psiquiátricos. Cuando se administran durante el embarazo pueden producir efectos teratógenos (hendiduras orofaciales y supresión suprarrenal fetal) (Oray et al., 2016). Por supuesto, y como el resto de inmunosupresores, los glucocorticoides aumentan la sensibilidad a las infecciones bacterianas, víricas y fúngicas. En resumen, los glucocorticoides son unos potentes inmunosupresores, pero su perfil de seguridad limita su utilización a largo plazo (Matas, 2009).

Las pautas posológicas dependen del tipo de trasplante y de la práctica clínica de cada centro, pero por lo general, las dosis más altas (250-1000 mg de metilprednisolona vía i.v.) se prescriben en el momento del trasplante. Siguen siendo fármacos de primera línea para tratar y prevenir el rechazo agudo durante los primeros meses postrasplante en dosis que se disminuyen progresivamente. Sin

embargo, no es de extrañar, que considerando sus múltiples reacciones adversas se hayan diseñado diversas estrategias para realizar una retirada temprana (al cabo de 6 meses), parcial o total, del tratamiento con glucocorticoides o incluso se haya intentado evitar su administración (Rhen et al., 2005). Como era de esperar, numerosos estudios demostraban que la supresión temprana del tratamiento mejoraba calidad de vida del paciente, aunque no en todos los pacientes se puedan suprimir. En dos revisiones sistemáticas de numerosos ensayos clínicos controlados, la supresión de los glucocorticoides no se asociaba a mayor mortalidad o a pérdida de injerto, aunque sí se producía un aumento en los episodios de rechazo agudo (Knight et al., 2010; Pascual et al., 2012). Por tanto, considerando sus múltiples efectos sobre los distintos componentes celulares de respuesta inmune, los glucocorticoides se utilizan tanto para inducción como en la terapia mantenimiento de la inmunosupresión, así como en el tratamiento del rechazo agudo del órgano trasplantado (Van Sandwijk et al., 2013; Maravic-Stojkovic et al., 2017; De Lucena et al., 2018), aunque hay episodios de rechazo resistentes a los glucocorticoides. En la actualidad forman parte de diversas pautas de tratamiento inmunosupresor asociados a un ICN, azatioprina-micofenolato, a inhibidores de mTOR y/o a anticuerpos monoclonales o policlonales (en el tratamiento de inducción).

1.2. Inhibidores de la Calcineurina (ICN): ciclosporina A y tacrolimus

La era inmunosupresora moderna llegó en los años 80 con la introducción primero de la ciclosporina A y luego del tacrolimus (1989), fármacos que revolucionaron el tratamiento del trasplante de órganos, mejorando significativamente la supervivencia del injerto. Ambos se han convertido en piedras angulares de la inmunosupresión de mantenimiento. La ventaja de estos inmunosupresores frente a la 6-MP es que su acción está específicamente dirigida al sistema inmune, sin afectar a otras células del organismo que proliferan rápidamente.

La ciclosporina A. La ciclosporina fue descubierta y desarrollada por investigadores de Sandoz y su historia es una mezcla de casua-

lidad, trabajo en equipo, fe y resistencia frente a la política oficial de la empresa. Alrededor de 1958, los empleados de Sandoz tenían que participar en el programa de identificación de nuevos de antibióticos antimicóticos de forma que cuando iban de viaje o de vacaciones, llevaban bolsas de plástico para recoger muestras de suelo que pudieran servir como fuentes de microorganismos. En 1970, en una muestra de recogida en Wisconsin (EEUU) que contenía *Cylindrocarpoti lucidum* Stand y en otra recogida en Hardanger Vidda (Noruega) que contenía *Tohyocladium inflatum* Gams, descubrieron la Ciclosporina A (Dryfuss et al., 1976; Borel et al., 1976). Ambos hongos sintetizaban antibióticos ciclopéptidos lipofílicos neutros, pero sólo el *T. Inflatum* era capaz de crecer en cultivo. Sin embargo, los antibióticos que sintetizaba no se liberaban al medio de cultivo, sino que era necesaria su extracción del micelio. Inicialmente, se identificó que estos metabolitos presentaban un espectro antifúngico muy específico frente *Aspergillus niger* y *Neurospora erassa*. Al analizar sus propiedades fungistáticas se constató que la muestra conocida como 24-556 presentaba una toxicidad muy baja en modelos animales y el 31 de enero de 1972 **Hartmann F. Stähelin** (Farmacólogo Suizo que también descubrió el etopósido) demostró su actividad inmunosupresora (Stähelin et al., 1997).

Estos hallazgos condujeron a la identificación de dos componentes en el 24-566, uno más activo, denominado ciclosporina A, y otro menos activo, o ciclosporina B. Pero en 1973 la dirección científica de Sandoz calculó que se requerían unos 250 millones de dólares para conseguir la aprobación del fármaco por la FDA. Por aquel entonces, el mercado potencial de pacientes trasplantados era muy pequeño y existía el riesgo de que el fármaco fuera un fracaso, tal y como acababa de suceder en 1965 con la **ovalicina**. Por ello, la empresa se planteó abandonar el desarrollo de la ciclosporina A. Los que defendían continuar su desarrollo pensaban que lo único que podría “salvar” la molécula era su posible acción antiinflamatoria, ya que se había observado que la ciclosporina mejoraba la encefalomiélitis alérgica experimental en ratas, un modelo de enfermedad autoinmune. El Dr. **H.U. Gubler** estudió el posible efecto del 24-566 en el modelo de artritis adyuvante en ratas, que era muy utilizado en los años sesenta para evaluar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Borel et al., 2002). En este modelo se produce la estimulación

de macrófagos y la consecuente aparición de células T y B autoinmunitarias. Gubler demostró que la ciclosporina reducía los síntomas inflamatorios inmunodependientes y, a diferencia de otros antiinflamatorios, no era pro-ulcerogénico. Por tanto, y dado que uno de los objetivos de Sandoz por aquellas fechas eran los antiinflamatorios, se dio luz verde al desarrollo del fármaco para el tratamiento de la artritis reumatoide. En 1976, **Petscher** y colaboradores, identificaron la estructura química de la ciclosporina A (Petcher et al., 1976). En realidad, el *Tolypocladium inflatum* produce hasta 25 ciclosporinas naturales. Todas ellas son polipéptidos que contienen 11 aminoácidos en disposición cíclica, algunos de ellos N-metilados; la cadena lateral no saturada de la N-metil-L-treonina de la posición 1 y los aminoácidos 2, 3 y 11 son necesarios para la actividad inmunosupresora. Poco después, en 1984, **Wenger** sintetizaba de forma aislada la ciclosporina A (Wenger et al, 1984).

En 1976 el grupo de **Jean-François Borel** (1933-) demostró que la ciclosporina retrasaba marcadamente el rechazo del injerto de piel en ratones y la enfermedad de injerto contra huésped en ratones, ratas y cobayas. En los diversos estudios demostraron que la ciclosporina: a) inhibía muy selectivamente la proliferación de linfocitos, principalmente T CD4⁺; b) suprimía la inmunidad mediada por anticuerpos y la inflamación crónica (pero no aguda); c) a diferencia de la azatioprina y la ciclofosfamida, sus efectos no se acompañaban de una depresión de la médula ósea; d) inhibía la fase de inducción de la proliferación de las células linfoides, afectando la activación mitogénica temprana; y e) carecía de efectos cardiovasculares o psicotrópicos que pudieran limitar su efectividad clínica (Borel et al 1976a,b, 1977, 1994). Tras su comercialización, la ciclosporina alcanzó rápidamente una gran popularidad, que persistió hasta la introducción en 1989 del tacrolimus (Starzl et al., 1989).

El tacrolimus (FK506) es un antibiótico macrólido sintetizado por *Streptomyces tsukubaensis* descubierto en 1984 por un equipo japonés liderado por Toru Kino a partir de una muestra de suelo del monte Tsukuba (Prefectura de Ibaraki, Japón) (Kino et al., 1987a,b). El nombre Tacrolimus es un acrónimo de 'Tsukuba mACROLide IMmUnoSuppressant'. El Tacrolimus fue estudiado en diversos modelos animales (ratas, perros, primates) de trasplante de corazón,

hígado y riñón, entre otros (Ochiai et al., 1987; Lee et al., 1987; Todo et al., 1987,1988,1989; Murase et al., 1993) y los resultados permitieron demostrar que era más eficaz que la ciclosporina en la mayoría de los tipos de trasplante de órganos.

Mecanismo de acción. Durante la fase de inducción, el antígeno (sea cual sea su naturaleza) es presentado en los ganglios linfáticos a los linfocitos T por las CPA (macrófagos o por células dendríticas principalmente). Las CPA procesan y digieren el antígeno, presentando en realidad fragmentos de éste, para lo cual utilizan como “bandeja” los CMH tipo II o tipo I (según sean linfocitos CD4⁺ o CD8⁺). La activación de los linfocitos T como consecuencia del reconocimiento del antígeno presentado por las CPA, es un proceso sumamente complejo que, en realidad, implica la “diferenciación” de los linfocitos y en el que se activan/inactivan más de 200 genes. Más aún, en el proceso se verifican complejas señales de reconocimiento entre el linfocito y la CPA en lo que se ha venido en llamar “*sinapsis inmunitaria*”. La señalización antígeno-receptor da lugar a la activación de *ras* y al aumento de las concentraciones intracelulares de Ca ([Ca]_i). El aumento sostenido de la [Ca]_i activa una serina-treonina fosfatasa citoplasmática dependiente de calcio/calmodulina denominada **calcineurina**. La calcineurina defosforila, entre otras proteínas, al factor nuclear del linfocito T activado (NF-AT). El NF-AT defosforilado emigra hacia el núcleo donde se une a otros factores de transcripción, entre ellos los de la familia AP-1, y promueve la transcripción de genes que codifican las diversas citoquinas pero en particular, la IL-2. Por tanto, en último término y en una visión muy simplista, los linfocitos T (sean CD4⁺ o CD8⁺) al activarse generan IL-2 y adquieren receptores para ella, puesto que la IL-2 desarrolla acciones autocrinas. La estimulación de los linfocitos CD4⁺ por la IL-2 provoca la proliferación clonal de linfocitos Th que, dependiendo del entorno de citocinas dominante, darán lugar a los diversos tipos de linfocitos (Th0, Th1, B, reguladores, etc). Con respecto a los linfocitos CD8⁺, su estimulación por IL-2 es indispensable para la proliferación clonal de los linfocitos T citotóxicos.

Las **inmunofilinas** del citoplasma de los linfocitos T son moléculas con actividad prolil-isomerasa que participan en el plegamiento de proteínas actuando como chaperonas. Clásicamente se clasifican en

dos familias: ciclofilinas de unión a ciclosporina y proteínas de unión a FK506 (FKBP). Como su nombre indica la ciclosporina A se une a la ciclofilina A y el tacrolimus (conocido también como FK506) a FKBP en particular a la 12 (FKBP12). La unión de estos fármacos a su respectiva inmunofilina da lugar a sendos complejos que inhiben a la calcineurina. Más aún, el complejo ciclosporina-ciclofilina y el tacrolimus-FKBP12 se unen a sitios distintos en la calcineurina para inhibir la actividad fosfatasa. Por tanto, los efectos inhibidores de la calcineurina producidos por ciclosporina y tacrolimus no se deben a la interacción directa del fármaco con la enzima, sino que precisan de la formación de complejos con inmunofilinas específicas.

La calcineurina defosforila diversos factores de transcripción además de NF-ATc (como NFκB, MEF2 y ELK1) lo que les permite acceder al núcleo y modular la transcripción génica de diversas citocinas además de la IL-2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-17), IFN-γ, GM-CSF, CD40L, G-CSF y TNF-α (Marcen et al., 2009). El resultado es una inhibición de la proliferación de linfocitos T CD4⁺ inducida por antígenos alogénicos o mitógenos. Aunque compartan el mecanismo de acción, el tacrolimus es de 10-100 veces más potente que la ciclosporina para inhibir la producción de IL-2 e IFN-γ y la activación de las células T; de ahí las diferencias de dosis de ambos fármacos.

Como consecuencia de todos los efectos mencionados, los linfocitos, a pesar de recibir la señal de activación en respuesta al aloantígeno, quedan bloqueados en el paso de la fase G0 a la fase G1 del ciclo celular, evitando la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas que son los principales responsables del rechazo del injerto. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

Aunque su efecto sobre la calcineurina es el mejor conocido, ambos fármacos parecen estar implicados en la inhibición de la vía de las protein-cinasas activadas por mitógenos (MAPK) (Jeffrey et al., 2007). Para ello, también es necesaria su unión a las inmunofilinas respectivas. Tanto ciclosporina como tacrolimus inhiben las vías de señalización JNK (MAPK8) y p38 (MAPK14), efecto que también inhibe la expresión de IL-2.

Otros autores proponen mecanismos de acción complementarios

que podrían contribuir, en mayor o menor medida, a los efectos inmunosupresores de ciclosporina y tacrolimus (inhibición de la expresión de la NO sintasa y de la ciclooxigenasa 2, p. ej). En pacientes con trasplante renal y tratados con ciclosporina tras linfopenia inducida con **alemtuzumab** (anticuerpo anti-CD52, ver más adelante), se aprecia durante la fase de reconstrucción inmunitaria la génesis de linfocitos T anérgicos para los aloantígenos. Ello indica que la ciclosporina interfiere la comunicación entre CPA y linfocitos T alterando la señal de co-estimulación, o bien que la ciclosporina es capaz de bloquear la activación de la célula dendrítica (de Cos y Merino, 2014). También se ha descrito que la ciclosporina puede aumentar la expresión de TFG- β , un potente inhibidor de la proliferación de linfocitos T inducida por la IL-2, y de la generación de linfocitos T citotóxicos (Colombo et al., 2011; Molnar et al., 2015). Destacar de nuevo por último, que ciclosporina y tacrolimus no deprimen la hematopoyesis y no ejercen efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Características farmacocinéticas, formulaciones, y control de las concentraciones plasmáticas. La ciclosporina es un fármaco extraordinariamente liposoluble cuya biodisponibilidad oral oscila entre el 20-50%. Esta biodisponibilidad disminuye algo cuando se administra con alimentos, en particular, con una comida rica en grasa y, en mayor medida, en pacientes diabéticos. Por ello, se recomienda administrar el fármaco 1 hora antes o 2 horas después de las comidas. La formulación oral de la ciclosporina es una microemulsión dispersa en una mezcla de propilenglicol (solvente hidrofílico), mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo), aceite de ricino polietoxilado, que actúa como surfactante, y DL-tocoferol, que actúa como antioxidante (de Cos y Merino, 2014). Esta formulación mejora la absorción, independientemente de la presencia de bilis y/o alimentos y presenta una mayor biodisponibilidad y una farmacocinética más predecible que otras formulaciones (Cooney et al., 1998). Un estudio aleatorizado multicéntrico en el que se comparaba la microemulsión con la preparación estándar de ciclosporina se demostró que en los pacientes tratados con la microemulsión había menos episodios de rechazo que requirieran anticuerpos anti-linfocitos y menos abandonos por fracaso del tratamiento, sin que aumentara la incidencia de eventos adversos (Eisen et al., 2001). Es

importante instruir a los pacientes en que no deben sustituir o intercambiar las formulaciones de ciclosporina, porque no son bioequivalentes.

La ciclosporina se distribuye muy ampliamente, de hecho, se acumula en los tejidos en concentraciones 3-4 veces mayores que las plasmáticas. En la sangre se fija en un 40-60% a los eritrocitos. En plasma, aproximadamente el 90% se encuentra fijado a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas. La ciclosporina se biotransforma ampliamente en el hígado a través del sistema enzimático del CYP3A4 dando lugar a la formación de al menos 25 metabolitos. Algunos de los metabolitos poseen una débil actividad inmunosupresora. La eliminación tiene lugar principalmente por vía biliar. Sólo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina y sólo el 0.1% en forma de fármaco inalterado. Existe una gran variabilidad en la duración de la semivida terminal que oscila entre 6 horas en voluntarios sanos hasta 20 horas en pacientes con enfermedad hepática grave. La semivida de eliminación en pacientes con trasplante renal es de 11 horas, aproximadamente. Gran parte de la variabilidad interindividual en la farmacocinética de la ciclosporina se ha relacionado con la presencia de polimorfismos en el gen CYP3A4 y CYP3A5, de tal forma que los pacientes que presentan un alelo funcional (CYP3A4*1 o CYP3A4*1B) realizan un aclaramiento más rápido y requieren dosis superiores, mientras que los que presentan el genotipo CYP3A5*3 requieren dosis menores (Hu et al., 2006; Renders et al., 2007).

Debido a la variabilidad intra- e interindividual de la farmacocinética de tacrolimus y ciclosporina, sus numerosas interacciones con fármacos (y alimentos) que inhiben/inducen el sistema del citocromo P450-CYP3A4 (Noble y Markham, 1995) y a su estrecho intervalo terapéutico, se recomienda la monitorización cuidadosa de sus concentraciones plasmáticas (Fernandez et al., 2016).

Las concentraciones máximas (C_{max}) de tacrolimus en sangre se alcanzan, tras la administración oral al cabo de 1-3 horas. Sin embargo, se han desarrollado también formulaciones de liberación sostenida cuyas C_{max} son menores, tardan más tiempo en aparecer y se mantienen de forma prolongada en el tiempo (Banas et al., 2020). La biodisponibilidad oral media de tacrolimus es baja (20%-25%). La pre-

sencia de alimento en el estómago disminuye tanto la velocidad como el grado de absorción de tacrolimus, siendo este efecto más pronunciado después de una comida rica en grasas. Por ello, los pacientes deben tomar el fármaco al menos una hora antes o dos después de las comidas (Venkataramanan et al., 1995; Ferreira et al., 2020). Un cambio involuntario o no supervisado entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada es peligroso. Esto puede conducir al rechazo del injerto o un aumento de la incidencia de reacciones adversas, debido a importantes diferencias en la exposición sistémica a tacrolimus. Por tanto, se recomienda mantener a los pacientes en una única formulación de tacrolimus con la posología diaria correspondiente (Sánchez-Fructuoso et al., 2020). Existe una importante correlación entre el área bajo la curva (AUC) y las concentraciones mínimas en sangre en estado estacionario. Por este motivo, el control de las concentraciones mínimas en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica. En la circulación sistémica, tacrolimus se une de manera importante a los eritrocitos, produciendo un cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma de aproximadamente 20:1. En el plasma, tacrolimus se une en elevada proporción (>98.8%) a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina sérica y a la α 1-glicoproteína ácida -1 (Schutte-Nutgen et al., 2018; Yu et al., 2018; Oberbauer et al., 2020). En concordancia con su elevada liposolubilidad, el tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. La semivida de tacrolimus es larga y variable alcanzando las 12-13 h en los trasplantados hepáticos y las 16 h en los trasplantados renales. Para su eliminación, el tacrolimus se biotransforma ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-CYP3A4. Tacrolimus también se biotransforma considerablemente en la pared intestinal. De los diversos metabolitos generados sólo uno tiene una débil actividad inmunosupresora. Por lo tanto, los metabolitos no contribuyen a la actividad farmacológica de tacrolimus. Los metabolitos y el fármaco sin biotransformar (1-2%) se eliminan preferentemente por heces, siendo la bilis la vía principal de eliminación (Schutte-Nutgen et al., 2018; Yu et al., 2018; Oberbauer et al., 2020).

La organización mundial “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) recomienda la monitorización de los anticalciuréticos al menos: a) cada 2 días en el postrasplante inmediato

hasta que se haya logrado el objetivo terapéutico; b) en cualquier momento en que haya un cambio en la medicación del paciente que pueda afectar a los niveles sanguíneos, y c) en cualquier momento en que haya un deterioro de la función renal que pueda indicar nefrotoxicidad o rechazo (Chapman y Odermatt, 20010; Fernández et al., 2016).

Interacciones. Como se ha mencionado, tanto ciclosporina como tacrolimus se eliminan casi exclusivamente gracias a su biotransformación vía CYP3A4. Por tanto, cualquier fármaco y/o alimento administrado concomitantemente que induzca o inhiba esta familia de enzimas, y en particular la isoforma 3A4, dará lugar a la disminución o el aumento, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de los ICNs. La disminución de las concentraciones plasmáticas comporta el peligro de la pérdida del injerto por disminución de la inmunosupresión, mientras que el aumento de las mismas, incrementa el riesgo de reacciones adversas. La ciclosporina inhibe su propia biotransformación por CYP3A4, la glicoproteína P (P-gp) y las proteínas transportadores de aniones orgánicos (OATP).

Los antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol), los antagonistas del calcio, la eritromicina y otros macrólidos, los glucocorticoides anabolizantes (derivados androgénicos), alopurinol o metoclopramida, entre otros, inhiben la biotransformación y aumentan las concentraciones plasmáticas de ciclosporina y tacrolimus. Por el contrario, fenitoína, fenobarbital y rifampicina inducen el metabolismo y reducen sus niveles plasmáticos y el grado de inmunosupresión producido. Los fármacos que inducen o inhiben la actividad de la P-gp pueden alterar su absorción, distribución y posiblemente la excreción. La ciclosporina aumenta el riesgo de miopatía cuando se asocia con inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), posiblemente por aumentar su biodisponibilidad (Schutte-Nutgen et al., 2018; Oberbauer et al., 2020).

Reacciones adversas. La ventaja de ciclosporina y tacrolimus es que carecen de acción mielodepresora y que en los niños, a diferencia de los glucocorticoides, no frenan el crecimiento óseo. Sin embargo, ciclosporina y el tacrolimus pueden producir diversas y numerosas reacciones adversas (Yu et al. 2018; Jouve et al., 2019).

Destacan la neurotoxicidad, la hiperglucemia y la nefrotoxicidad. Los síntomas neurológicos incluyen temblor, cefalea, confusión, insomnio y parestesias; durante la primera semana de tratamiento puede aparecer sensación de quemazón en manos y pies. Con tacrolimus son más frecuentes el temblor y las parestesias. Con menor frecuencia pueden aparecer cuadros más graves, como convulsiones, neuropatía periférica, desorientación o ataxia.

Ambos fármacos disminuyen la secreción de insulina y aumentan la glucemia, originando diabetes mellitus (25% con ciclosporina, 30% con tacrolimus), que requiere tratamiento. La resistencia a la insulina y la hiperglucemia se potencia con los glucocorticoides y puede desaparecer al retirar los glucocorticoides y reducir la dosis del inmunosupresor. La nefrotoxicidad es dosis-dependiente y se caracteriza por una insuficiencia renal de aparición aguda o crónica, con incremento de creatinina que afecta al 25-37% de los pacientes con trasplante renal y puede cronificarse hasta en el 15% de los casos (Scalea et al., 2016). La incidencia es más alta en pacientes que reciben órganos cardiorrespiratorios. La nefrotoxicidad está relacionada con la inhibición de la calcineurina y puede ser: a) funcional, que cursa con hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipertensión y disfunción renal asociada con la vasoconstricción de la arteriola aferente, que reduce el filtrado glomerular, pero sin cambios significativos en la biopsia del tejido renal. Este cuadro parece estar mediada por la endotelina-1 (ET-1), el desequilibrio entre las prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, la inhibición de la sintasa de óxido nítrico, el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina. El resultado es una lesión endotelial que conduce a un aumento la contractilidad de las células mesangiales y a una reducción de la perfusión renal inmediata que puede resultar en isquemia renal y necrosis tubular aguda que es potencialmente reversible, pero si la isquemia es prolongada, puede provocar una lesión renal crónica. b) La estructural puede ser aguda (tubulopatía tóxica y congestión capilar peritubular) o crónica (arteriopatía, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con atrofia tubular). La fibrosis intersticial se asocia con aumento de la expresión de TGF- β 1, quimocinas y osteopontina, y aceleración del proceso de apoptosis. En casos graves puede aparecer una microangiopatía trombótica, que se manifiesta como un síndrome hemolítico urémico. Por esta eventual

complicación se evitará la ciclosporina A y el tacrolimus en pacientes con antecedentes de síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica (Jouve et al., 2019).

La isquemia, la hipertensión grave y la administración de fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B, melfalán, cisplatino) favorecen la aparición de nefrotoxicidad. Esta puede tratarse con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARA-II). Tanto los IECA como los ARA-II disminuyen los niveles de TGF- β_1 y ET1. Las estatinas y el micofenolato frenan el proceso de fibrosis, modificando el recambio de la matriz extracelular y bloqueando la infiltración tisular por macrófagos/monocitos. Si la reducción de la dosis comporta riesgo de rechazo, deberá reforzarse el tratamiento con otros inmunosupresores que no sean nefrotóxicos ni potencien la nefrotoxicidad. De hecho, la asociación con micofenolato ha reducido la incidencia tanto de insuficiencia renal como de nefropatía crónica del injerto.

Entre el 25 y el 100% de los pacientes tratados con ciclosporina presentan hipertensión arterial que se acompaña de una pérdida del ritmo circadiano de la presión arterial disminuyendo el descenso nocturno. Ello se ha relacionado con el desequilibrio en la reactividad vascular y un predominio de factores vasoconstrictores que aumentan las resistencias vasculares periféricas. La hipertensión es un cuadro dosis-dependiente, se asocia a retención de sodio y líquidos y es independiente de la existencia de nefropatía, aunque con frecuencia coexisten. Se puede controlar con antagonistas del calcio dihidropiridínicos, β -bloqueantes y más tardíamente diuréticos e IECA. La incidencia de hipertensión es similar con ambos fármacos, pero la hipertensión arterial grave es más frecuente con ciclosporina. En pacientes sometidos a trasplante cardíaco se ha descrito hipertrofia miocárdica y alteraciones coronarias con cuadros de angina, pero no está claro el papel de los fármacos en su etiopatogenia.

Otros efectos adversos incluyen alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de transaminasas; la diarrea es más frecuente con tacrolimus), hiperpotasemia e hipomagnesemia, hiperlipidemia (aumentan el colesterol total y C-LDL y los

triglicéridos, pero menos con tacrolimus), hiperuricemia, síndrome urémico hemolítico. El riesgo de hipertensión e hiperlipidemia es menor con el tacrolimus que con la ciclosporina, mientras que el tacrolimus produce más efectos adversos neurológicos y más casos de diabetes y de nefropatía por virus BK (Marcen, 2009). La mayor incidencia de diabetes con el tacrolimus (33% vs 23%) se ha relacionado con la localización selectiva de FKBP-12 y calcineurina en los islotes pancreáticos. Estos fármacos también producen hipertricosis, hipertrofia gingival que son más frecuentes con ciclosporina (pueden aliviarse cambiando a tacrolimus), mientras que tacrolimus puede causar alopecia irreversible. La hipertricosis (15-20%) e hiperplasia gingival responde al tratamiento con roxitromicina. Por tanto, la selección entre ciclosporina y tacrolimus se realizará teniendo en cuenta el perfil individual del paciente y las reacciones adversas de cada fármaco (Baran et al., 2001; Keogh, 2004). El tacrolimus produce marcada sequedad cutánea y ambos disminuyen la defensa cutánea frente a la aparición de cáncer de piel. Por ello, los pacientes trasplantados deben hidratarse correctamente la piel y aplicarse protección solar todo el año, tratando en verano de extremar las precauciones.

El tacrolimus prolonga el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) lo cual puede provocar arritmias ventriculares polimórficas potencialmente peligrosas. Por ello, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, así como la duración del QT en particular cuando se administran forma concomitante otros fármacos que también lo prolongan. No son teratogénos, pero su uso durante el embarazo comporta riesgos para el feto: prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer; y para la madre: hipertensión y preeclampsia, y con tacrolimus, riesgo de diabetes gestacional.

Por último mencionar, que como consecuencia de la inmunosupresión, los pacientes tratados están mucho más expuestos a todo tipo de infecciones y que, por el mismo motivo, en ellos aumenta la incidencia de cáncer. Se han descrito casos de tumores, particularmente linfomas y alteraciones linfoproliferativas (1-1.5%).

Usos clínicos. La ciclosporina y el tacrolimus se utilizan exclusiva-

mente en inmunosupresión primaria en asociación con otros inmunodepresores (glucocorticoides y azatioprina o micofenolato o con sirolimus). Se han desarrollado algoritmos para retrasar la introducción de ciclosporina o tacrolimus hasta que se alcanza un determinado nivel de función renal (Mourad et al., 2001). En pacientes con necrosis tubular aguda es aconsejable disminuir la dosis o incluso retrasar su introducción varios días, ya que podría prolongar el período de disfunción inicial del injerto. Ciclosporina y tacrolimus se asociaron con tasas similares de supervivencia del injerto, aunque en algunos estudios las tasas de rechazo son menores con el tacrolimus (Ahlsan et al., 2001; Mourad et al., 2001).

2. INHIBICIÓN DE LAS SEÑALES DE PROLIFERACIÓN

2.1. Inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus

La historia de la **rapamicina** o **sirolimus** comenzó con una expedición canadiense a la Isla de Pascua (Rapa Nui) realizada en los años 60. De las muestras de suelo tomadas por **Georges Nogrády**, los científicos de la compañía farmacéutica Ayerst (luego sería conocida como Wyeth y hoy es parte de Pfizer) aislaron ocho años más tarde, la bacteria *Streptomyces hygroscopicus* que sintetizaba una lactona macrocíclica, similar al tacrolimus, que se denominó rapamicina (o sirolimus) (Porter et al., 1969; Sehgal, 2005; Sehgal et al., 1975, 2003). El sirolimus inhibe el crecimiento de hongos, tales como *Candida albicans*, *Microsporium gypseum* y *Trichophyton granulorum* por lo que originalmente fue desarrollado como antifúngico, sin embargo, sus reacciones adversas limitaron su utilidad. También se observó que presentaba unos poderosos efectos inmunosupresores y que inhibía la multiplicación de las células tumorales. En los años 90, El Dr. **Michael N. Hall** describió dos genes en levaduras que codificaban proteínas a las que denominó diana de rapamicina (TOR por sus siglas en inglés) Heitman et al., 1991; Wullschleger et al., 2006). Los ortólogos de estos genes se identificaron en humanos cinco años más tarde. En 1997 se describió la ruta de señalización de mTOR (la isoforma de mamífero de TOR) demostrándose que se trata de una serina/treonina cinasa crítica para la progresión del ciclo celular (Laplanche, 2012). Hoy en día para los biólogos moleculares

resulta difícil imaginar un momento en el que una ruta tan importante para la homeostasis celular era desconocida. Pero en realidad, apenas han transcurrido 25 años. Ayerst comenzó el desarrollo del fármaco como anticanceroso pero en el año 1982, coincidiendo con el traslado de la empresa a EEUU, el programa de investigación en cáncer se bloqueó. Sin embargo uno de los microbiólogos, el Dr **Suren Shegal**, convencido de que el producto tendría futuro, guardó en el congelador de su casa una muestra con las bacterias rotulada con el letrero “*don't eat!*”. Cinco años más tarde, la fusión de Ayerst con Wyeth es la ocasión que Shegal considera propicia para convencer a sus nuevos jefes del potencial del fármaco. Era 1988, cinco años antes, Sandoz había comercializado con gran éxito la ciclosporina y el tacrolimus estaba siendo estudiado y desarrollado también como inmunosupresor. Por tanto, la empresa decide apostar por la rapamicina inicialmente como inmunosupresor para comercializarlo finalmente en 1999. Los estudios moleculares y mecanísticos que se estaban desarrollando concomitantemente permitieron, más tarde, la comercialización del fármaco como anticanceroso. Con este descubrimiento, se inició una nueva era en el desarrollo de antitumorales. Los fármacos que inhibían mTOR no eran citotóxicos (no mataban indiscriminadamente células), sino citostáticos (inhibían la proliferación celular).

A partir de la comercialización de sirolimus la propia Wyeth y otras empresas como Novartis se centran en el desarrollo de análogos y así se obtiene el **everolimus** (2009), un derivado de la rapamicina (40-O-[2-hidroxietil]-rapamicina) que presenta mayor biodisponibilidad oral (20%) y una semivida más corta (28-35 h) que la del sirolimus (60 horas) (Coppin, 2010). Por último mencionar, que el efecto antiproliferativo de estos fármacos condujo a recubrir los *stents* coronarios con ellos para evitar o retrasar re-estenosis del *stent* como consecuencia, fundamentalmente, de la proliferación neointimal.

Mecanismo de acción. Ambos fármacos se unen a la inmunofilina citosólica FKBP12 de manera similar a tacrolimus. Pero a diferencia del complejo tacrolimus-FKBP12, el complejo sirolimus-FKBP12 no inhibe la calcineurina sino que inhibe la activación de mTOR (Ferrer et al., 2011; Laplante, 2012; Shimobayashi et al., 2014). La inhibición de mTOR resulta en la inhibición selectiva de la síntesis de nuevas

proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1), que regulan proteínas que son esenciales para la progresión de las células desde la fase G1 a la S. Este efecto, a nivel de los linfocitos activados, bloquea la transducción de señales iniciada por la unión de IL-2 a su receptor y la activación de las células T e inhibe la proliferación dependiente de IL-2 e IL-4 de las células T y B. Es decir, que a diferencia de los ICN, que interfieren las fases iniciales de la activación/proliferación de linfocitos, los inhibidores de mTOR afectan a fases posteriores, impidiendo que las células progresen de la fase G₁ a la fase S. Además, la vía señalización de mTOR se ha descrito también en monocitos/macrófagos, células dendríticas, células natural killer y células endoteliales (Ferrer et al., 2011). Por lo tanto, es de esperar que los fármacos que inhiben la vía mTOR presenten efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y antitumorales, así como un perfil diverso de efectos secundarios (Peddi et al., 2013).

In vitro, bloquean la proliferación (dependiente o no de Ca²⁺) de los linfocitos T, sin afectar de manera directa a la transcripción génica de citocinas (Shimobayashi et al., 2014). En los linfocitos B inhiben la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas, y en células no inmunológicas (fibroblastos, células endoteliales o hepatocitos) la producción de factores de crecimiento.

En las células dendríticas, la rapamicina: a) suprime la expansión celular inducida por factores de crecimiento sin afectar la diferenciación; b) inhibe los procesos de macropinocitosis y de endocitosis, alterando la captación de antígenos; c) inhibe la expresión de PA28, una unidad reguladora del proteasoma 20S; d) *in vitro*, inhibe la maduración inducida por IL-4 e *in vivo*, inhibe la expresión de moléculas co-estimuladoras y la producción de IL-12p70 y TNF- α ; de esta forma suprime la activación del linfocito T por la célula dendrítica; y e) induce la muerte celular por apoptosis. Además, sirolimus inhibe la proliferación de células no inmunes y diversas vías que podrían estar involucradas en la oncogénesis y everolimus inhibe el crecimiento y la proliferación de células tumorales que sobre-expresan mTOR. Estos efectos antiproliferativos del sirolimus, unidos a su capacidad para inhibir la expresión de TGF- β y VEGF, pueden explicar el

efecto antitumoral observado en pacientes trasplantados. También pueden tener un papel en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer e inhiben la progresión del sarcoma de Kaposi dérmico en pacientes con trasplantes renales (van Sandwijk et al., 2013). De hecho, los regímenes basados en sirolimus reducen la incidencia de neoplasias malignas postrasplante. En particular, la tasa de cáncer de piel no melanoma era significativamente más baja en pacientes con trasplante renal en los que se había cambiado de ICN a sirolimus 6,9% vs 1,8%. Además, en el estudio CONCEPT, el sirolimus reduce la rigidez aórtica, los niveles plasmáticos de ET-1 y el estrés oxidativo en receptores de trasplante renal. Por otro lado, existen datos que sugieren que sirolimus puede inhibir la proliferación de las células infectadas por el virus de Epstein-Barr en pacientes con enfermedad linfoproliferativa secundaria al uso de inmunosupresores. Los inhibidores de mTOR han sido también estudiados por su capacidad de inhibir el crecimiento de quistes en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, pero los resultados han sido contradictorios (Waltz et al., 2010; Serra et al., 2010). Sí han demostrado ser efectivos para reducir la proliferación intimal y la vasculopatía obliterante en el trasplante de corazón (Crespo-Leiro et al., 2012) y en el tratamiento de angiomiolipomas (Bissler et al., 2008). El temsirolimus, otro análogo de sirolimus, se ha desarrollado como un antineoplásico y ha sido aprobado para el tratamiento del carcinoma de células renales y el linfoma de células del manto (Hudes et al., 2007; Baselga et al., 2012). El everolimus está aprobado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal o pulmonar, tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos y el cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo HER2/neu negativo. Por tanto los inhibidores de mTOR son una clara alternativa en pacientes que desarrollan neoplasias malignas postrasplante (p.ej., cánceres de piel, sarcomas de Kaposi o PTLD).

Farmacocinética. El sirolimus se puede administrar por vía oral en forma de solución o de comprimidos. Ambas formulaciones no presentan idéntica biodisponibilidad y ésta está alrededor del 15% (Mahalati y Kahan, 2001; Budde et al., 2011). Curiosamente en este caso la biodisponibilidad aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos (más cuanto mayor sea el contenido graso). Por ello, los pacientes tienen que estandarizar las condiciones de la

ingesta (bien con alimentos o sin ellos) y no modificarlas, para evitar grandes variaciones en las concentraciones plasmáticas. El Sirolimus, como el tacrolimus con el que guarda similitud estructural, es sustrato tanto para el citocromo P450 CYP3A4 como para la P-gp. Los metabolitos obtenidos (al menos siete) se eliminan por heces. A eliminarse por biotransformación hepática es necesario reajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La prolongada semivida del sirolimus (60 h) permite su administración 1 vez al día, lo que facilita el cumplimiento del tratamiento inmunosupresor.

Como se ha mencionado, el everolimus se administra dos veces al día dado que su semivida es más breve (24 h). Pero el resto de sus propiedades farmacocinéticas son muy similares a las de sirolimus. Everolimus también se absorbe mejor con alimentos. Se une en un 75% a proteínas plasmáticas. Al igual que sirolimus es sustrato de la P-gp y es biotransformado por el CYP3A4 y los metabolitos obtenidos se eliminan por heces. Actúa como inhibidor de CYP3A4 y de la P-gp. Cuando los inhibidores de mTOR se usan simultáneamente con ciclosporina, aumentan la exposición (C_{max} y AUC) para ambos compuestos.

Como en el caso de tacrolimus, con los inhibidores de mTOR hay que vigilar estrechamente las concentraciones plasmáticas alcanzadas cuando se administran conjuntamente con otros fármacos inhibidores/inductores del citocromo P450, en particular de la isoforma CYP3A4, o de la P-gp (Alberú et al., 2011; Euvard et al., 2012).

Las **reacciones adversas** de los inhibidores de mTOR son variadas, dado que la vía mTOR-p70S6 cinasa está presente en múltiples líneas celulares. Con frecuencia producen hipertrigliceridemia (51%), hipercolesterolemia (44%), trombocitopenia (37%), leucopenia (39%) y anemia. También pueden producir trombocitopenia e hipopotasemia. Estos efectos son dosis-dependientes y reversibles. Producen alteraciones gastrointestinales (diarrea) y, más raramente, hepatotoxicidad, angioedema, linfoedema, pancreatitis, neumonitis intersticial (reversible pero potencialmente mortal) (Zaza et al., 2013), microangiopatía trombótica y anemia hemolítica y reacciones cutáneas y de la mucosa oral (particularmente con la formulación líquida). Los inhibidores de mTOR son menos nefrotóxicos que los ICN, pero asociados a los ICN potencian su nefrotoxicidad, por lo que debe reducir-

se la dosis de los ICN (Andoh et al., 1996; Gallon et al., 2006). También pueden retrasar la recuperación de la necrosis tubular aguda postrasplante, por lo que algunos autores no recomiendan su uso en los primeros 28 días (Sehgal, 1995) Por su acción inhibidora del crecimiento de fibroblastos necesarios para la reparación de tejidos, sirolimus puede producir un retraso en la cicatrización de heridas, favoreciendo el linfocele en pacientes con trasplante renal y dehiscencia de heridas.

También se han reportado casos de angiopatía trombótica con sirolimus, por lo que se evitará uso en pacientes síndrome urémico hemolítico atípico u otras formas de angiopatía trombótica. Sin embargo, las infecciones por citomegalovirus (CMV) y virus BK parecen ocurrir con menos frecuencia con inhibidores de mTOR (Nashan et al., 2012; Havenith et al., 2013).

El sirolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico. Se recomienda utilizarlo inicialmente en combinación con ciclosporina microemulsión y glucocorticoides durante un periodo de 2 a 3 meses. El sirolimus puede utilizarse como terapia de mantenimiento con glucocorticoides sólo si la ciclosporina microemulsión puede interrumpirse progresivamente. Sin embargo, el sirolimus no se ha estudiado en pacientes con trasplante renal con alto riesgo inmunológico, por tanto su uso no está recomendado en esta situación. El sirolimus se utiliza en la prevención del rechazo del trasplante asociados a dosis bajas de inhibidores de calcineurina y glucocorticoides o asociado a glucocorticoides y micofenolato para prevenir un deterioro renal (Dunn et al., 2006; Augustine et al., 2007).

El sirolimus produce una disminución significativa en el rechazo agudo y mejora la supervivencia del paciente y del injerto en comparación con azatioprina. Un ensayo realizado en un solo centro utilizando ciclosporina, sirolimus y prednisona en pacientes sometidos a trasplante renal demostró una reducción en la tasa de rechazo agudo (7.5%) en comparación con los datos históricos (Hamilton, 2012). Un metaanálisis de 33 estudios que comparaba los efectos de sirolimus y everolimus con antimetabolitos e ICN demostró que los inhibidores de mTOR reducían el riesgo de rechazo agudo y aumen-

taban la tasa de filtración glomerular, sin que se observara un aumento en la incidencia de depresión de médula ósea o de alteraciones lipídicas (Webster et al., 2006). La mayor limitación de este metaanálisis es el corto seguimiento de los pacientes que fue de tan solo dos años. Un ensayo controlado aleatorio publicado en 2011 con un seguimiento de ocho años demostró resultados diferentes: el tratamiento de mantenimiento con prednisolona/tacrolimus/MMF se acompañaba de tasas más bajas de rechazo agudo y una TFG más alta que las combinaciones de prednisolona/tacrolimus/sirolimus o prednisolona/ciclosporina/sirolimus (Guerra et al, 2011). La asociación tacrolimus-inhibidor de mTOR es tan eficaz como la asociación tacrolimus-micofenólico. En pacientes que van a ser sometidos a reducción/retirada del inhibidor de la calcineurina, la introducción de un inhibidor de mTOR es efectivo cuando la TFG previa a la conversión es superior a 40-50 ml/min y la proteinuria por debajo de 500 mg/24 horas (Pascual et al., 2016).

Los inhibidores de mTOR actúan de forma sinérgica con los ICNs, lo que permite minimizar la dosis de ICNs sin comprometer la eficacia (Shapiro et al., 2005; Dunn et al., 2006; Augustine et al., 2007). Un enfoque común es comenzar con un régimen combinado de ICNs y de mTOR, e intentar la interrupción de los ICNs a los 3-6 meses post-trasplante para reducir el riesgo de nefrotoxicidad. En dos ensayos clínicos con sirolimus (Lebranchu et al., 2011; Schena et al., 2009) esta pauta resulta en una mejor función renal sin aumento significativo del rechazo agudo. El estudio ZEUS ha demostrado que esto es válido también para everolimus (Budde et al., 2011). La incidencia de tumores secundarios a la inmunosupresión [cáncer de piel, sarcomas de Kaposi, enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD)] observada con los ICNs es menor cuando éstos se asocian a sirolimus o everolimus.

3. ANTIMETABOLITOS

3.1. Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: ácido micofenólico

El **ácido micofenólico (MPA)**, es un producto natural aislado por **Bartolomeo Gosio** en 1893 del *Penicillium brevicompactum*.

Posteriormente, en 1946 Florey describió sus efectos antimicrobianos, en particular frente a *Bacillus anthracis*, por lo que se pretendió su uso como antibiótico (Florey y Jennings, 1946), uso que luego se desestimó al observar sus reacciones adversas. Así que no fue hasta el año 1968 en que su “redescubrimiento” condujo a su desarrollo como fármaco inmunosupresor. El MPA se administra en forma de **micofenolato de mofetilo (MMF)**, que es el 2-morfolinoetiléster del ácido micofenólico, y de **micofenolato sódico (MPS)**, que se formula en comprimidos de liberación retardada con recubrimiento entérico (**EC-MPS**). El MMF es un profármaco que, al ser hidrolizado por las esterasas de la pared gástrica e intestinal, la sangre, el hígado, y otros tejidos, libera el principio activo: el MPA (de Cos y Merino, 2014).

Mecanismo de acción. El MPA es un inhibidor potente, selectivo, reversible y no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), la enzima limitante de la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina (una purina) y, por lo tanto, de la replicación del ADN en los linfocitos T y B (Allison et al, 1993). Las células T y B dependen de la vía *de novo* para la síntesis de purinas, mientras que en la mayoría de las células eucariotas el bloqueo de la IMPDH tiene poco efecto en la división celular porque pueden generar purinas a través de vías alternativas de rescate de purinas. En los linfocitos T y B, dado que carecen de esta vía, el MPA disminuye la formación del guanosin monofosfato (GMP) y, secundariamente, de guanosin trifosfato (GTP) y desoxiguanosin trifosfato (dGTP). En consecuencia, el MPA es un fármaco antiproliferativo mucho más selectivo que la azatioprina (Eugui et al., 1991; Platz et al., 1991). De esta forma el MPA inhibe la proliferación y expansión clonal de los linfocitos T y B, reduce la respuesta inmunitaria alorreactiva, incluyendo la producción de anticuerpos y la generación de células T citotóxicas y otras células efectoras. Además, el MPA suprime la glucosilación y la expresión de moléculas de adhesión a las células endoteliales en los linfocitos y monocitos, disminuyendo así la infiltración de éstos y el rechazo del injerto. Interfiere también la maduración fenotípica y funcional de las células dendríticas, reduciendo, así, la alo-estimulación de los linfocitos T.

Las reacciones adversas más frecuentes son los gastrointestinales

(estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, náuseas y vómitos); de forma esporádica pueden aparecer colecistitis, gastritis hemorrágica, íleo, perforación intestinal y pancreatitis. La diarrea aparece hasta en el 45% de los pacientes y es un factor limitante que a menudo requiere reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Sin embargo, la reducción de la dosis se asocia con episodios agudos de rechazo del injerto. La formulación de MPS con recubrimiento entérico (EC-MPS) retrasa el momento de liberación del MPA en el intestino delgado, lo que permite reducir las reacciones adversas gastrointestinales y los episodios de diarrea aguda en comparación con MMF. En un 10% de los pacientes aparece leucopenia y de forma menos frecuente (1-10%) se observan otras alteraciones hematológicas como anemia o trombocitopenia, que no suelen ser graves. En terapia combinada con otros inmunosupresores los porcentajes aumentan. El riesgo de leucopenia también aumenta cuando se asocia con otros fármacos con efectos mielodepresores como el ganciclovir, lo que obliga a vigilar el recuento leucocitario. A diferencia de la azatioprina, el MPA es menos hepatotóxico y no interactúa con el alopurinol (Guba et al., 2004), pero el MPA produce más dislipidemia y diabetes mellitus y se asocia con un mayor riesgo de nefropatía por reactivación del virus BK, un poliomavirus que coloniza el tracto urinario en la primera década de la vida y que queda latente en las células renales (Sánchez-Fructuoso, 2018). Su asociación con otros inmunosupresores aumenta el riesgo de neoplasias en particular cáncer de piel, linfoma y alteraciones linfoproliferativas. Como el resto de inmunosupresores aumenta el riesgo de infecciones oportunistas por virus (CMV y herpes simple) y hongos (candidiasis y otras micosis). MMF es teratógeno pudiendo producir: labio leporino, microtia, atresia del conducto auditivo, malformaciones cardíacas y renales y hernia diafragmática (Sifontis et al., 2006, Hoeltzenbein et al., 2012). Por ello, está contraindicado su uso durante el embarazo. Cuando se prescriba en una mujer en edad fértil, se deberá comprobar que no está embarazada y establecer una pauta de contracepción eficaz.

Farmacocinética. La biodisponibilidad de MMF y MPS es alta y, tras su absorción son convertidos en MPA en pocos minutos (Staatz y Teet, 2007; Teet et al., 2011). No debe administrarse MMF con fármacos que alteran la recirculación enterohepática. Se ha observado

que la biodisponibilidad disminuye al aumentar la dosis, quizás por un proceso de saturación de la absorción. Los antiácidos reducen la absorción de MMF y MPS, debiendo separarse su administración al menos 2 h. El MPA se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (97%). El MPA es glucuronado, sufre recirculación enterohepática y posteriormente se elimina, prácticamente en su totalidad, por orina presentando una semivida es de unas 16 h. En consecuencia, si se produce insuficiencia renal las concentraciones de MPA aumentan. El tacrolimus retrasa la eliminación del MMF al impedir la conversión del ácido micofenólico a MPA glucurónido. Además de la función renal, también son determinantes los niveles de albúmina y la utilización de ICNs, observándose que cuando se asocia a tacrolimus se produce un aumento del AUC del MMF que depende del tiempo (VanGelder, 2009). Cuando la TFG <25 mL/min/1,73 m², el metabolito glucuronado inactivo se acumula y puede desplazar al MPA de su unión a la albúmina por la que también presenta alta afinidad. En pacientes con trasplante renal, se ha observado un cambio farmacocinético asociado con el tiempo de evolución postrasplante; inicialmente, tanto la C_{max} como el AUC son un 30-50% menores que a partir de los 3 meses postrasplante (Bullingham et al., 1998). Aciclovir y ganciclovir, dos antivirales utilizados para la prevención y el tratamiento de las infecciones por CMV, pueden aumentar la concentración del glucurónido de ácido micofenólico, probablemente por un mecanismo de competición en el proceso de secreción tubular. Los antibióticos, al destruir la flora intestinal, interrumpen la circulación enterohepática y reducen la biodisponibilidad oral. Los resultados de un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos que incluían 1.755 pacientes tratados con MMF avalan la utilización de MMF a dosis fijas, pero no ha podido demostrar un aumento de la eficacia del fármaco cuando se ha monitorizado el AUC o los niveles estacionarios (Teet et al., 2011; Wang et al., 2013). Dada la escasa relación entre niveles de MMF y de MPA con la eficacia y la seguridad del fármaco, se ha intentado medir la actividad de la IMPDH en pacientes trasplantados renales. En estos estudios se concluye que existe una gran variabilidad intra- e interindividual en la actividad de la IMPDH, que existe poca relación entre la actividad de la enzima y los niveles del fármaco, y que parece existir una relación negativa entre la actividad de la IMPDH pretrasplante y el riesgo de rechazo agudo. También se ha analizado la expresión del ARNm de la

IMPDH sin que se haya conseguido demostrar una relación entre la expresión de ARNm y la actividad de IMPDH (Bremer et al., 2008; Raggi et al., 2010; Molinaro et al., 2013). Por tanto, en la actualidad no se dispone de una metodología de monitorización del MPA y no se recomienda la monitorización sistemática del fármaco para evaluar su seguridad y eficacia, aunque puede ser útil para valorar la adherencia del paciente.

Usos clínicos. Desde su introducción en la década de los 90 (Randall, 1990), el MMF ha demostrado ser más eficaz que la azatioprina en la prevención del rechazo agudo o crónico, más seguro (es menos hepatotóxico y produce menos tumores malignos), y mejora la supervivencia a 1 año cuando se usa como parte de la terapia combinada (Guba et al., 2004; Maravic-Stojkovic et al., 2017). En la actualidad, el MPA es ampliamente utilizado en las pautas de inmunosupresión del trasplante de órganos sólidos. El MMF está aprobado, en asociación con ICNs y glucocorticoides para la prevención del rechazo agudo del trasplante renal. En varios estudios las tasas de rechazo agudo con prednisolona/MMF/ciclosporina son inferiores a las producidas por la combinación de prednisolona/azatioprina/ciclosporina (Sollinger et al., 1995; The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group, 1996), pero estas ventajas han desaparecido tras la introducción de la microemulsión de ciclosporina (Neoral®) (Remuzzi et al., 2004, 2007). Aunque, no son tan eficaces como los inhibidores de mTOR o los ICNs, los derivados del MPA tienen la ventaja de que no son nefrotóxicos.

Un análisis de datos de la *National Adult Solitary Renal Transplant Recipients Database* evaluó la mortalidad y pérdida del injerto, las complicaciones y la función renal entre 1998 a 2006 (Hardinger et al., 2004). Las tasas de rechazo agudo a un año disminuían en pacientes tratados con MMF versus azatioprina (10% vs 13%, $P < 0.01$), pero no había diferencias en la incidencia de tumores malignos, deterioro de la función renal o infección por virus BK. Los resultados, además, sugerían que la mejoría producida por el MMF no era evidente en pacientes que también reciben tacrolimus. El *Myfortic Prospective Multicenter Study* (myPROMS), realizado en 456 pacientes, demostró que el tratamiento con ciclosporina, EC-MPS y gluco-

corticoides ofrecía una inmunosupresión segura y eficaz en pacientes sometidos a trasplante renal y sólo en 10 pacientes fue necesario modificar la dosis de EC-MPS por problemas gastrointestinales (Legendre et al., 2007). Otro estudio retrospectivo demostró que la terapia de rescate con MMF mejoraba la supervivencia a largo plazo del injerto renal en comparación con la azatioprina a pesar de las altas tasas de rechazo temprano. Sin embargo, el estudio *Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation* (MYSS) que comparaba los rechazos agudos en pacientes trasplantados de riñón procedente de cadáver, tratados durante 6 meses con MMF o azatioprina, microemulsión de ciclosporina y glucocorticoides (fase A) seguido de 15 meses más sin glucocorticoides (fase B), concluyó que en receptores de trasplante de riñón de cadáver que reciben microemulsión de ciclosporina, el MMF no ofrece ventajas frente a la azatioprina para prevenir rechazos agudos (Remuzzi et al., 2004). En otro estudio realizado en pacientes que habían recibido un riñón de cadáver, los pacientes tratados con MMF presentaban un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad por CMV, si bien el curso de la enfermedad era menos grave y se acompañaba con menos frecuencia de deterioro de la función renal en comparación con el grupo tratado con azatioprina.

4. ANTICUERPOS Y OTROS AGENTES BIOLÓGICOS

En muchos centros de trasplantes se utilizan fármacos biológicos para reforzar la inmunosupresión en la fase pre-, peri- o pos-operatoria del trasplante renal, en particular en pacientes previamente sensibilizados. Suelen también utilizarse para el tratamiento del rechazo.

4.1. Inmunoglobulinas antitimocíticas y antilinfocitos T

El **suero antilinfocítico** fue descubierto en 1899 por **Elie Metchnikoff** quien propuso su uso para inhibir la inmunidad celular (Metchnikoff 1899), pero su suero permaneció en el olvido. Sesenta años más tarde (1961), **Byron Waksman** (Waksman et al. 1961) propuso que el agotamiento linfocítico podría suprimir las reacciones de hipersensibilidad retardada y en 1963 se observó que

el drenaje del conducto torácico a través de una fistula producía efectos inmunosupresores (Gowans et al. 1963) y retrasaba el rechazo del injerto de piel en ratas (McGreggor y Gowans, 1963,64). También en 1963, **Michael Woodruff** demostró que el suero antilinfocítico era muy eficaz para prolongar la supervivencia del aloinjerto de piel en roedores (Woodruff y Anderson 1963). En la mayoría de las investigaciones animales realizadas hasta 1963, el suero antilinfocítico se obtenía tras la inmunización de conejos con células tímicas o linfoblastos, observándose que inhibía o revertía el rechazo en los modelos de trasplante de riñón e hígado en perros (Starzl et al., 1967). En 1966, se sintetizó la **globulina policlonal antilinfocítica** (ALG) a partir de caballos a los que se les inoculaban leucocitos humanos (Guba et al., 2004) y ese mismo año Starzl fue el primero en usar la ALG, demostrando que era eficaz en los aloinjertos de riñón e hígado humano como complemento al tratamiento con azatioprina y prednisona (Starzl et al. 1967a, b).

Posteriormente se crearon anticuerpos frente a los antígenos de linfocitos humanos por distintas técnicas (Iwasaki et al., 1967). Los anticuerpos resultantes son globulinas policlonales que incluye anticuerpos no sólo frente a los linfocitos T, sino también frente a las células B, monocitos, neutrófilos, plaquetas o hematíes. Aún tras la eliminación de los anticuerpos con reacción cruzada frente a plaquetas, neutrófilos o hematíes, se obtenían preparados muy heterogéneos en la concentración de inmunoglobulinas observándose marcadas variaciones en la efectividad de los diferentes lotes de este antisuero. Entre las globulinas policlonales disponibles hoy en día, las obtenidas por sensibilización del conejo presentan mayor eficacia que las obtenidas del caballo (ATGAM®) y son las utilizadas habitualmente. En España están comercializadas la globulina de conejo anti-linfocitos T, obtenida inmunizando conejos con linfocitos humanos de una línea de leucemia de células T Jurkat y la **globulina antitimocítica** (Timoglobulina®), obtenida inmunizando conejos con timocitos humanos.

La globulina antitimocítica es un producto policlonal que contiene anticuerpos contra varios epítomos de los linfocitos T humanos (CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 y moléculas CMH I y II), contra CD16 localizado en monocitos y células NK (Mohty et

al., 2007; Meier-Kriesche et al., 2006). Todos estos anticuerpos causan la internalización de los receptores de la superficie celular, la apoptosis de la célula T y una citólisis mediada por anticuerpos (Zand et al., 2005). La globulina antitimocítica se une a todos los linfocitos T y B circulantes, que posteriormente se lisan o fagocitan por el sistema retículo-endotelial. Además del agotamiento de las células T y B, interfiere con la función de las células dendríticas, modula la expresión de moléculas adhesión y receptores de quimiocinas e induce células T reguladores (Mohty et al., 2007). La depleción de las células CD4 dura mucho tiempo y persiste a los 6 meses, dando lugar a la inversión de la proporción CD4/CD8. Los efectos producidos por la globulina de conejo anti-linfocitos T son similares a los de la globulina antitimocítica.

El carácter heterólogo de las globulinas antilinfocitarias puede inducir anticuerpos neutralizantes, que pueden desencadenar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero y limitar su eficacia inmunosupresora. La administración de estas inmunoglobulinas induce un síndrome de liberación de citoquinas, que incluye fiebre (más de 39°C), escalofríos, taquiapnea, taquiarritmia, broncoespasmo, erupciones cutáneas, mialgias, náuseas y vómitos, hipotensión, trombocitopenia, leucopenia o anemia, y edema pulmonar. También induce una linfopenia profunda que puede persistir más de un año (Brennan et al., 1999; Havenith et al., 2012). Para la prevención de estas reacciones se administran glucocorticoides, antihistamínicos y AINE por vía intravenosa, y la infusión de los anticuerpos policlonales se efectúa a través de un catéter venoso central en perfusión lenta. Los anticuerpos policlonales pueden incrementar el riesgo de infecciones virales (por virus del herpes simple, varicela-zóster, CMV o de Epstein-Barr), por lo que se suele administrar un tratamiento antivírico profiláctico. Otras infecciones oportunistas frecuentes son las fúngicas producidas por *Pneumocystis jiroveci* o *carinii* o *Aspergillus*. Las globulinas antilinfocíticas aumentan el riesgo de desarrollar procesos linfoproliferativos (linfoma no-Hodgkin) en la población trasplantada renal. Sin embargo, y a diferencia de los ICNs, la globulina antilinfocítica no es nefrotóxica lo que representa una ventaja en los primeros días postrasplante. La administración de timoglobulina también se puede asociar a coagulopatía con complicaciones hemorrágicas asociadas.

El análisis de estudios comparativos entre timoglobulina y la inmunoglobulina anti-linfocitos T humanos demuestra que la timoglobulina es más potente y presente menos reacciones adversas (Gharekhani et al., 2013). Las globulinas antitimocíticas están indicadas en la prevención del rechazo agudo (tratamiento de inducción) en pacientes de alto riesgo inmunológico, p.ej. pacientes hiperinmunizados o re-trasplantados, con rechazo resistente a los glucocorticoides, o que reciben órganos de donantes límites y de edad avanzada, con alto riesgo de presentar función retardada del injerto (Brennan et al., 1999; Büchler et al., 2003; Gharekhani et al., 2013). Se emplean en combinación con glucocorticoides, micofenolato e ICNs o, con menor frecuencia, inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus o everolimus). Además permiten administrar dosis iniciales reducidas de los ICNs o demorar su introducción (terapia secuencial). Se utilizan también para el tratamiento del rechazo resistente a glucocorticoides o del rechazo mediado por anticuerpos.

4.2. Anticuerpo monoclonal anti-CD25: Basiliximab

Las células T activadas producen IL-2 y expresan la subunidad α del receptor de la IL-2. Tras la activación de las células T en respuesta a las señales 1 y 2 de activación, la unión de IL-2 y la posterior señalización intracelular, conducen a la proliferación de las células T. Además, la IL-2 juega un papel central en la activación de los linfocitos B, células dendríticas, macrófagos y células NK. La inhibición de la función de la IL-2 altera fundamentalmente la respuesta inmunitaria adaptativa, que tiene un papel central en la sensibilización frente a los aloantígenos del trasplante.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano (IgG1k) que actúa contra la cadena α del receptor de la IL-2 (también denominado antígeno CD25), el cual se expresa sobre la superficie de los linfocitos-T como respuesta a estímulos antigénicos (Kapic et al., 2004; Ponticelli, 2014). Basiliximab se une específicamente y con gran afinidad al antígeno CD25 lo que impide la unión de la IL-2 al receptor. De esa forma se anula la señal crítica para la proliferación de las células-T en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo de órganos y la activación de las células B, que

son responsables de la producción de anticuerpos, que se unirían al órgano trasplantado y estimulan una respuesta inmune contra el injerto (Waldmann, 2003). El bloqueo completo y consistente del receptor de la IL-2 se mantiene mientras los niveles séricos de basiliximab son superiores a 0.2 µg/ml; cuando las concentraciones disminuyen por debajo de este nivel, la expresión del antígeno CD25 vuelve a los valores pretratamiento en 1–2 semanas.

Basiliximab puede producir reacciones de hipersensibilidad graves tanto tras la exposición inicial como en tratamientos subsiguientes. En estudios comparados frente a placebo, el basiliximab no aumentaba la mielosupresión, la incidencia de episodios infecciosos o de enfermedad linfoproliferativa/linfoma en pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante. En el 1.4% de los pacientes se producen anticuerpos anti-idiotipo que limitan la utilidad del fármaco.

Basiliximab fue aprobado en España (en 1999) para la profilaxis del rechazo agudo en trasplante de riñón alogénico *de novo* en pacientes adultos y pediátricos (1-17 años), principalmente en pacientes con menor riesgo inmunológico. Debe utilizarse conjuntamente con microemulsión de ciclosporina y glucocorticoides en pacientes con un panel de anticuerpos reactivos inferior al 80%, o en un régimen inmunosupresor triple de mantenimiento que contenga microemulsión de ciclosporina, glucocorticoides y azatioprina o MMF (Gralla et al., 2010). El tratamiento de inducción con basiliximab requiere 2 dosis: una en las dos horas anteriores al trasplante y la segunda dosis 4 días después. Tiene una semivida de 7 días y no requiere monitorización. Las dos ventajas de Basiliximab son que no parece producir síndrome de liberación de citocinas y que no interacciona con otros fármacos administrados concomitantemente (Ponticelli, 2014)

Los resultados de los dos ensayos pivotaes multicéntricos en 722 pacientes demostraron que basiliximab, utilizado con microemulsión de ciclosporina y glucocorticoides, reduce significativamente los episodios de rechazo agudo, tanto a los 6 como a los 12 meses después del trasplante (Nashan et al., 1997; Kahan et al., 1999). Sin embargo, no había diferencias en la supervivencia del injerto a los 6 y 12 meses comparado con el grupo placebo. Por otro lado, en dos ensa-

yos doble ciego, multicéntricos, comparativos de basiliximab con placebo, realizados en 463 pacientes demostraron que basiliximab reducía significativamente la incidencia de episodios de rechazo agudo a los 6 meses del trasplante cuando se utilizó concomitantemente con microemulsión de ciclosporina y glucocorticoides y azatioprina (21% vs. 35%) o MMF (15% vs. 27%).

El **daclizumab** es otro anticuerpo anti-CD25. En este caso se trataba de un anticuerpo murino humanizado que llegó a ser aprobado por las agencias estadounidense y europea para la inducción y el tratamiento del rechazo agudo del injerto renal. Sin embargo, en la actualidad está retirado al comprobarse el riesgo de reacciones autoinmunes que incluyen hepatopatía fulminante y encefalitis.

4.3. Inhibidores de la co-estimulación de linfocitos T: Belatacept

Tanto en los linfocitos T como en las CPA hay numerosas proteínas CD que actúan como ligandos y receptores implicados en la señalización. Las interacciones entre estas proteínas pueden aumentar o disminuir la intensidad de la activación de las células T. Además de la interacción entre el receptor de los linfocitos T con el antígeno (unido al CMH) presentado por las CPA es necesaria siempre una señal co-estimuladora. Esta señal co-estimuladora consiste en la interacción entre CD28, presente en el linfocito T, con su ligando CD80/86 expuesto en la superficie de la CPA. Adicionalmente se pueden producir otras interacciones tras la estimulación de las células T, algunas de las cuales son inhibitoras y pretenden limitar la intensidad y extensión de la respuesta inmunitaria. Este es el caso de la interacción entre CD125 [también denominado antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano (CTLA-4)] con CD80/86. Esta última interacción atenúa la activación de los linfocitos T e inhibe su proliferación.

Belatacept es una proteína de fusión soluble formada por un dominio extracelular modificado de CTLA-4 unido mediante una región bisagra en los dominios CH2-CH3 a un fragmento de la fracción cristalizante (Fc) de la inmunoglobulina G1 humana. Belatacept se une

a CD80 y CD86 en la superficie de las CPA con una afinidad 20-100 veces mayor que la de la molécula principal CTLA4-Ig de la que procede, con ello impide la unión de CD28 a CD80/86 (Abrams et al., 2000; Larsen et al., 2005; Chinen, 2014). Como consecuencia, inhibe su activación y proliferación de los linfocitos T y la iniciación del rechazo celular del injerto (Wojciechowski et al., 2012). *In vitro* inhibe la proliferación y la producción de citocinas por las células T y el efecto citolítico de las células NK dependiente de CD28.

Como otros inmunosupresores, belatacept produce diversas reacciones adversas tales como depresión de la médula ósea, hipertensión, aumento de la susceptibilidad a infecciones (oportunistas del tracto urinario, neumonía por *Pneumocystis*, tuberculosis y herpes), neoplasias (carcinoma cutáneo escamocelular, carcinoma basocelular, papiloma cutáneo), anemia, leucopenia, síndrome cushingoide, alteraciones metabólicas (dislipemia, hiperpotasemia, hiperglucemia, diabetes), insomnio, ansiedad, cefaleas, hipertension arterial, disnea y tos (Marcen, 2009, Arora et al., 2012; Noble et al., 2019). También aumenta la incidencia de trastornos linfoproliferativos postrasplante, particularmente en los pacientes sero-negativos para el virus de Epstein-Barr, por lo que en ellos el uso del fármaco está contraindicado. Otros factores de riesgo para la aparición de trastornos linfoproliferativos son la infección por CMV y la terapia de depleción de linfocitos T. Por ello, se recomienda profilaxis del CMV como mínimo durante 3 meses después del trasplante, especialmente en los pacientes con mayor riesgo de infección por CMV y la de la neumonía por *Pneumocystis* como mínimo durante 6 meses después del trasplante. Además, antes de iniciar el tratamiento con belatacept se debe realizar una prueba de tuberculosis y de infección latente. Se han descrito casos aislados de leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por el virus *John Cunningham* en pacientes que recibieron belatacept en dosis superiores a la pauta recomendada y de un aumento en la incidencia de trombosis de injerto renal, particularmente cuando la dosis inicial de globulina antitumoral, como inducción inmunosupresora, se co-administró al mismo tiempo o casi al mismo tiempo que la primera dosis de belatacept. Por ello la administración conjunta está contraindicada. Dado que los pacientes tratados con belatacept, tienen un mayor riesgo de cáncer de piel, se debe limitar la exposición a la luz solar y utilizar un protector con

factor de protección alto. En un análisis predefinido conjunto de los ensayos de fase 2 realizados al año de tratamiento, la incidencia de diabetes mellitus postrasplante era del 5% con belatacept y del 10% con ciclosporina (Masson et al., 2014).

Belatacept es la primera terapia intravenosa de mantenimiento en pacientes con trasplante renal (Vicenti et al., 2010; Shen et al., 2014; Noble et al., 2019). Es, por tanto, el primer representante de una nueva clase de fármacos inmunosupresores. Se puede utilizar para la profilaxis del rechazo en receptores renales seropositivos para el virus de Epstein-Barr en sustitución de los ICNs. Una característica importante de belatacept es que el tratamiento se inicia el día del trasplante (antes de él) y luego el día 5, 14 y 28 y al final de las semanas 8 y 12 postrasplante. El tratamiento de mantenimiento se realiza cada 4 semanas, empezando al final de la semana 16 después del trasplante. Además, no es necesaria la monitorización terapéutica de belatacept por presentar un amplio margen terapéutico y un riesgo prácticamente nulo de interacciones farmacológicas. Su desventaja es que obliga a acudir al hospital para la administración intravenosa del fármaco. El belatacept está indicado como alternativa a los ICN para prevenir la toxicidad de éstos (Satyananda y Shapiro, 2014; Talawila y Pengel, 2015).

En un meta-análisis de cinco estudios (2 de fase 2 y 3 de fase 3) se compararon belatacept con ciclosporina en 1535 receptores de un trasplante renal que habían sido inducidos con basiliximab y mantenidos con MMF y prednisona (Masson et al., 2014). No se encontraron diferencias entre belatacept y el ICN para prevenir el rechazo agudo y mantener el funcionamiento del injerto. Además, la mortalidad postrasplante era similar en los receptores tratados con belatacept e ICN. Sin embargo, los tratados con belatacept presentaban una presión arterial inferior, menos diabetes y mejor función del trasplante renal que los que recibieron un ICN.

La reducción de dosis de glucocorticoides en pacientes que reciben belatacept se debe realizar con precaución, especialmente en pacientes con alto riesgo inmunológico. En estudios post-comercialización, la reducción de dosis de glucocorticoides a 5 mg/día antes de la semana 6 postrasplante en pacientes tratados con belatacept y MMF,

se asoció a un incremento en la frecuencia de rechazo agudo, en pacientes que tenían de 4-6 incompatibilidades CMH. Si se desea sustituir el belatacept por otro inmunosupresor, hay que recordar que la semivida de belatacept es de 8-10 días. En el momento actual no hay datos sobre la seguridad de belatacept en el embarazo y no está indicado durante la lactancia puesto que en animales de experimentación se excreta en leche.

4.4. Anticuerpo monoclonal murino anti-CD3: muromonab-CD3

La glicoproteína CD3 forma parte del receptor capaz de reconocer el antígeno presente en los linfocitos Th y citotóxicos. El anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD3 **muromonab-CD3** fue el primer AcMo aprobado (1986) para la prevención de rechazo de los trasplantes renales, cardíacos y hepáticos (Ortho Multicenter Transplant Study Group, 1985). Muromonab-CD3 se dirige contra la cadena ϵ la glicoproteína CD3 de la superficie de los linfocitos humanos asociada al receptor antigénico de los linfocitos. Al igual que otros AcMo, el muromonab-CD3 provoca, tanto *in vitro* como *in vivo*, la interiorización de los complejos CD3/receptor antigénico de los linfocitos (fenómeno de «modulación»). El resultado es una disminución importante del número de células T circulantes, que cuando reaparecen, carecen de CD3 y que por tanto, son incapaces de reconocer antígenos y generar la respuesta inmune. El problema de muromonab-CD3 es que es capaz de unirse al receptor para la Fc de los anticuerpos localizado en la superficie de diversas células del sistema inmune incluyendo los linfocitos B, lo que origina una respuesta citotóxica. En consecuencia se produce una activación inicial de los linfocitos seguida posteriormente de la apoptosis de células T activadas y su extracción por el sistema retículo-endotelial (Swinnen et al., 1990). Además, la activación inicial se acompaña de la liberación masiva de diversas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, TNF- α IFN- γ , IL-10, IL-6 y GM-CSF) cuyos niveles permanecen elevados durante un mínimo de 22 h. Este efecto modulador es el responsable del “síndrome de liberación de citocinas” (ya descrito con la timoestimulina) y del edema pulmonar que afecta a una proporción muy elevada de pacientes tratados. Todo ello llevó a las autoridades regulatorias de medicamentos estadounidense y europea, así como al propio labo-

ratorio que comercializaba el muromonab-CD3, a su retirada del mercado.

Muromonab-CD3 se utilizaba en la inducción y el tratamiento del rechazo agudo, de órganos, especialmente del rechazo grave resistente a glucocorticoides. La tasa de reversión de los primeros episodios de rechazo agudo era del 94%. La repetición del tratamiento disminuye la eficacia de muromonab-CD3 (40-50%), siendo necesario utilizar dosis más altas (con aumento del riesgo de infección) como consecuencia de su inmunogenicidad, que da lugar al desarrollo de anticuerpos frente a muromonab-CD3. En el momento actual se están ensayando anticuerpos humanizados anti-CD3 que no son antigénicos y que no se unen al receptor para Fc lo que parece que disminuye el riesgo de aparición del síndrome de liberación de citocinas.

4.5. Imlifidasa

La **imlifidasa** fue aprobada de forma condicional por la Agencia Europea de Medicamentos el año 2020 para la prevención del rechazo en pacientes hipersensibilizados con prueba cruzada positiva frente al donante disponible. Debe reservarse para los pacientes que de acuerdo con el programa actual de asignación de riñones, tienen poca probabilidad de recibirlo. La imlifidasa es una endopeptidasa derivada de *Streptococcus pyogenes* que degrada la inmunoglobulina IgG humana en sus fragmentos F(ab)2 y Fc, gracias a un efecto secuencial sobre las cadenas pesadas en la región de la bifurcación (Lonze et al., 2018; Lonze, 2021). El fármaco se administra por vía intravenosa al menos 24 horas antes del trasplante. Si fuera necesario, puede repetirse la administración 24 horas después. Con ello se logra la conversión de la mayor parte de los pacientes disminuyendo los niveles de IgG frente a los antígenos de leucocitos humanos (HLA) y por tanto, el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos. La conversión debe comprobarse antes de realizar el trasplante. En la mayoría de los pacientes tratados se produce un rebote en los títulos de anticuerpos específicos del donante a los 7-21 días, que es mayor cuanto mayores fueran los títulos previos al trasplante. Por ello, es necesaria una vigilancia aún más estrecha si cabe del paciente y el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos

con los protocolos estándar. Los estudios clínicos demuestran que la imlifidasa permitía que más del 90% los pacientes hipersensibilizados presentasen un riñón funcionante 6 meses después del trasplante (Al Meshari et al., 2013). La aprobación definitiva está a la espera de los datos a largo plazo habiéndose publicado ya estudios con datos de hasta tres años (Kjellman et al., 2021).

Como consecuencia de la hipogammaglobulinemia que produce la perfusión del fármaco, las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones tanto pulmonares como de las vías urinarias. Por ello, está indicada la administración profiláctica de antibióticos vía oral durante al menos 4 semanas tras el trasplante. La hipogammaglobulinemia también puede dar lugar a una reducción temporal (4 semanas) de la protección de las vacunas y a la reactivación de tuberculosis latente. Se pueden producir también alteraciones en los enzimas hepáticos (ALT), mialgias y cefaleas, así como reacciones durante la perfusión por lo que ésta debe combinarse con la de corticoides, antihistamínicos y AINE. Está contraindicado en pacientes con púrpura trombocitopénica. Es importante señalar que la administración de imlifidasa no sustituye la pauta de tratamiento inmunosupresor estándar y que los fármacos inmunosupresores que sean anticuerpos humanos o de conejo (belatecept, basiliximab, timoglobulina, etc) serán degradados si se administran de forma concomitante con imlifidasa lo que obliga a espaciar las administraciones (Lonze, 2021).

4.6. Otros fármacos biológicos con efectos inmunosupresores

En este apartado incluimos fármacos con efecto inmunosupresor que en este momento no tienen aprobada la indicación de inducción de inmunosupresión o tratamiento del rechazo del injerto pero que en algunos pacientes pueden estar siendo utilizados (uso *off-label*).

4.6.1. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD-52: Alemtuzumab

En base a los resultados de estudios clínicos se ha propuesto el empleo de **Alemtuzumab** en los protocolos de inducción en el tras-

plante de riñón, pulmón o páncreas (Marcen, 2009). Alemtuzumab es un AcMo recombinante humanizado anti-CD52 que en España está aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La proteína CD52 que se expresa de forma nativa en los linfocitos T y B, los macrófagos, las células NK, y en neutrófilos. La unión de Alemtuzumab a CD52 produce la lisis de las células mediada por anticuerpos lo que produce una marcada leucopenia que puede durar hasta un año. En otros países Alemtuzumab se utiliza en una única dosis durante la cirugía lo que disminuye la necesidad de administrar glucocorticoides en dosis altas. También se utiliza para el tratamiento del rechazo agudo mediado por células o anticuerpos. La reacción adversa más frecuente, lógicamente, es la neutropenia pero casi la mitad de los pacientes desarrollan además anemia y trombocitopenia. Su administración se asocia a nefrotoxicidad y reactivación de infecciones por *Pneumocystis* y virales (CMV, herpes, hepatitis B). En 2019 la Agencia Europea del Medicamento impuso restricciones al uso de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple ante la aparición de cuadros de hepatotoxicidad, reacciones adversas cardiovasculares (hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus isquémico y hemorrágico y disección de las arterias cervicocefálicas).

4.6.2. Anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD-20: Rituximab

El **rituximab** es un AcMo quimérico humano/murino anti-CD20 cuya indicación principal es el tratamiento de linfomas no-Hodgkin. CD20 es una fosfoproteína de membrana presente en los linfocitos B inmaduros (pre-B) y maduros. El rituximab, al unirse a CD-20, reduce el número de linfocitos B circulantes por mecanismos citotóxicos mediados por el complemento o anticuerpos, así como induciendo su apoptosis. Rituximab se emplea en algunas ocasiones para la desensibilización pre-trasplante en casos de incompatibilidad ABO o MHC, también se utiliza para el tratamiento del rechazo agudo o crónico mediado por anticuerpos conjugado con plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa (Chauhan y Mehta, 2019). Rituximab puede producir linfopenia prolongada y también produce durante la perfusión, el denominado síndrome de

liberación de citocinas por lo que hay que administrar antihistamínicos y AINE para mitigarlas.

4.6.3. Anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD5: *Eculizumab*

El sistema del complemento es una cascada en la que participan nueve componentes esenciales (C1-C9, aunque intervienen más de 30 proteínas séricas) que puede activarse por tres vías (clásica, de las lectinas, y alternativa) y que, en último término, conduce a la activación de elementos (C5-C9) que puede formar un complejo de ataque que puede destruir no sólo bacterias invasoras, sino las células del huésped (Sarma et al., 2011; Merle et al., 2015). La activación enzimática de C5 da lugar a C5a y C5b. C5a ejerce efectos quimiotácticos por lo que favorece el reclutamiento de un mayor número de células inmunes. Además, en colaboración con otros elementos de la cascada, provoca la degranulación de los mastocitos y un aumento de la permeabilidad vascular. C5b es el componente crítico para la formación y la actuación de complejo de ataque celular. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a C5. La unión del anticuerpo impide que C5 se active y sea convertido en C5a y C5b parando la destrucción de las células diana (Legendre et al., 2013; Winjsma et al., 2019). Eculizumab está indicado para el tratamiento de la *miastenia gravis*, la hemoglobinuria paroxística nocturna, y el síndrome hemolítico urémico atípico (Dubois y Cohen, 2009; Zuber et al., 2012; Wijnsma et al., 2019). Este último síndrome es producido, precisamente, por una activación incontrolada del sistema del complemento, normalmente por mutaciones en alguna de las proteínas encargadas de frenar su respuesta. Una de las complicaciones del síndrome hemolítico urémico atípico es la insuficiencia renal terminal que conduce a la diálisis (Stegall et al., 2011; McCullough et al., 2013). Desgraciadamente, tras el trasplante casi el 90% de los pacientes pierden el injerto por la recurrencia del síndrome. Algunos estudios proponen la utilidad de eculizumab como agente profiláctico para prevenir la recurrencia y la pérdida del injerto (Milan Manani et al., 2019).

4.6.4. Inhibidor reversible del proteasoma 26s: Bortezomib

El Bortezomib es un inhibidor reversible del proteasoma 26s (una subunidad proteica del el complejo de proteínas que lo constituye). El proteosoma es una estructura citoplasmática responsable de la degradación de las proteínas no necesarias o alteradas. Se encarga, por tanto, de mantener la homeostasis proteica celular. El proteasoma participa en la regulación de la proliferación celular dado que está encargado de la degradación las ciclinas, entre otras funciones, pero también juega un importante papel en la modulación de la respuesta inmune (Cenci, 2012). En primer lugar, el proteasoma es el encargado de la degradación de los antígenos para generar los péptidos antigénicos que son presentados por el CMH. De hecho, la activación de la respuesta inmune da lugar al aumento de la expresión de proteínas del proteasoma algunas de las cuales son específicas de las células inmunitarias. Por otro lado, la activación de NF- κ B a partir del péptido inactivo tiene lugar en el proteasoma. Por último, hay evidencias que sugieren que también participa en la proteólisis mediada por anticuerpos intracelulares. El bortezomib (MG132) es el primer fármaco inhibidor reversible de la actividad quimi tripsínica del proteasoma 26S y ha sido aprobado como quimioterápico, dado que las células de alto recambio son las más afectadas por la inhibición del proteasoma (Bonvini et al., 2007; Piperdi et al., 2011). En la actualidad está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple. A nivel inmunitario, diversos estudios han demostrado que Bortezomib suprime la síntesis de anticuerpos por parte de las células plasmáticas maduras sin, al parecer, afectar a las células B inmaduras. Estos efectos farmacológicos han llevado a probar el Bortezomib en el tratamiento del rechazo del injerto renal mediado por anticuerpos (Palumbo y Anderson, 2011; Gaballa et al., 2012; Walsh et al., 2012). Se está utilizando en algunos centros *off-label* para la des-sensibilización pretrasplante y para el tratamiento del rechazo refractario mediado por anticuerpos, adicionándolo a la terapia estándar (Requiao-Moura et al., 2017).

Tras la administración por vía intravenosa, la inhibición máxima del proteasoma (60%) se alcanza al cabo de 1 horas. La principal vía de biotransformación es la deboronación para formar dos metabolitos que posteriormente sufren hidroxilación rindiendo varios metaboli-

tos inactivos, siendo la semivida del fármaco muy variable (40-190 horas). Los efectos adversos más frecuentes son digestivos (náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos), hematológicos (trombocitopenia, neutropenia y anemia), neuropatía periférica, cefalea, cansancio y reactivación de infecciones virales (herpes zoster, de la hepatitis B). De forma poco frecuente puede producir insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, leucoencefalopatía multifocal progresiva síndrome de encefalopatía reversible posterior e infiltrado pulmonar difuso agudo, hipotensión y convulsiones (Tan et al., 2019).

VI. PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y ESTRATEGIAS FUTURAS

La mayor parte de los pacientes tienen que seguir de por vida tratamiento inmunosupresor. De ello se derivan un conjunto de riesgos que no son específicos para cada fármaco, sino inherentes al hecho de tener deprimido el sistema inmunitario. Estos riesgos los revisamos ahora en conjunto.

1. Infecciones. Los inmunosupresores aumentan el riesgo de infecciones que constituyen una de las causas más comunes de morbimortalidad postrasplante. A ello contribuyen otros factores como la desnutrición, las comorbilidades asociadas (insuficiencia renal o hepática, hipertensión, diabetes, etc) y las lesiones directas sobre las barreras mucocutáneas producidas por el inmunosupresor. La estrategia para prevenir las infecciones postrasplante se basan en la profilaxis (administración de terapia antimicrobiana a todos los pacientes con riesgo de infección por un período limitado postrasplante) y la monitorización de los pacientes para facilitar la detección y el tratamiento temprano de la infección.

1.1. Infecciones virales. Las infecciones causadas por CMV y el virus de Epstein-Barr son responsables de una importante morbilidad postrasplante, aunque otros virus [adenovirus, herpes simple, influenza-parainfluenza, polioma (BK), rotavirus y virus de la varicela zoster] pueden estar también implicados. La infección postrasplante por CMV (detección de replicación viral activa en el receptor)

aparece en un 25 a 50% de los pacientes, según el órgano trasplantado (Haidar et al., 2020; Humar y Snyderman, 2009; Kotton et al., 2018), mientras que la incidencia de daño orgánico como consecuencia de la infección aparece en un 3 y 14% (Paya et al., 2004).

Los principales factores para la infección por CMV incluyen el desajuste de la serología (donante CMV IgG positivo, receptor IgG negativo), el grado de inmunosupresión, el uso de anticuerpos antilinfocitos para el tratamiento del rechazo o el tipo de trasplante, siendo más frecuente en los de pulmón e intestino. Las manifestaciones de la enfermedad por CMV varían desde síntomas similares a la gripe hasta la enfermedad invasiva de diversos órganos que se traduce en úlceras del tracto gastrointestinal, neumonitis o hepatitis. Además, las infecciones por CMV aumentan el riesgo de rechazo, el de otras infecciones y el de trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus de Epstein-Barr (Erdbruegger et al., 2012). Se recomienda la profilaxis frente al CMV con ganciclovir/valganciclovir en los primeros 3 meses postrasplante y la monitorización preventiva, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV. Hay que recordar que ganciclovir y valganciclovir producen con frecuencia leucopenia, lo que obliga en algunos pacientes a retirar el tratamiento.

La infección producida por el virus de Epstein-Barr puede causar un aumento de la morbimortalidad relacionado con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos postrasplante (Jagadeesh et al., 2012; Lindsay et al., 2010). El virus de Epstein-Barr transforma e inmortaliza las células B que proliferan sin control cuando las células T han disminuido como consecuencia de la inmunosupresión. Los factores de riesgo para los trastornos linfoproliferativos postrasplante incluyen la infección primaria por el virus de Epstein-Barr en un receptor seronegativo, el grado de inmunosupresión y la infección previa por CMV. Las manifestaciones producidas por el virus de Epstein-Barr van desde un síndrome viral similar a la mononucleosis hasta una afectación multiorgánica, pudiendo afectar al órgano trasplantado. Los trastornos linfoproliferativos postrasplante presentan un amplio espectro, desde una hiperplasia linfoide benigna hasta un linfoma diseminado agresivo (Nourse et al., 2011; Lindsay et al., 2020) y su incidencia varía entre el 1-5% en trasplante de riñón hasta un 15-20%

en los receptores de un trasplante intestinal (Dharnidharka et al., 2002).

1.2. Infecciones bacterianas. Las más frecuentes son producidas por bacterias Gram negativas (*Bacteroides* y otros anaerobios, bacterias entéricas, *Pseudomonas*, etc) y gram positivas (*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp). La mayoría de las infecciones tempranas postrasplante (primer mes) son nosocomiales y se caracterizan por una alta incidencia de resistencia a múltiples fármacos (Cervera et al., 2012). Las infecciones bacterianas oportunistas que ocurren entre 2-6 meses postrasplante suelen ser causadas por *Listeria monocytogenes* y *Nocardia* spp. A partir de los 6 meses postrasplante, las infecciones bacterianas más comunes son las del tracto urinario producidas por *E. coli* (4-8%) y las producidas por el *S. pneumonia* (7%) (Kupeli et al., 2011; Vidal et al., 2012). Recientemente están aumentando las infecciones estafilococos resistentes a la meticilina y los enterococos resistentes a la vancomicina (Wang et al., 2019).

1.3. Infecciones fúngicas. Las más frecuentes son las producidas por *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. y *Histoplasma capsulatum* y conllevan un aumento de la morbimortalidad (Neofytos et al., 2010; Singh et al., 2003; Lopez-Medrano et al., 2018). El riesgo de infecciones fúngicas aumenta con el grado de inmunosupresión, la utilización de dosis altas de glucocorticoides, la cirugía compleja de larga duración y la presencia de infecciones virales (CMV) (Gavalda et al., 2005; George et al., 1997; Seok et al., 2020). Las manifestaciones clínicas de las candidiasis varían según el órgano afectado (peritonitis, traqueobronquitis, neumonitis, etc). Las aspergilosis invasivas pulmonares pueden producir infiltrados nodulares que pueden evolucionar a lesiones cavitarias. También puede producir abscesos cerebrales frontoparietales e infartos corticales o subcorticales que cursan con deterioro cognitivo, convulsiones y déficits neurológicos. El carácter angiotrópico de la aspergilosis puede causar infartos intracraneales o lesiones hemorrágicas. Ello obliga a realizar una profilaxis en receptores de alto riesgo, asociado a un diagnóstico temprano y el tratamiento con voriconazol, fluconazol anfotericina B, posaconazol y equinocandinas. Hay que recordar que los antifúngicos azólicos son potentes inhibidores del

CitP450 3A4, lo que obliga al ajuste de las dosis de los inmunosupresores que se biotransforman a través de esta ruta.

2. Carcinogénesis. La inmunosupresión crónica aumenta el riesgo de tumores malignos hasta 3-5 veces con respecto a la población general (Asch y Bia, 2014). En receptores de un trasplante renal, el cáncer es la tercera causa más común de muerte después de accidentes cardiovasculares y las infecciones y su incidencia aumenta con la duración del tratamiento (Excerpts from the United States Renal Data System 2008 annual data report, 2009; Chinen et al., 2015). Los carcinomas escamosos y de células basales de la piel son los tumores malignos más comunes (casi el 50%), aunque el melanoma está aumentando (Euvrard et al., 1997, 2012). Dado que la exposición a la radiación ultravioleta aumenta la incidencia de cánceres cutáneos, se recomienda evitar la exposición al sol y realizar un estudio dermatológico anual. El segundo grupo más frecuente de tumores malignos son los trastornos linfoproliferativos. La mayoría son de células B, están vinculado a las infecciones por virus de Epstein-Barr y afectan a alrededor del 2% de los receptores. Los principales factores de riesgo con infección primaria por virus de Epstein-Barr (Jagadeesh et al., 2012), el uso de ciclosporina, tacrolimus y MMF, y la inducción con la globulina antitímocítica. El tratamiento incluye reducir o la interrumpir la inmunosupresión a la vez que se aumenta la dosis de prednisona para reducir el riesgo de rechazo. Excluyendo estos tipos de cáncer más frecuentes, la incidencia de neoplasias *de novo* es del 0.7-5.5% a los 5 años (Torbenson et al., 2006). Como ya se ha comentado, los inhibidores de mTOR (sirolimus) presentan propiedades anticancerosas en receptores de trasplantes, posiblemente relacionados con sus efectos antiproliferativos y antiangiogénicos (Leblanc et al., 2011).

3. Insuficiencia renal. El uso crónico de ICNs es un factor de riesgo que contribuye en el desarrollo de la insuficiencia renal crónica (IRC) post-trasplante que se asocia con un aumento de la mortalidad de hasta 4 veces (Ojo et al., 2003; Xia et al., 2018). El mecanismo de nefrotoxicidad inducida por los ICNs se ha relacionado con alteraciones del tono vascular a nivel de la arteriola aferente. La nefrotoxicidad aguda se asocia a una vasoconstricción arteriolar aferente, que reduce el flujo renal, y a concentraciones plasmáticas elevadas

de inmunosupresores, mientras que la nefrotoxicidad crónica se caracteriza por cambios estructurales potencialmente irreversibles que incluyen arteriopatía, fibrosis tubulointersticial y, eventualmente, glomerulosclerosis (Naessens et al., 2009). Entre los factores implicados en la IRC postrasplante están la hipertensión, la diabetes, el deterioro de la función renal antes del trasplante y la lesión renal aguda postrasplante (Naessens et al., 2009; Issa et al., 2013). Para reducir el riesgo de nefropatía se recomiendan: reducir o evitar los ICN y utilizar regímenes de inmunosupresión a base de MMF o sirolimus (Ekberg et al., 2007; Flechner et al., 2008; Chinnock et al., 2011). Otro de los graves problemas de la inmunosupresión es la nefropatía por el virus BK, un miembro de la familia del poliovirus humano, que conduce a la disfunción del aloinjerto. La infección puede provenir por reactivación del propio receptor o por transmisión por el donante. Aunque los antivirales cidofovir y leflunomida son activos contra el virus BK, lo más importante es reducir la inmunosupresión, suspender o reducir las dosis de antimetabólitos y/o disminuir los ICN o sustituirlos por inhibidores de mTOR (Sánchez Fructuoso et al., 2011). En receptores de un trasplante renal, la incidencia de nefropatía por el virus BK es baja (1.1%). La combinación de un diagnóstico precoz de la infección puede permitir la reducción de la inmunosupresión y la reversión exitosa de la enfermedad en un alto porcentaje de pacientes.

4. Enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular postrasplante es la primera causa de mortalidad en pacientes trasplantados y la mortalidad cardiovascular y los eventos isquémicos aparecen 2.5-3 veces más frecuentemente en el paciente trasplantado que en la población general (Ojo et al., 2006; Zbroch et al., 2012; Hart et al., 2015; Devine et al., 2019; Rangaswami et al., 2019; Cohen et al., 2020). De hecho, en el paciente trasplantado aumenta la incidencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia y diabetes) que pueden conducir a una progresión acelerada de los procesos aterotrombóticos, responsables de la aparición de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica. Las estrategias de prevención para limitar el impacto de la enfermedad cardiovascular postrasplante incluyen cambios en el estilo de vida, realizar un tratamiento temprano y agresivo de los factores de riesgo modificables (hiperten-

sión, hiperglucemia, y dislipemia) e individualizar la pauta de inmunosupresión (Svensson et al., 2012).

La hipertensión *de novo* postrasplante o el empeoramiento de la hipertensión postrasplante de órganos sólidos puede aparecer hasta en un 50%-75% de los pacientes, particularmente en los pacientes tratados con ICN (Krämer et al., 2003; Halimi et al., 2021). Son varios los mecanismos por los que estos fármacos aumentan la presión arterial: retención hidrosalina, aumento del tono simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o un efecto vasoconstrictor directo (Hoorn et al., 2012). Lo importante, es que el control de la presión arterial postrasplante se correlaciona con una mayor supervivencia del paciente (Tantisattamo et al., 2020; Halimi et al., 2021).

Intolerancia a la glucosa e hiperglucemia pueden aparecer en un 15-50% de los pacientes a los 3 años del trasplante renal (Pérez-Sáez et al., 2015; Cohen et al., 2020). Los inmunosupresores más diabetógenos son los glucocorticoides, los ICNs y el sirolimus, aumentando el riesgo en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes previa al tratamiento, síndrome metabólico y/o en obesos. Los ICNs disminuyen liberación de insulina, posiblemente por una acción directa sobre las células β -pancreáticas, siendo el tacrolimus más diabetógeno que la ciclosporina (Webster et al., 2005, 2006; Teutonico et al., 2005). El desarrollo de diabetes *de novo* postrasplante no sólo representa un factor de riesgo cardiovascular, sino que es un factor de riesgo independiente de fracaso del injerto y de pérdida del injerto en el trasplante renal (Cosio et al., 2005; Porrini et al., 2006). El tratamiento de la diabetes postrasplante sigue los mismos principios que el tratamiento en la población general (Cosentino et al., 2020). Se debe valorar la reducción de glucocorticoides y la utilización de los inmunosupresores menos diabetógenos, teniendo presente el posible riesgo de rechazo de aloinjerto.

La dislipemia aparece hasta en un 60-70% de los pacientes, siendo más frecuente con aquellos tratados con inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) (Agarwal et al., 2016; Cohen et al., 2020). En estos pacientes se recomienda seguir las Guías internacionales y mantener los niveles plasmáticos de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dL (Mach et al., 2020).

Pautas inmunosupresoras en el trasplante renal

Es frecuente que los centros con amplia experiencia en trasplante tengan sus propios protocolos con pautas que, en lo substancial, son similares en los distintos hospitales y que se adaptan a las guías europeas del manejo del paciente trasplantado (Heemann et al., 2011; Rodríguez Faba et al., 2018).

El tratamiento inmunosupresor del paciente trasplantado comienza con la fase de inducción, pre- peri-operatoria, e inmediatamente después del trasplante para posteriormente pasar a una terapia de mantenimiento crónico. Las estrategias de inducción y mantenimiento utilizan diferentes fármacos a dosis ajustadas para alcanzar niveles terapéuticos que permitan mantener la supervivencia del injerto a largo plazo y prevenir la aparición de rechazos agudos y crónicos.

a. Tratamiento de inducción. Pretende alcanzar altos niveles de inmunosupresión en los periodos peri- y postoperatorio inmediato. El objetivo que se persigue es la reducción marcada de las células T, disminuyendo al máximo dentro de lo posible la necesidad de la administración de corticoides y la de ICN. Las dos estrategias de inducción utilizadas para evitar el rechazo agudo son: 1) la terapia basada en anticuerpos (anti-CD52: alemtuzumab o anti-CD25: basiliximab; policlonales) que puede iniciarse intra-operatoriamente o inmediatamente antes de la cirugía. Ello permite evitar o reducir la dosis de ICNs y con ello el riesgo de nefrotoxicidad. 2) La administración de globulina antitimocítica o antilinfocitos T en los pacientes con mayor riesgo de rechazo. Se trata de evitar exponer a los pacientes a dosis altas de ICNs por su mayor riesgo de nefrotoxicidad. En algunos pacientes para disminuir la cantidad de anticuerpos reactivos (desensibilizar) se puede realizar una plasmaféresis o administrar inmunoglobulina intravenosa previamente a la cirugía. Las pautas y estrategias utilizadas han logrado disminuir de forma marcada la incidencia del rechazo agudo del injerto.

b. Tratamiento crónico. El rechazo crónico del injerto continúa siendo un reto terapéutico. Se utiliza una combinación de diversos fármacos con mecanismos de acción distintos, pero complementarios: comenzando con glucocorticoides, un ICN (ciclosporina o tacrolimus) y un antimetabolito, generalmente el MMF.

Las múltiples reacciones adversas producidas por la administración crónica de glucocorticoides han conducido al desarrollo de regímenes de inmunosupresión libres de glucocorticoides. Los beneficios de la supresión o reducción de glucocorticoides incluyen el no retrasar el crecimiento en el caso de niños trasplantados, una mejoría del perfil lipídico, de la glucemia y de los niveles de la presión arterial, y un menor riesgo de osteoporosis. El desarrollo de ciclosporina estimuló el uso de pautas sin glucocorticoides, pero el riesgo de rechazo aumentaba, por lo que con el paso del tiempo hasta en un 50% de los pacientes necesitaban volver a recibirlos. En un estudio realizado en 100 pacientes daneses que se sometieron a un trasplante con pautas en los que no se incluían glucocorticoides se demostró que la supervivencia a 1 año del injerto era del 97% y a los 4 años del 82% (Birkebeland, 2001). Cuando se dispuso de tacrolimus, se observó que en el 80% de los casos, la retirada de glucocorticoides culminaba con éxito. Más recientemente, los estudios demuestran que las tasas de supervivencia del injerto en pacientes tratados con tacrolimus, a los se realizó una retirada de los glucocorticoides al poco tiempo del trasplante o al cabo de 3-6 meses, eran similares. El papel de sirolimus y MMF en las pautas sin glucocorticoides aún no se ha determinado definitivamente.

Debido al riesgo de nefrotoxicidad aguda y crónica producida por los ICN, se han estudiado pautas que utilizan sirolimus, MMF y glucocorticoides o la combinación de anticuerpos anti-CD25, sirolimus, MMF y glucocorticoides, analizando si la supervivencia del injerto y las tasas de rechazo agudo se mantienen en ausencia de un ICN. Estas pautas han demostrado aceptables tasas de supervivencia del injerto y de rechazo agudo, aunque los estudios no son concluyentes por el limitado número de pacientes.

Estrategias para reducir la carga de la inmunosupresión

Con el tiempo, el riesgo de rechazo disminuye y, al mismo tiempo, la acumulación del fármaco aumenta el riesgo de toxicidad (Girlanda, 2013). En algunos pacientes con función estable del injerto, el tratamiento inmunosupresor puede disminuirse gradualmente o incluso llegar a suspenderse por completo. Existen por tanto,

pacientes “tolerantes”, que mantienen un injerto funcional tras interrumpir la inmunosupresión. Sin embargo, estos son casos excepcionales y en la mayoría de los pacientes la inmunosupresión debe continuarse durante toda la vida. Por supuesto, hay situaciones como las infecciones severas resistentes o las neoplasias malignas que requieren la interrupción de tratamiento.

En la actualidad, no existen métodos fiables para identificar a los receptores de trasplantes que desarrollan tolerancia a los que se les puede suprimir el tratamiento inmunosupresor. La expresión de marcadores de activación inmunitaria periférica e intrainjerto se utilizan como herramientas para guiar la selección de pacientes (Sawitzki et al., 2007; Kim et al., 2018). Entre estos marcadores, se incluye el perfil transcripcional cuantificado mediante microarrays o PCR, biomarcadores urinarios midiendo ARNm de citocinas inflamatorias, y estudios de proteómica urinaria para identificar diferentes causas de disfunción del injerto (Li et al., 2001; Quintana et al., 2009). Estas herramientas no invasivas, con o sin biopsia del injerto, ofrecen la oportunidad de monitorizar a los pacientes que participan en los ensayos de reducción de inmunosupresores. La personalización de la inmunosupresión, la identificación de biomarcadores de tolerancia/rechazo y la monitorización en tiempo real de las respuestas inmunitarias postrasplante, unidas a los avances de las técnicas ómicas (genómica, proteómica, metabolómica) han permitido identificar posibles mecanismos de lesión del injerto y desarrollar nuevos biomarcadores diagnósticos de rechazo/tolerancia (Sawitzki et al., 2010; Paladini et al., 2019; Wood-Trageser et al., 2020). Por otro lado, los estudios de farmacogenómica están permitiendo identificar polimorfismos en genes (*CYP3A5*, *ABCB1*, *IMPDH1* e *IMPDH2*) que determinan la respuesta a diversos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y glucocorticoides) (Burchart et al., 2010; Deininger et al., 2020).

Futuros desarrollos y conclusiones

El trasplante renal es un procedimiento que salva la vida de los pacientes con una nefropatía en una etapa terminal. Desde el primer trasplante renal realizado con éxito en la década de 1950, los conti-

nuos avances en las técnicas quirúrgicas, la tipificación cuidadosa de donantes y receptores, la preservación del injerto (incluyendo retomar el desarrollo de nuevas máquinas de perfusión), la profilaxis antimicrobiana, antifúngica y antiviral para prevenir infecciones mortales, la inmunosupresión combinada con dosis bajas de fármacos con acciones sinérgicas que permiten prevenir y tratar el rechazo del injerto con un mínimo riesgo de efectos adversos, han conducido a un progresivo aumento en la supervivencia del paciente (Molnar et al., 2015).

La inmunosupresión ideal debería ser capaz de prevenir o curar el rechazo y de reducir el riesgo de complicaciones (cardiovasculares y renales, infecciosas o cáncer) al mínimo. Hay varias formas de lograr este objetivo: actuar específicamente depleccionando linfocitos, bloqueando su activación o redirigiendo su tráfico (Michaels et al., 2003). El objetivo final del tratamiento inmunosupresor postrasplante es la inducción de tolerancia, lo que eliminaría la necesidad de utilizar de por vida fármacos inmunosupresores y disminuiría el riesgo de riesgo de neoplasias e infecciones oportunistas. Existe evidencia de que el sistema inmune humano posee mecanismos para promover la tolerancia, tal y como lo reflejan los pacientes que han tenido que discontinuar el tratamiento inmunosupresor y presentan trasplantes funcionales. Es sabido que existe una población de linfocitos denominados reguladores o supresores (Treg) que actúa limitando las acciones del sistema inmunitario. Presentan, por tanto, efectos inmunosupresores (Wood et al., 2012). Una de las estrategias innovadoras que se ha ensayado es la terapia celular, administrando linfocitos Treg. La infusión se realiza antes del trasplante para limitar la actividad de las células efectoras. Los datos en modelos animales son muy alentadores y en el momento acaban de publicarse los resultados de un ensayo clínico ([clinicaltrials.gov:NCT02129881](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02129881)) iniciado el 2014 en el que se administraron linfocitos Treg expandidos *ex vivo* en receptores de trasplante renal (Sawitzki et al., 2020). Los resultados demuestran que en los pacientes tratados con linfocitos Treg la tasa de rechazos es similar pero la de infecciones es inferior que en los no tratados (Sawitzki et al., 2020). También se ha evaluado la administración de macrófagos reguladores (Mreg) derivados del donante ([clinicaltrials.gov: NCT02085629](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02085629)). La producción de Mreg es tecnológicamente accesible y producen una supresión efectiva de las

células T CD4⁺ alogénicas que perdura en los ratones varias semanas, protegiendo así al injerto. Los datos obtenidos del ensayo clínico también han resultado positivos lo que augura que quizá en un futuro pueda ser una estrategia viable (Riquelme et al. 2018)

Los resultados del trasplante renal siguen mejorando a pesar de que se utilizan órganos donantes “no ideales”, ya que los donantes son cada vez más mayores y que la donación se produce en ocasiones después de un accidente cerebrovascular y no tras un traumatismo cerebral. La preservación de órganos es otro tema de indudable interés para mejorar los resultados actuales, poniendo especial énfasis en la lesión secundaria a isquemia-reperfusión (Charpentier et al., 2011). La isquemia del injerto contribuye a la liberación de sustancias inmunológicamente activas capaces de ser reconocidas como patrones moleculares asociados al daño (DAMP) por parte de los receptores tipo *Toll* presentes en las células centinela de la inmunidad innata (macrófagos, cel. dendríticas, etc) (Piccinini et al., 2010). Adicionalmente, se están desarrollando nuevos agentes que actúan sobre los mecanismos celulares y humorales de la respuesta inmune adaptativa. Estos incluyen anticuerpos y proteínas de fusión que interfieren con la activación de las células T mediada a través de LFA-1/ICAM-1, CD2/LFA-3, CD40/CD154 y CD28/B7.1 y B7.2 (Pilat et al., 2012; Abramovicz et al., 2018).

Las nuevas terapias destinadas a promover la tolerancia pueden englobarse en dos grupos: 1) aquellas en las que se administran directamente las células inmunes reguladoras al paciente. Éstas se están estudiando en el contexto de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Resultados preliminares en humanos muestran una ligera reducción en la incidencia de EICH, sin importantes problemas de seguridad (Van Sandwijk et al., 2013). 2) Aquellas en las que se induce la producción de células inmunitarias reguladoras. Esta alternativa ha sido efectiva en ratones que padecen EICH a los que se les administró IL-2 y tacrolimus. En los últimos años, los avances en la inmunosupresión se dirigen a vías específicas de la respuesta aloinmune con el objetivo final de prolongar la supervivencia del injerto (Lundsford et al., 2011).

Consideraciones finales

A lo largo de este discurso he tratado de recoger las características de los fármacos utilizados hoy en día para la prevención del rechazo agudo y crónico del injerto trasplantado, en particular del renal. Pero no quería que fuera un compendio de fríos datos científicos. Me gustaría haber transmitido que los logros científicos en farmacología trascienden el laboratorio y cambian la vida de los enfermos. Quisiera hacer hincapié en que nunca son el fruto de una única persona experta en una única disciplina. Que son el resultado del trabajo del químico que sintetizó o aisló el fármaco, del farmacólogo curioso que quiso averiguar si el fármaco podría ejercer algún otro efecto inesperado, del inmunólogo o biólogo molecular que lo utilizó como herramienta para descubrir un paso crítico y desconocido en la vida celular, del investigador de una empresa farmacéutica que no se desanimó cuando sus superiores no acababan de ver el éxito comercial detrás de aquella molécula que él veía como a un hijo lleno virtudes y potencialidad, de los médicos que diseñaron un estudio clínico pensando que podría ofrecer beneficios frente al tratamiento estándar que venían aplicando a sus pacientes. Los estudios de cada uno de estos científicos son muy importantes, pero estériles si no se reúnen en conjunto los resultados de todos ellos. Me gustaría haber destacado que, hasta “anteayer”, hasta la segunda mitad del S. XX, hemos seguido obtenido fármacos de fuentes naturales. Si se fijan Uds. muchos de los inmunosupresores utilizados son antibióticos antifúngicos sintetizados por hongos y bacterias recogidos en sitios ignotos del planeta. También es cierto que las nuevas incorporaciones en la terapéutica inmunosupresora son sofisticados anticuerpos monoclonales cuya aplicación, de momento, no se puede extender a toda la población de trasplantados y que, en tanto moléculas de carácter biológico, producen con más frecuencia reacciones adversas graves. Las reacciones adversas al tratamiento inmunosupresor en general (el cáncer y las infecciones), sea cual sea el o los fármacos utilizados, son el precio que de momento tenemos que pagar por robar años a la muerte y conceder una segunda oportunidad a muchos pacientes.

Las tasas de supervivencia del injerto que se logran en la mayor parte de los centros españoles eran impensables hace sólo 50 años. Este

éxito es fruto de numerosos estudios clínicos y de la experiencia de los médicos en el diseño de las pautas inmunosupresoras. Quedan pendientes diversos retos, en particular lograr un mejor control del rechazo crónico y minimizar las reacciones adversas, pero como he tratado de transmitir, la investigación en esta área no ha perdido impulso y de nuevo dará lugar a resultados exitosos fruto del trabajo colectivo.

Para finalizar, y con el permiso del Excmo. Sr. Presidente, quiero humildemente dedicar este discurso a la Organización Nacional de Trasplantes, un motivo de orgullo para todos los españoles y a alguien a quién no conocí. De él sólo sé que era un varón que falleció joven. También sé que su familia, en el peor de los momentos, hizo un acto de extrema generosidad. A instancias del Rev. Padre Leocadio, le puse por nombre José, para poder pedir por su alma todos los días de mi vida.

He dicho.

**Acabado de escribir en Madrid
el 11 de Mayo de 2020**

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000;192:681-694.
- Abramowicz D, Oberbauer R, Heemann U, Viklicky O, Peruzzi L, Mariat C, Crespo M, Budde K, Oniscu GC. Recent advances in kidney transplantation: a viewpoint from the Descartes advisory board. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1699-1707.
- Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016;6:125-134.
- Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;27:245-250.
- Aida L. Alexis Carrel (1873-1944): visionary vascular surgeon and pioneer in organ transplantation. *J Med Biogr* 2014;22:172-175.
- Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011;92:303-310.
- Allison AC, Eugui EM, Sollinger HW. Mycophenolate mofetil (RS-61443): Mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:129-140.

- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118.
- Al Meshari K, Pall A, Chaballout A, El Gamal H, Al Mana H, Humaidan H, Alzayer F, Al Talhi M. Outcome of desensitization in human leukocyte antigen- and ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single-center experience in more than 100 patients. *Transplant Proc.* 2013;45:1423-1426.
- Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, et al. Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 1996;62:311-316.
- Anonymous 1931. Apparatus to circulate liquid under constant pressure in a closed system. *Science* 73: 566 [PubMed] [Google Scholar]
- Arora S, Tangirala B, Osadchuk L, et al. Belatacept: a new biological agent for maintenance immunosuppression in kidney transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:965-979.
- Asch WS, Bia MJ. Oncologic issues and kidney transplantation: a review of frequency, mortality, and screening. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:106-113.
- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007;67:369-391.
- Baran DA, Segura L, Kushwaha S, et al. Tacrolimus monotherapy in adult cardiac transplant recipients: intermediate-term results. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:59-70.
- Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a014977.
- Baronio G. *Degli Innesti Animali, Stamperia e Fonderia del Genio, Milan.* 1804.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
- Banas B, Krämer BK, Krüger B, Kamar N, Undre N. Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Proc* 2020;52:102-110.
- Berns A, Rubinfeld S, Rymzo WT Jr. et al. Hazard of combining allopurinol and thiopurine. *N Engl J Med* 1972;286:730-731.
- Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1951;1:1157-1163.
- Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression in renal transplanta-

- tion: a long-term follow-up of 100 consecutive patients. *Transplantation* 2001;71:1089-1090.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358:140-151.
- Bonvini P, Zorzi E, Basso G, et al. Bortezomib-mediated 26S proteasome inhibition causes cell-cycle arrest and induces apoptosis in CD-30+ anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2007;21:838-842.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976a;6:468-475.
- Borel JF, Feurer C, Magnée C, et al. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977;32:1017-1025.
- Borel JF. Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity. *Immunology* 1976b;31:631-641.
- Borel JF. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:433-437.
- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. 1976. *Agents Actions* 1994;43:179-186.
- Bremer S, Mandla R, Vethe NT, et al. Expression of IMPDH1 and IMPDH2 After Transplantation and Initiation of Immunosuppression. *Transplantation* 2008;85:55-61.
- Brennan DC, Flavink K, Lowell JA, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:1011-8.
- Brent L. A history of transplantation immunology. Academic Press, Los Angeles 1997:70-71.
- Brent LA. Tolerance and GVHD: An exciting decade. In: *History of transplantation, thirty-five recollections*. Ed. Terasaki P. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles 1991:93-109.
- Brown J. Homografting of skin: With report of success in identical twins. *Surgery* 1937;1:558-563.
- Budde K, Becker T, Arns W, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;377:837-847.

- Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:429-55.
- Burckart GJ, Amur S. Update on the clinical pharmacogenomics of organ transplantation. *Pharmacogenomics* 2010;11:227-236.
- Calne RY, Alexandre GP, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1962;99:743-761.
- Calne RY, Murray JE. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-322. *Surg Forum* 1961;12:118-120.
- Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;2:1033-1036.
- Calne RY, Sells RA, Penna JR, et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969;223:472-476.
- Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978a;2:1323-1327.
- Calne RY, White DJG, Rolles K, et al. Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with cyclosporin A. *Lancet* 1978b;311:1183-1185.
- Calne RY. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs with purine analogues. *Transpl Bull* 1961;28:445.
- Calne RY. The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960;1:417-418.
- Cannon JA, Longmire WP Jr. Studies of successful skin homografts in the chicken; description of a method of grafting and its application as a technic of investigation. *Ann Surg* 1952;135:60-68.
- Carrel A and Morel B. Anastomose bout a bout de la jugulaire et de la carotide primitive. *Lyon Medical* 1902;99:114-6.
- Carrel A, Guthrie CC. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. *JAMA* 1906;47:1648-1651.
- Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *American Medicine* 1905;10:1101-1102.
- Carrel A, Lindbergh CA. Culture of whole organs. *Science* 1935;31:621.
- Carrel A. A method for the physiological study of tissues in vitro. *J Exp Med* 1923;38:407-418.
- Carrel A. Heterotransplantation of blood vessels preserved in cold storage. *J Exp Med* 1907;9:226-228.

- Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. *Lyon Med* 1902;98:859-964.
- Carrel A. The preservation of tissues and its applications in surgery. *JAMA* 1912;59:523.
- Carrel A. The surgery of blood vessels. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907;18:18.
- Carrel A. The transplantation of organs: a preliminary communication. *JAMA* 1905;45:1645-1646.
- Carrel, A, Guthrie, CC. Functions of a Transplanted Kidney. *Science* (New York, NY) 1905;22:473-473.
- Cenci S. The proteasome in terminal plasma cell differentiation. *Semin Hematol* 2012;49:215-222.
- Cervera C, Linares L, Bou G, et al. Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(Suppl 2):40-48.
- Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010;89:644-645.
- Chapman KE, Odermatt A. Steroids: Modulators of inflammation and immunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:67-68.
- Charpentier B, Beaudreuil S, Francois H, Jacquet A, Durrbach A. Use of new nonnephrotoxic immunosuppressive drugs in kidney transplantation, especially after ischemia-reperfusion injury. *Bull Acad Natl Med* 2011;195:899-912.
- Chauhan K, Mehta AA. Rituximab in kidney disease and transplant. *Animal Model Exp Med* 2019;2:76-82.
- Chinen J, Notarangelo LD, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1132-1141.
- Chinnock TJ, Shankel T, Deming D. Calcineurin inhibitor minimization using sirolimus leads to improved renal function in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2011; 15:746-749.
- Cohen E, Korah M, Callender G, et al. Metabolic Disorders with Kidney Transplant. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:732-742.
- Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J Immunol* 1984;132:38-42.
- Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation: Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 1969;2:1219-1222.

- Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:493-504.
- Cooney GF, Jeevanandam V, Choudhury S, et al. Comparative bio-availability of neoral and sandimmune in cardiac transplant recipients over 1 year. *Transplant Proc* 1998;30:1892-1894.
- Coppin C. Everolimus: the first approved product for patients with advanced renal cell cancer after sunitinib and/or sorafenib. *Biologics* 2010;4:91-101.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2415-2421.
- Crawford AZ, Patel DV, McGhee CNJ. A brief history of corneal transplantation: from ancient to modern. *Oman J Ophthalmol* 2013;6:S12-7
- Crespo-Leiro MG, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, et al. Prevention and treatment of coronary artery vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:546-550.
- Cupps TR, Gerrard TL, Falkoff RJ, et al. Effects of in vitro corticosteroids on B cell activation, proliferation, and differentiation. *J Clin Invest* 1985;75:754-761.
- Davis JS. Address of the president: the story of plastic surgery. *Ann Surg* 1941;113:641-656.
- De Cos MA, Merino J. Farmacología de la respuesta inmunitaria. Cap. 24. En: *Farmacología Humana* (6ª edición). Ed.: Jesús Flórez. Elsevier Masson. Barcelona 2013:375-404.
- Deininger KM, Tsunoda SM, Hirsch JD, et al. National survey of physicians' perspectives on pharmacogenetic testing in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2020 34:e14037.
- De Lucena DD, Rangel ÉB. Glucocorticoids use in kidney transplant setting. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:1023-1041.
- Demikhov D. Experimental transplantation of vital organs. New York; Consultants Bureau, 1962.
- Dempster WJ. The effects of cortisone on the homotransplanted kidney. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1953;95: 253-282.

- Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *J Nephrol* 2019;32:389–399.
- Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho PL, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: Young Caucasian males are at highest risk. *Am J Transplant* 2002;2:993–998.
- Dobson J. John Hunter, E&S Livingstone, Edinburgh and London, 1969.
- Dörfler J. Über die Naht von Arterienwunden 1895;261 *Chir* 22: 1113.
- Dreyfuss M, Härrli H, Hofmann H, et al. Cyclosporin A and C. *European Journal of Applied Microbiology* 1976;3:125-133.
- Dubois EA, Cohen AF. Eculizumab. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:318-319.
- Dubost C, Oeconomos N, Vaysse J, et al. Note préliminaire sur l'étude des fonctions rénales de reins greffés chez l'homme. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1951;67:105-106.
- Dunn C, Croom KF. Everolimus: a review of its use in renal and cardiac transplantation. *Drugs* 2006;66:547-570.
- Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, et al. Safety, tolerability, and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind comparison with the oil-based formulation of cyclosporine—results at 24 months after transplantation. *Transplantation* 2001;71:70-78.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-2575.
- Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science* 1989;244:41–47.
- Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, et al., Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:435-443.
- Escoter-Torres L, Caratti G, Mechtidou A, Tuckermann J, Uhlenhaut NH, Vettorazzi S. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor. *Front Immunol*. 2019;10:1859.
- Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: Role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991;33:161-173.
- Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al. Skin cancers in organ transplant recipients. *Ann Transplant* 1997;2:28-32.

- Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-339.
- Excerpts from the United States Renal Data System 2008 annual data report. *Transplantation. Am J Kidney Dis* 2009;53 Suppl. 1:S228-S238
- Fernandez AN, Agüera M, Muñoz MA; et al. Monitorización farmacológica de inmunosupresores. *Nefrología* 2016;7 (Sup Ext):51-62.
- Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, et al. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Transplant* 2020;e13997.
- Ferrer IR, Araki K, Ford ML. Paradoxical aspects of rapamycin immunobiology in transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:654-659.
- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008;22:1-15.
- Florey HW, Jennings MA. Mycophenolic acid; an antibiotic from *Penicillium brevicompactum* Dierckx. *Lancet*. 1946;1:46-49.
- Flórez J. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: *Farmacología Humana*. Ed Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. 6ª Ed. Elsevier Masson, Barcelona, 2024:824-836.
- Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* 2012;5:51-66, quiz 67-68.
- Gallon L, Perico N, Dimitrov BD, et al. Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant* 2006;6:1617-23.
- Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. RESITRA (Spanish Network for Research on Infection in Transplantation). Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:52-59.
- George MJ, Snyderman DR, Werner BG. The independent role of CMV as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. *Am J Med* 1997;103:106-113.
- Gharekhani A, Entezari-Maleki T, Dashti-Khavidaki S, et al. A review on comparing two commonly used rabbit antithymocyte globulins as induction therapy in solid organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther*

- Gil-Vernet JL, Caralps A. Human renal homotransplantation. A new surgical technique. *Urol Int* 1968;23:201-223.
- Girlanda R. Complications of post-transplant immunosuppression. En. *Regenerative medicine and tissue engineering*. Ed. Andrades JA. Chapter 33. Intechopen books, 2013:831-852.
- Goodwin WE, Kaufmann JJ, Mims MM, et al. Human renal transplantation. I. Clinical experience with six cases of renal homotransplantation. *J Urol* 1963;89:13-24.
- Goodwin WE, Martin EC. Transplantation of the kidney. *Urol Surv* 1963;13:229-248.
- Gowans JL 1957. The effect of the continuous reinfusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanesthetized rats. *Br J Exp Pathol* 38: 67-81.
- Gowans JL, McGreggor DD, Cowan DM. The role of small lymphocytes in the rejection of homografts of skin. In: *The immunologically competent cell*. Ed. Ciba Foundation Study Group, Churchill, Londres. 1963;16:20.
- Gralla J, Wiseman AC. The impact of IL2ra induction therapy in kidney transplantation using tacrolimus- and mycophenolatebased immunosuppression. *Transplantation* 2010;90:639-644.
- Guba M, Graeb C, Jauch K, et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004;77:1777-1782.
- Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1758-1768.
- Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. *J Infect Dis* 2020;221(Suppl 1):S23-S31.
- Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA, Mallamaci F, Wuerzner G, Pisano A, London G, Persu A, Rossignol P, Sautenet B, Ferro C, Boletis J, Kanaan N, Vogt L, Bolignano D, Burnier M, Zoccali C. Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the 'hypertension and the kidney' working group of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2021;39:1513-1521.
- Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, et al. Transplantation of a kidney between non-monozygotic twins after irradiation of the receiver: Good function at the fourth month. *Presse Med* 1959;67:1771-1775.

- Hamilton D, Barker CF, Starzl TE. A history of organ transplantation. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh. 2012
- Hamilton D. Reaching for the impossible: the quest for tissue replacement. In: Ginns LG, Cosimi AB, Morris PJ, eds. Transplantation. Boston: Blackwell Science, 1999:1-19.
- Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA. Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 2004;17:609-616.
- Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;87:527-534.
- Havenith SH, Remmerswaal EB, Bemelman FJ, et al. Rapid T cell repopulation after rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) treatment is driven mainly by cytomegalovirus. *Clin Exp Immunol.* 2012;169:292-301.
- Havenith SH, Yong SL, van Donselaar-van der Pant KA, et al. Everolimus-treated renal transplant recipients have a more robust CMV-specific CD8+ T-cell response compared with cyclosporine- or mycophenolate-treated patients. *Transplantation* 2013;95:184-191.
- Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2099-2106.
- Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science (New York, NY)* 1991;253:905-909.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1949;8:97-104.
- Hitchings GH, Elion GB. The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Ann NY Acad Sci* 1954;60:195-199.
- Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012;158A:588-596.
- Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol* 2012;25:269-275.

- Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:1093-1098.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
- Humar A, Snyderman D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 (Suppl 4):S78-S86.
- Hume DM, Magee JH, Kauffman HM Jr, et al. Renal homotransplantation in man in modified recipients. *Ann Surg* 1963;158:608-644.
- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34:327-382.
- Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013;37:602-612.
- Iwasaki Y, Porter KA, Amend JR, et al. The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fractions. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:1-24.
- Jaboulay M, Brian E. Recherches expérimentales sur la suture at la greffe artérielles. *Lyon Medicale* 1986;81:97-99.
- Jaboulay M. Kidney grafts in the antecubital fossa by arterial and venous anastomosis [in French]. *Bull Lyon Med* 1906;107:575-577
- Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:122-136.
- Jeffrey KL, Camps M, Rommel C, et al. Targeting dual-specificity phosphatases: manipulating MAP kinase signalling and immune responses. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:391-403.
- Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999;67:276-284.
- Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S202-S206.
- Kim IW, Kim JH, Han N, et al. Gene expression profiles for predic-

- ting antibody mediated kidney allograft rejection: Analysis of GEO datasets. *Int J Mol Med* 2018;42:2303-2311.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987b;40:1256-1265.
- Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, Lonze BE, Montgomery RA, Runström A, Lorant T, Desai NM, Legendre C, Lundgren T, von Zur Mühlen B, Vo AA, Olsson H, Jordan SC. Outcomes at 3 years post-transplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2021. doi: 10.1111/ajt.16754. (en prensa)
- Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89:1-14.
- Kolff WJ, Jacobsen S, Stephen RL, et al. Towards a wearable kidney. *Kidney Int* 1976;7:S300-S304.
- Kolff WJ. First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med* 1965;62:608.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018;102:900-931.
- Krämer BK, Zülke C, Kammerl MC. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:982-987.
- Kupeli E, Ulubay G, Colak T, et al., Pulmonary complications in renal recipients after transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:551-553.
- Küss R, Bourget P. An illustrated history of organ transplantation: The great adventure of the century. Ed. Sandoz, Rueil-malonicson, France, 1992:53.
- Küss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. *Mem Acad Chir (Paris)* 1951;77: 755-764.
- Lanza L, Scudeletti M, Puppo F, et al. Prednisone increases apoptosis in in vitro activated human peripheral blood T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1996;103:482-490.
- Laplane M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012;149: 274-293.
- Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with

- potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005;5:443–453.
- Lawler RH, West JW, McNulty PH et al. Homotransplantation of the kidney in the human. *JAMA* 1950;144:844–845.
- Leblanc KG Jr, Hughes MP, Sheehan DJ. The role of sirolimus in the prevention of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2011;37:744–749.
- Lebranchu Y, Thierry A, Thervet E, et al, Efficacy and safety of early cyclosporine conversion to sirolimus with continued mmf—four-year results of the postconcept study. *Am J Transplant* 2011;11:1665–75.
- Lee P, Murase N, Todo S, et al. The immunosuppressive effects of fr 900506 in rats receiving heterotopic cardiac allografts. *Surg Res Commun* 1987;1:325–331.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Zimmerhackl LB, Goodship T, Loirat C: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169–2181.
- Li B, Hartono C, Ding R. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001;344:947–954.
- Lindsay J, Yong MK, Greenwood M, et al. Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Med Virol*. 2020;e2108.
- Lonze BE. A review of imlifidase in solid organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21:135–143.
- Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, Min ES, Ali NM, Deterville CL, Gelb BE, Benstein JA, Dagher NN, Wu M, Montgomery RA. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg*. 2018;268:488–496.
- López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, et al. Multinational case-control study of risk factors for the development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:192–198.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.

- Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dosage x radiation and homologous bone marrow. *J Natl Cancer Inst* 1955;15:1023–1029.
- Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:573–585.
- Malinin TI. Surgery and life, the extraordinary career of Alexis Carrel. Harcourt Brace Jovanovich, New York. 1979:22-29.
- Mann FC. Transplantation of organs. In *Contributions to medical science: In honor of Emanuel Liebman*. International Press, New York. 1932
- Mannick JA, Lochte HL, Ashley CA, et al. A functioning kidney homograft in the dog. *Surgery* 1959;46:821–828.
- Maravic-Stojkovic V, Stojkovic B, Peric M. Modern immunosuppressive agents after heart transplantation. *Curr Trend Cardiol* 2017;1:41-48.
- Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009;69:2227-2243.
- Martin CE. John Hunter and tissue transplantation. *Surg Gyn Obstet* 1970;131:306–310.
- Masson P, Henderson L, Chapman JR, et al. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD010699.
- Matas AJ: Minimization of steroids in kidney transplantation. *Transpl Int* 2009;22:38–48.
- McCullough JW, Renner B, Thurman JM. The role of the complement system in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2013;33:543–556.
- McGregor DD, Gowans JL. Antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. *J Exp Med* 1963;117:303-320.
- McGregor DD, Gowans JL. Survival of homografts of skin in rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. *Lancet* 1964;1:629-632.
- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-1131.
- Merchant J, Tan SY. Alexis Carrel (1873-1944): pioneer of vascular surgery and organ transplantation. *Singapore Med J* 2013;54:602-603.

- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160:277-282.
- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, et al. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 1960;262:1251-1260.
- Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa JA, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:58-69.
- Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, et al. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953;61:1419.
- Milan Manani S, Virzi GM, Ronco C. Long-term Use of Eculizumab in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Rep* 2019; 4:370-371.
- Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia* 2007;21:1387-1394.
- Molinaro M, Chiarelli LR, Biancone L, et al. Monitoring of inosine monophosphate dehydrogenase activity and expression during the early period of mycophenolate mofetil therapy in de novo renal transplant patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:109-117.
- Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h3163.
- Montañés P. El trasplante renal pionero y motor de los trasplantes de órganos. *Actas Urol Esp* 2010;34:827-830.
- Moore FD. Give and Take. The development of tissue transplantation. Philadelphia, Saunders. 1964:1-182.
- Morgan JA. The influence of cortisone on the survival of homografts of skin in the rabbit. *Surgery* 1951;30:506-511.
- Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001;72:1050-1055.
- Murase N, Starzl TE, Demetris AJ, et al. Hamster-to-rat heart and liver xenotransplantation with FK506 plus antiproliferative drugs. *Transplantation* 1993;55:701-708.
- Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962;156:337-355.

- Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960;48:272-284.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Eng J Med* 1963;268:1315-1323.
- Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962;156:337-355.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958;148:343-359.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum* 1955;6:432-436.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- Nashan B, Gaston R, Emery V, et al. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2012;93:1075-1085.
- Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997;350:1193-1198.
- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, et al., Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:220-229.
- Neuhof H. The transplantation of tissues. New York,: Appleton and Co. 1923:260.
- Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995;50:924-941.
- Noble J, Jouve T, Janbon B, et al. Belatacept in kidney transplantation and its limitations. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:359-367.
- Nourse JP, Jones K, Gandhi MK. Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy. *Am J Transplant*. 2011;11:888-95.
- Oberbauer R, Bestard O, Furian L, Maggiore U, Pascual J, Rostaing L, Budde K. Optimization of tacrolimus in kidney transplantation: New pharmacokinetic perspectives. *Transplant Rev (Orlando)* 2020;34:100531.

- Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc* 1987;19:1284-1286.
- Ojo AO, Held PJ, Port FK. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-938.
- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82:603-311.
- Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:457-465.
- Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med* 1985;313:337-342.
- Paladini SV, Pinto GH, Bueno RH, et al. Identification of candidate biomarkers for transplant rejection from transcriptome data: A systematic review. *Mol Diagn Ther* 2019;23:439-458.
- Palumbo A, Anderson K: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.
- Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40:38-49.
- Parsons FM, Fox M, Anderson CK, Markland C, Clark PB, Raper FP. Cyclophosphamide in renal homotransplantation. *Br J Urol* 1966;38:673-676.
- Pascual J, Royuela A, Fernández AM, et al; Spanish Society of Transplantation Virological and Immune Response Investigation Study Group. Role of mTOR inhibitors for the control of viral infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2016;18:819-831.
- Pascual J, Royuela A, Galeano C, et al. Very early steroid withdrawal or complete avoidance for kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:825-832.
- Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:611-620.
- Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, et al. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27:97-107.

- Pérez-Sáez MJ, Pascual J. Kidney Transplantation in the Diabetic Patient. *J Clin Med* 2015;4:1269-1280.
- Petcher TJ, Weber H, Rügger A. Crystal and molecular structure of an iodo-derivative of the cyclic undecapeptide cyclosporin A. *Helv Chim Acta* 1976;59:1480-1489.
- Peters DH, Fitton A, Plosker GL, et al. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746-794.
- Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm* 2010;2010:672395.
- Pilat N, Schwarz C, Wekerle T. Modulating T-cell costimulation as new immunosuppressive concept in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:368-375.
- Piperdi B, Ling YH, Liebes L, et al. Bortezomib: understanding the mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 2011;10:2029-2030.
- Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, et al. RS-61443, a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation* 1991;51:27-31.
- Pollock G. Cases of skin grafting and skin transplantation. *Trans Clin Soc* 1871;4:37-47.
- Porrini E, Delgado P, Bigo C. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:134-142.
- Porter JN, Wilhelm JJ, Tresner HD. Method for the preferential isolation of Actinomycetes from soils. *Appl Microbiol* 1960;8:174-178.
- Raggi MC, Siebert SB, Steimer W, et al. Customized Mycophenolate Dosing Based on Measuring Inosine-Monophosphate Dehydrogenase Activity Significantly Improves Patients' Outcomes After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2010;90:1536-1541.
- Randall T. New antirejection drugs anticipated. *JAMA* 1990;264:1225.
- Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:760-773.
- Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, et al. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 1964;160:384-410.
- Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, et al Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in

- renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1973-1985.
- Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004;364:503-512.
- Renders L, Frisman M, Ufer M, et al. CYP3A5 genotype markedly influences the pharmacokinetics of tacrolimus and sirolimus in kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:228-234.
- Requiao-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Marcelo-Gomes G, et al. Bortezomib in Kidney Transplant: Current Use and Perspectives. *Curr Drug Metab.* 2017;18:1136-1146.
- Reverdin JL. Greffe épidermique - Experience faite dans le service de M. le docteur Guyton, a l'hospital Necker. *Bull Soc Imp Chir Paris* 1860;10:511-155.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-1723.
- Riquelme P, Haarer J, Kammler A, Walter L, Tomiuk S, Ahrens N, Wege AK, Goetze I, Zecher D, Banas B, Spang R, Fändrich F, Lutz MB, Sawitzki B, Schlitt HJ, Ochando J, Geissler EK, Hutchinson JA. TIGIT(+) iTregs elicited by human regulatory macrophages control T cell immunity. *Nat Commun* 2018;9:2858.
- Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015;16:16414-16439.
- Scalea JR, Levi ST, Ally W, Brayman KL. Tacrolimus for the prevention and treatment of rejection of solid organ transplants. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:333-342.
- Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2415-2418.
- Salguero CP. Buddhism & Medicine in East Asian history. *Religion Compass* 2014;8:239-250.
- Salguero, C. Pierce. The Buddhist medicine king in literary context: reconsidering an early medieval example of Indian influence on Chinese medicine and surgery”, *History of Religions* 2009;48.3:183-210.
- Sánchez Fructuoso AI, Calvo N, Perez-Flores I, Valero R, Rodríguez-Sánchez B, García de Viedma D, Muñoz P, Barrientos A. Mammalian target of rapamycin signal inhibitors could play a role

- in the treatment of BK polyomavirus nephritis in renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011;13:584-591
- Sánchez-Fructuoso AI. Infección por virus BK en el trasplante renal: actualización. *Nefrología (Sup Ext)* 2018;9:17-27.
- Sánchez Fructuoso A, Ruiz JC, Franco A, Diekmann F, Redondo D, Calviño J, Serra N, Aladrén MJ, Cigarrán S, Manonelles A, Ramos A, Gómez G, González Posada JM, Andrés A, Beneyto I, Muñoz AL, Perelló M, Lauzurica R. Effectiveness and safety of the conversion to MeltDose® extended-release tacrolimus from other formulations of tacrolimus in stable kidney transplant patients: A retrospective study. *Clin Transplant* 2020;34:e13767.
- Sarwal MM. Deconvoluting the 'omics' for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:544-51.
- Sawitzki B, Bushell A, Steger U. Identification of gene markers for the prediction of allograft rejection or permanent acceptance. *Am J Transplant* 2007; 7:1091-1102.
- Sawitzki B, Reinke P, Pascher A, et al. State of the art on the research for biomarkers allowing individual, tailor-made minimization of immunosuppression. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010;15:691-696.
- Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet* 2020;395:1627-1639.
- Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 Years Later – Progress, Challenges, and Promises. *N Engl J Med* 2004;351:2761-2766.
- Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
- Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233-242.
- Schutte-Nutgen K, Tholking G, Suwelack B, Reuter S. Tacrolimus - Pharmacokinetic Considerations for Clinicians. *Curr Drug Metab* 2018;19:342-350
- Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959a;183:1682-1683.
- Schwartz R, Eisner A, Dameshek W. The effect of 6-mercaptopurine

- on primary and secondary immune responses. *J Clin Invest* 1959b;38:1394-1403.
- Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new anti-fungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:727-732.
- Sehgal SN. Sirolimus: Its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transpl Proc* 2003;35:7S-14S.
- Sehgal SN. Rapamune (sirolimus, rapamycin): An overview and mechanism of action. *Ther Drug Monit* 1995;17:660-665
- Seghers MJ, Longacre JJ. Paul Bert and his animal grafts. *Plast Reconstr Surg* 1964;33:178-186.
- Seok H, Huh K, Cho SY, et al. Invasive Fungal Diseases in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors for Mortality. *J Clin Med*. 2020;9:E1824.
- Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:820-829.
- Servelle M, Soulie P, Rougeulle J. Greffe d'une rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital, atteinte de nephrite chronique hypertensive azatemique. *Bull Soc Med Hop Paris* 1951;67:99-104.
- Shapiro R, Young JB, Milford EL. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1993-2003. *Am J Transplant* 2005;59:253-81.
- Shayan H. Organ transplantation: from myth to reality. *J Invest Surg* 2001;14:135-138.
- Shen J, Townsend R, You X, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of belatacept in adult kidney transplant recipients. *Clin Drug Investig* 2014;34:117-126.
- Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: The mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:155-162.
- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82: 1698-1702.
- Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:113-134.
- Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225-232.

- Squifflet JP. The history of transplantation at the Catholic University of Louvain, Belgium 1963-2003. *Acta Chir Belg* 2003;103 (Supl):10-20.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:13-58.
- Stähelin HF. The history of cyclosporin A (Sandimmun®) revisited: another point of view. *Experientia* 1996; 52: 5.
- Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:525-533.
- Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic transplantation of the human liver. *Ann Surg* 1967a;168:392-415.
- Starzl TE, Groth CG, Putnam CW, et al. Cyclophosphamide for clinical renal and hepatic transplantation. *Transplant Proc* 1973;5:511-516.
- Starzl TE, Marchioro TL, Peters GN, et al. Renal heterotransplantation from baboon to man: experience with 6 cases. *Transplantation* 1964;2:752-776.
- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, et al. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967b;124:301-308.
- Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:385-395.
- Starzl TE, Putnam CW, Halgrimson CG, et al. Cyclophosphamide and whole organ transplantation in human beings. *Surg Gynecol Obstet* 1971;133:981-991.
- Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2:1000-1004.
- Starzl TE. History of clinical transplantation. In *Historical landmarks in clinical transplantation*. Ed. Groth CG, Longmire WP Jr. Springer, New York. 2000:759-782.
- Starzl TE. My thirty-five year view of organ transplantation. In *History of clinical transplantation. Thirty-five recollections* Ed. Terasaki P. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles. 1990:145-172.
- Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2405-2413.

- Sushruta. An English Translation of the Sushruta Samhita, Based on Original Sanskrit Text. Ed. Kaviraj Kunja Lal Bhishagratna. Andesite Press, 2015.
- Svensson M, Jardine A, Fellström B, et al. Prevention of cardiovascular disease after renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:393-400.
- Swinnen LJ, Constanayo-Nordin MR, Fisher SG, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728.
- Tagliacozzi G. *Decurtorum cirugia per insitionum*. Bindonum, Venice, Italy. 1597.
- Talawila N, Pengel LH. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transpl Int* 2015;28:1251-1264.
- Tan CRC, Abdul-Majeed S, Cael B, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bortezomib. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:157-168.
- Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:229.
- Tedesco D, Haraksim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant* 2012;2012:230386.
- Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)* 2011;25:47-57.
- ten Berge RJ, Sauerwein HP, Yong SL, et al. Administration of prednisolone in vivo affects the ratio of OKT4/OKT8 and the LDH-isoenzyme pattern of human T lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;30:91-103.
- ten Berge RJ, Schellekens PT, Surachno S, et al. A longitudinal study on the effects of azathioprine and high doses of prednisone on the immune system of kidney-transplant recipients. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;24:33-46.
- ten Berge RJ, Schellekens PT, Surachno S, et al. The influence of the therapy with azathioprine and prednisone on the immune system of kidney transplant recipients. *Clin Immunol Immunopathol* 1981;21:20-32.

- Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3128-3135.
- The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029-1037.
- Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133-1145.
- Tilney NL. *Transplant: from myth to reality.* New Haven, Conn. Yale University Press. 2003.
- Todo S, Demetris A, Ueda Y, et al. Renal transplantation in baboons under FK 506. *Surgery* 1989;106:444-451.
- Todo S, Podesta L, ChapChap P, et al. Orthotopic liver transplantation in dogs receiving FK-506. *Transplant Proc* 1987;19(5 Suppl 6):64-67.
- Todo S, Ueda Y, Demetris JA, et al. Immunosuppression of canine, monkey, and baboon allografts by FK 506: with special reference to synergism with other drugs and to tolerance induction. *Surgery* 1988;104:239-249.
- Torbenson M. Emerging causes of morbidity and mortality in organ transplant patients. *Curr Opin Organ Transplant* 2006;11:304-310.
- Ullmann E. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 1914;60:195-219.
- Unger E. Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1910;47:573-578.
- Van Gelder T. Mycophenolate blood level monitoring: Recent Progress. *Am J Transplant* 2009;9:1495-1499.
- Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med* 2013;71:281-289.
- Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29:404-430.
- Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al., on behalf of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESI-TRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012;14:595-603.

- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10:535–546.
- Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication [traducido al español]. *Siglo Med* 1937;97:296.
- Waksman BY, Arbouys S, Arnason BG. The use of specific “lymphocyte” antisera to inhibit hypersensitive reactions of the “delayed” type. *J Exp Med* 1961;114:997–1022.
- Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med* 2003;9:269-277.
- Walsh RC, Alloway RR, Girnita AL, et al. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Int* 2012;81:1067–1074.
- Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:830–840.
- Wang X, Qin X, Wang Y, et al. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2013;96:361-367.
- Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81:1234-1248.
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810.
- Wenger RM. Total synthesis of ‘cyclosporin A’ and ‘cyclosporin H’, two fungal metabolites isolated from species *Tolypocladium inflatum* Gams. *Helvetica Chimica Acta* 1984;67:503:515.
- Wijnsma KL, ter Heine R, Moes DJAR, et al. Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:859–874.

- Wojciechowski D, Vincenti F. Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:640-647.
- Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:417-30.
- Woodruff MFA, Anderson NF. Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti-lymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. *Nature* 1963;200:702.
- Wood-Trageser MA, Xu Q, Zeevi A, et al. Precision transplant pathology. *Curr Opin Organ Transplant* 2020;10.1097/MOT.0000000000000772.
- Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471-484.
- Xia T, Zhu S, Wen Y, et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:417-428.
- Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab* 2018;19:513-522.
- Zand MS, Vo T, Huggins J, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin triggers B-cell and plasma cell apoptosis by multiple pathways. *Transplantation* 2005;79:1507-1515.
- Zaza G, Tomei P, Ria P, et al. Systemic and nonrenal adverse effects occurring in renal transplant patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:403280.
- Zbroch E, Małyszko J, Myliwiec M, et al. Hypertension in solid organ transplant recipients. *Ann Transplant* 2012;17:100-107.
- Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Graefes Arch Ophthalmol* 1906;64:580-593.
- Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, et al. French Study Group for Atypical HUS: Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:3337-3354.
- Zukowski CF, Lee HM, Hume DM. The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. *Surg Forum* 1960;11:470-472.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DE LA EXCMA. SRA. DRA.
D.^a ROSA BASANTE POL**

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España.
Excmas. E Ilmas. Señoras y Señores Académicos
Señoras y Señores.

Conocí a la Dra. Delpón en la Real Academia Nacional de Farmacia, de la que ambas somos académicas, y a la que sin ambages ambas dedicamos todo esfuerzo posible. He de confesarles que me sorprendió su elegancia, su paso firme, su mirada profunda y transparente, y una sonrisa tras la cual se vislumbra su bondad y sencillez.

Ella pronunciaba una conferencia, ¡espléndida!. Me impresionó no sólo su rigor científico, sino la brillantez expositiva, no exenta de amabilidad, en un tema nada fácil de exponer, y cómo llegaba al auditorio. Fue el inicio de una amistad, empatizamos, tal vez porque ambas teníamos puntos coincidentes; éramos profesoras de universidad, nos casamos con nuestro Maestro, teníamos problemas de salud, nuestro concepto del ser humano, del respeto a los demás, de la importancia del trabajo bien hecho, de lo que supone el esfuerzo, el rigor y el compromiso en la búsqueda de la excelencia eran coincidentes.

Comprenderán ustedes porqué me siento muy honrada y agradecida a la Junta de Gobierno, de esta Docta Corporación, por haberme encomendado contestar, en su nombre, al Discurso de ingreso de la Dra. Eva Delpón Mosquera, no solo porque hacer la *laudatio*, exponiendo, sucintamente su brillante trayectoria y los méritos que la honran, es para mí un deleite y un orgullo, sino también, por el enri-

quecimiento, tanto intelectual, científico, y humano, que ello supone para esta Real Academia. Considero a la nueva académica un referente de mujer con unas cualidades personales, intelectuales y científicas envidiables, muy necesarias siempre, y más en los tiempos que nos ha tocado vivir, en los que, con demasiada frecuencia, para llegar azacanadamente sin saber siquiera a dónde, excepto al lucimiento y medre personal, se transgreden todos los valores esenciales para el ser humano. La Dra. Delpón sin embargo, es un referente de mujer comprometida, honesta, respetuosa, humilde, de una desbordante humanidad, sensible y con la mano siempre tendida para ayudar a todo el que lo necesite. Trabajadora incansable, no regatea nunca esfuerzos para conseguir la excelencia y la verdad, siempre en todas las actividades que realiza, desde la libertad, el respeto y la tolerancia.

Todo ello definen su gran personalidad, defensora de la importancia del trabajo bien hecho, de los principios de igualdad de todos los seres humanos, y sin duda del importante papel que la mujer debe desempeñar en una sociedad, sin caer en argumentos manidos, y casi siempre sesgados, ni se deja arrastrar por turbias aguas de fétidos riachuelos, ni por embaucadores, cantos de sirenas.

La recipiendaria, como proclama en su Discurso, “no cree en el azar y sí en la Providencia”, algo importante para el diario caminar, a mí, Dra. Delpón, me ocurre como a Usted creo en la Providencia, evocando a A. Einstein: “El azar no existe porque Dios no juega a los dados”. Por ello agradezco también al Señor que me permita estar hoy aquí, con tanta alegría contestando su Discurso.

Abundaré más en el tema, por ello continuaré mi disertación con unas pinceladas biográficas, bosquejando lo más significativo de su gran tarea docente e investigadora, comentando sucintamente aspectos de su Discurso de Ingreso, para finalizar con un breve epílogo.

Pinceladas biográficas

Un breve semblante de esta madrileña de adopción, valenciana de nacimiento, que realiza sus estudios de Bachillerato en el “Colegio

de las Alemanas” (Congregación de Mary Ward) en Barcelona, para luego trasladarse a Madrid a cursar, en la Universidad Complutense (UCM), los correspondientes a la licenciatura de Farmacia ¡qué pena no haberla tenido como alumna! que finaliza en 1986, con la calificación de Sobresaliente. Ese mismo año comienza a trabajar en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, bajo la dirección de un gran Maestro, el insigne farmacólogo, Doctor Juan Tamargo Menéndez quien le enseñó, en palabras de la discípula, “Los códigos de los oficios de investigar y enseñar”. Eva Delpón alcanza grado de Doctor en 1988.

Hija de D. Fernando y D^a Amalia, felizmente casada, con un personaje singular y único, mi querido y admirado Prof. Dr. Juan Tamargo, ¡su Maestro!, madre de María y Luis también médicos como su padre, nos muestra a una mujer de su tiempo que, fiel a sí misma, ha ido dibujando día a día en su vida, con enorme esfuerzo y dedicación sorteando valladares, el perfil de la investigadora, la docente, la gestora, la compañera de equipo, y la madre de familia que es Eva Delpón.

La Dra. Delpón, siendo una brillantísima científica, tiene muy claro que lo importante en esta vida es ser buena persona, antes que cualquier otro merecido título, y además la familia y el amor son para ella eje primordial de sus actuaciones. Lo deja muy claro en su Discurso al manifestar expresamente: “yo soy la esposa de Juan y la madre de María y de Luis”. ¡ Ahí es nada!! Todo un ejemplo!

La que les habla se siente muy honrada de que la Dra. Eva Delpón me distinga con su amistad, algo que siempre, más cuando una está en los atardeceres de la vida, es un bálsamo que dulcifica los sinsabores de nuestro diario caminar, máxime en este nefasto año 2020 en el que un virus, La Covid-19, ¡maldito coronavirus!, ha sido capaz de doblegar a la humanidad, cambiando nuestros modos de vida. Tal vez, la Covid-19 nos ha empujado para que topemos con la cruda realidad, con nuestra impotencia, de lo poca cosa que somos, demostrando que la soberbia hemos de arrojarla a los infiernos y, para mí, que estamos en manos de Dios y a su protección nos acogemos.

Actividad docente e investigadora

Por sus obras les conoceréis (Mateo.7, 15-20)

La Dra. Eva Delpón completa su formación postdoctoral en electrofisiología cardíaca en el Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas en Colima-México y en el Masonic Research Laboratory en Utica-Nueva York.

En 1995 obtiene por oposición la Plaza de Profesora Titular de Escuela Universitaria. En 1999 la de Catedrática de Escuela Universitaria y en 2015 la de Catedrática de Farmacología de la Universidad Complutense donde, actualmente, imparte docencia de Farmacología en el Grado de Medicina y en la Facultad de Enfermería Fisioterapia y Podología. Participa activamente en el Máster Universitario de Investigación en Medicina Traslacional de la Facultad de Medicina de la UCM, en el Máster de Investigación Farmacológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y en el de Arritmología Cardíaca Clínica e Intervencionista de la Universidad CEU-San Pablo.

La Dra. Delpón ha dirigido 14 Tesis Doctorales de las que la mitad han sido merecedoras del Premio Extraordinario de la Facultad de Medicina de la UCM, y otras tienen mención europea. Los investigadores y doctores egresados de su laboratorio, de los cuales se siente muy orgullosa, son hoy en día profesores en distintas Universidades; Complutense de Madrid, País Vasco y A Coruña o trabajan en importantes industrias farmacéuticas o en la Agencia Española del Medicamento, lo que demuestra la relevante labor docente e investigadora de la recipiendaria. Todo ello sin olvidar su dedicación a la gestión académica ya que, en el periodo 1995-2006, desempeñó el cargo de Secretaria del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM, y entre 2010-2017 fue la representante de dicho Departamento en la Comisión de Investigación de dicha Facultad.

A lo largo de estos años, su actividad investigadora, en los campos de la farmacología cardiovascular, la electrofisiología cardíaca y la investigación traslacional en arritmias genéticamente determinadas,

ha sido financiada ininterrumpidamente por diversas agencias nacionales e internacionales. Así ha sido, y es, miembro del equipo de investigación e investigador principal de Proyectos de Investigación del Plan Nacional financiados por el Ministerio de Investigación (con distintas denominaciones a lo largo de los años), por la Comunidad de Madrid, y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares-CNIC. Ha participado también y/ o ha sido investigador principal de Proyectos financiados por Fundaciones cuales la Mutua Madrileña, La Sociedad Española de Cardiología o la Sociedad Española de Farmacología, sin olvidar la participación en más de 26 contratos de I +D con empresas privadas.

El elevadísimo número de publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales de su área, de máximo factor de impacto, la participación y presentación de comunicaciones científicas en Congresos Nacionales e Internacionales (incluyendo Congreso Europeo de Cardiología en el que en los últimos 10 años, sus comunicaciones fueron seleccionadas entre las 6 mejores de entre más de 5000 presentadas, en 4 ocasiones), las publicaciones de libros, capítulos de libros y monografías de farmacología, fisiología, o formación continuada para profesionales farmacéuticos dan testimonio de su prestigio científico. Pero si de algo se siente orgullosa es de haber sido invitada a escribir tres capítulos, en las dos últimas ediciones, de la obra: "Cardiac electrophysiology. From cell to bedside", editado por los profesores Zipes y Jalife, considerada la biblia de la Electrofisiología Cardíaca.

Esta importante labor científica ha sido reconocida, en España, por la ANECA con la concesión de los 5 tramos de investigación solicitados, además de ser galardonada con distinciones y premios cuales: Premio 50 aniversario de la Real Academia de Farmacia (1995), Premio al mejor investigador joven de la Sociedad Española de Farmacología (1996), Premio COFARES (1989) y Juan Abelló de la Real Academia Nacional de Farmacia (2006), Premio Almirall de la Sociedad Española de Farmacología al mejor proyecto de investigación (1995 y 2014), Premio UPJOHN de la Facultad de Medicina de la UCM (1990), Fundación de la Salud 2000 (1992) y Mapfre (1993). Ha recibido también el premio de la Asociación Española de Derecho Farmacéutico (ASEDEF), al profesional innovador en mate-

ria de medicamentos y ha sido galardonada con la Medalla del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, en el área de investigación (2003).

Es, desde 2006, académico correspondiente de La Real Academia Nacional de Farmacia.

Relevante es su vasta experiencia en Gestión de la Actividad Investigadora, tanto a nivel nacional como internacional. Ha sido Adjunta al Coordinador del área de Farmacología y Fisiología en la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva, ANEP, hoy AEI, entre los años 2005-2008. Adjunta de la Comisión Técnica del Área de Enfermedades Cardiovasculares del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III, entre 2009-2011 y Presidenta de dicha comisión en los años 2012-2013, año en el que, por motivos de salud, dimitió de su cargo, incorporándose de nuevo, tres años después, una vez superados los referidos motivos.

La Dra. Delpón ha sido invitada a formar parte de las Comisiones de Evaluación del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, el Swedish Research Council y la Netherlands Organisation for Scientific Research. Ha participado en la selección de investigadores en los Programas Ramón y Cajal y Juan de la Cierva en diversas ocasiones.

En la actualidad, su grupo de investigación está integrado en el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades cardiovasculares (CIBERCV), financiado por el Instituto de Salud Carlos III, y en el Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, desde su fundación, siendo la Dra. Delpón la responsable del grupo de Electrofisiología cardiaca celular.

Exigible es destacar, por su especial relevancia, que la Dra. Eva Delpón Mosquera es la Investigadora Principal del Consorcio ITACA (Investigación Traslacional en Arritmias Cardiacas Hereditarias) financiado por la Comunidad de Madrid, Consorcio en el que están integrados los Servicios de Electrofisiología y Arritmias de los Hospitales madrileños; Clínico de San Carlos, Ramón y Cajal, Gregorio Marañón; La Paz, 12 de Octubre, Puerta de Hierro y Getafe.

Todo ello fruto de un gran esfuerzo, trabajo y creatividad formuladas, “según arte”, con grandes dosis de paciencia, aunque como escribió la Dra. Universal Santa Teresa de Jesús, Patrona de esta Real Academia, “La paciencia todo lo alcanza”.

Su discurso de ingreso

La Dra. Delpón ha escogido, como han podido ver, para su Discurso de Ingreso en esta Real Academia un tema interesante y apasionante: “Historia farmacológica del trasplante de órganos”. Si les soy sincera a mí me sorprendió que no eligiera algún tema relacionado con la electrofisiología cardíaca, su área de especialización, pero como han podido comprobar al final del mismo, la elección del tema estaba justificada. El trasplante de órganos ha permitido y permite salvar muchas vidas de aquí la importancia de su éxito, y para ello la farmacología desempeña un papel primordial. Efectivamente, para el profano, el trasplante de un órgano podría resultar un acto quirúrgico en manos de un urólogo, un cirujano cardíaco o un oftalmólogo, por poner algunos ejemplos de los mencionados en el discurso. Y es cierto que, como ha descrito la Dra. Delpón, hasta que las bases de la cirugía no se desarrollaron sólidamente, la medicina no pudo soñar con abordar este largo anhelo de la humanidad: sustituir el órgano dañado. La recipiendaria describe cronológicamente los eventos que permitieron a los investigadores percatarse de que aunque las técnicas quirúrgicas mejoraban, la viabilidad de los injertos seguía siendo bajísima. Hicieron falta años de investigación para identificar los mecanismos responsables de la aparición del rechazo al injerto y otros tantos, para obtener fármacos capaces de minimizar su intensidad y la frecuencia de su aparición. La Dra. Delpón se centra en la descripción de los fármacos que posibilitan ese éxito dando la importancia, no sólo del valor médico, sino del científico y social de los fármacos necesarios para “arribar a buen puerto”. Yo suelo repetir, porque creo en ello, que nada ha contribuido tanto al bienestar social como los medicamentos.

El tema elegido, inteligentemente estructurado desde un rigor científico loable, y amplia y bien elegida bibliografía, y explicado con sencillez, nos describe las referencias a los trasplantes en la mitología y

en la historia antigua. La palabra trasplante no aparece hasta el Siglo XVIII, cuando el Dr. Hunter y otros colegas comenzaron rudimentarios experimentos en invertebrados y aves. La recipiendaria describe luego los sucesivos pasos que llevaron a superar el reto quirúrgico que suponía el trasplante de órganos hasta llegar a la era actual, poniendo el acento en la historia del trasplante renal. Describe extensamente la historia de los fármacos inmunosupresores que se fueron utilizando para evitar el rechazo. Desde el primero, la 6-mercaptopurina, hasta los más recientemente incorporados a la terapéutica, algunos anticuerpos monoclonales. Menciona también, las modernas líneas de investigación que ojalá en un futuro próximo cristalicen en nuevos fármacos que superen a los actuales.

El inicio de la moderna terapéutica inmunosupresora para prevenir el rechazo del injerto fue descrita por Starzl en 1963 quién fue el pionero en la utilización de la combinación de corticoides y azatioprina. Desde entonces, el desarrollo de la inmunosupresión ha sido en realidad un éxito en el que el progreso de la inmunología y la farmacología ha permitido ir sustituyendo fármacos no selectivos, y por tanto con múltiples reacciones adversas, por otros que ya no afectaban a la multiplicación de todas las células del organismo además de las del sistema inmunitario. El segundo hito destacable fue la incorporación de la ciclosporina A, en los años 80 del pasado siglo, superada más tarde en muchos aspectos, por el tacrolimus, ambos fármacos inhibidores de la calcineurina. La incorporación de los inhibidores de la proliferación y, en particular, de los antimetabolitos como el ácido micofenólico, ha llevado a la terapéutica antirrechazo a los niveles de éxito del momento actual. Así el ácido micofenólico ha permitido sustituir a la azatioprina y disminuir el riesgo de reacciones adversas, gracias a su alta selectividad para inhibir la expansión y proliferación clonal de los linfocitos T y B. Es de señalar, que los inhibidores de calcineurina, los de mTor, y los antimetabolitos son fármacos sintetizados por organismos vivos, fundamentalmente hongos. De nuevo se refuerza la idea de que la naturaleza todavía puede ser una fuente importante de fármacos con nuevos mecanismos que ampliarán las opciones terapéuticas. Los nuevos inmunosupresores ya son de carácter biológico, y algunos de ellos, como el belatecept permitirían, administrar la medicación inmunosupresora cada varias semanas en lugar de diariamente. Con todos

estos fármacos se han diseñado pautas y estrategias que permiten prevenir en gran medida el rechazo agudo. Sin embargo, el rechazo crónico sigue siendo un problema que los nuevos fármacos tendrán que solucionar.

Por último, en el discurso se tratan también las principales reacciones adversas producidas por el tratamiento inmunosupresor y que aparecen sea cual sea el fármaco utilizado: las infecciones y los tumores malignos. Es el precio que de momento hay que pagar por robar años a la muerte y conceder una segunda oportunidad a muchos pacientes.

En síntesis, concluye aseverando la importancia del trasplante renal como procedimiento para salvar vidas de los que lo necesitan, así como la inmunosupresión ideal que, teóricamente, previniere, o curase el rechazo del trasplante, reduciendo el riesgo de las múltiples complicaciones que pueden presentarse, con el objetivo final de inducción de tolerancia y eliminación de por vida de medicamentos inmunosupresores.

El resultado es un impecable y excelso trabajo de investigación que demuestra, una vez más, la valía científica y la, indiscutible, proyección nacional e internacional de esta gran mujer.

Epílogo

El análisis del extenso, e importantísimo, currículum de la Dra. Eva Delpón Mosquera, pone de manifiesto su vasto bagaje multicultural y científico, y el porqué del destacado puesto que ocupa en el universo de la Ciencia y la Investigación. Líder incuestionable en investigaciones especialmente farmacológicas y más en concreto sobre el estudio de los “canales iónicos” y los diversos aspectos de la electrofisiología del corazón lo, que representa un orgullo para cualquier docente e investigador y sobre todo para las mujeres.

España necesita personas investigadoras como usted, capaces de hacer y difundir la Ciencia, con capacidad para infundir en los demás, y sobre todo en su equipo, entusiasmo que motive la auto-

confianza, tan necesario en la búsqueda del conocimiento y la verdad.

No es extraño que se demande su presencia en foros nacionales, e internacionales, porque como dijo Baltasar Gracian: “Hay mucho que saber y es poco el vivir, y no se vive si no se sabe”

Sinceramente creo que la Dra. Delpón ha buscado en sus investigaciones el “saber como virtud” y ha disfrutado con los resultados de sus trabajos, sobre todo por su proyección en la sociedad, de la que somos deudores, contribuyendo con ello a salvaguardar el derecho constitucional de “protección a la salud”.

Finalizo dirigiéndome a la Dra. Eva Delpón:

En este gozoso acto, tomáis posesión de una plaza como Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España, en su Sección de Farmacia, integrándoos y enriqueciendo su comunidad humana, científica, e investigadora, cuyo objetivo es trabajar, de modo altruista, por el bien común, al servicio de una sociedad a la que nos debemos ¡Ese es el reto!

Gran distinción es para mí daros, en nombre de la Institución, la enhorabuena y bienvenida a esta nuestra, vuestra, casa, en la que os deseo larga vida y provechoso, fructífero, y enriquecedor trabajo.

He dicho