

Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante

Marcelo Llancaqueo V.

Unidad Salas e Intermedio Cardiología, Departamento Cardiovascular, HCUCh.

SUMMARY *The success of organ transplants and their consideration as a clearly established treatment in some indications is due to the development of immunosuppressant drugs. While it was not the first of the drugs to be employed, the introduction of cyclosporin in the 1980s in immunosuppressant treatment made possible an increase in the number of transplants and the success of this practice. From then onwards, immunosuppression has been based on the use of a combination of drugs, initially cyclosporin, corticoids and azathioprine. In recent years new drugs have been introduced that have opened up the possibilities of treatment. But many pending questions remain, due to the toxicity associated with their use and the possibility of interaction with other drugs, which complicates their use and can compromise the prognoses of these patients. Calcineurin inhibitors and mTOR are the drugs involved with greater frequency in interactions with other drugs, which makes it necessary to anticipate this possibility when the concomitant medication is changed.*

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órgano sólido se ha convertido en las últimas 2 décadas en el tratamiento de elección de la insuficiencia terminal de órganos como riñón, hígado, corazón, pulmón y páncreas, prolongando la supervivencia de los pacientes y mejorando su calidad de vida en pacientes seleccionados. Los avances experimentados en la técnica quirúrgica y de preservación de órganos, la presencia de mejores métodos diagnósticos y terapia de las infecciones intercurrentes, han permitido mejorar los resultados del trasplante de órgano sólido. Sin embargo, todo trasplante requiere de la utilización

de fármacos capaces de controlar la respuesta inmune desencadenada por la presencia de antígenos ajenos (del injerto) al propio organismo: esto es la llamada terapia inmunosupresora⁽¹⁻¹¹⁾.

El grupo de fármacos llamados inmunosupresores está constituido por medicamentos indicados tanto en la prevención como en la terapia del rechazo del órgano trasplantado, cuando éste se ha desencadenado. Los criterios empíricos que condujeron a la introducción en la terapéutica de los primeros inmunosupresores han dado paso a la búsqueda selectiva basada en el cada vez más completo conocimiento de los procesos biológicos implicados en

la inmunidad. Esto ha conducido a una mayor especificidad de los inmunosupresores, tanto en su objetivo biológico (los linfocitos T), como en su mecanismo de acción.

La mejoría de las técnicas quirúrgicas y de la terapia inmunosupresora ha conseguido tasas de supervivencia del 90% en el primer año tras el trasplante⁽¹⁻¹¹⁾. El rechazo agudo (RA) es por fortuna cada vez menos frecuente gracias a la introducción de nuevos y cada vez más potentes drogas, y pautas inmunosupresoras⁽¹⁻¹⁸⁾. Es así que desde la introducción de la ciclosporina en los años '80 (18), de tacrolimus y micofenolato mofetil en la década de los '90^(19,20), se observa una reducción importante de los episodios de RA, y más aún de aquellos córtico-resistentes y/o refractarios con disfunción severa del injerto. Cabe señalar que la pérdida del injerto en el trasplante cardiaco condiciona la muerte del receptor. Sin embargo, a pesar de lo indispensable de la inmunosupresión posterior al trasplante, los efectos adversos siguen siendo el factor limitante de la terapia con fármacos inmunosupresores. Una de las estrategias para disminuir los efectos adversos son los esquemas de combinación de fármacos inmunosupresores.

Los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores son por una parte los debidos a su mecanismo de acción, el disminuir la respuesta inmune, por lo que aún en la actualidad, las infecciones siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados^(18,19). La incidencia de complicaciones infecciosas oscila, según las distintas series, entre el 40% y 70% de los pacientes. La situación de inmunosupresión, hace que las infecciones sean más graves y complejas, tanto por microorganismos habituales como oportunistas, siendo fundamental mantenerse en estado de alerta para alcanzar un diagnóstico etiológico precoz y un tratamiento oportuno adecuado⁽⁵⁾. Sin embargo, hay otros efectos adversos que no dependen directamente del grado de inmuno-

supresión como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad ósea metabólica y dislipidemia. Por lo que al final el grado de inmunosupresión en cada paciente está dado por el adecuado equilibrio entre los riesgos de rechazo, infecciones y efectos adversos.

RESPUESTA INMUNITARIA

La respuesta inmunitaria depende del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, bien a través de las células presentadoras de antígeno (monocito, macrófagos, células dendríticas, células B) o directamente. Los linfocitos T se activan tras este reconocimiento antigénico, produciendo en primer lugar interleuquina 2 (IL-2). Macrófagos y monocitos fagocitan el antígeno, lo presentan para su reconocimiento por los linfocitos y liberan interleuquina (interleuquina-1), facilitando así la activación de las células T y su diferenciación a Tc y Th1, que liberan interferón γ (INF γ), factor de necrosis tumoral (TNF) entre otras. Estas citoquinas tienen capacidad citotóxica directa, estimulan a otras células (macrófagos, células NK, linfocitos T, citotóxicos) y facilitan la migración de leucocitos al foco inflamatorio. Las células B inducen la diferenciación a Th2 que libera citoquinas que estimulan a la propia célula B y la transforma en célula plasmática (IL-4, IL-5 e IL-6), productora de anticuerpos. Los anticuerpos pueden facilitar el *aclaramiento* de los antígenos por las células fagocíticas al unirse a ellos, o mediante la estimulación de la citotoxicidad mediada por anticuerpos, dependiente de las células NK (*natural killer*).

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

La mayoría de los fármacos inmunosupresores interfiere con los linfocitos T, células centrales en la regulación de la respuesta inmunitaria. En función de su mecanismo de acción, los medicamentos inmunosupresores pueden dividirse en los siguientes grupos:

1. Fármacos que interfieren la transmisión del estímulo al núcleo celular.
 - a) Corticoesteroides.
 - b) Fármacos que se fijan a las inmunofilinas:
 - Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)
 - Inhibidores de la mTOR (sirolimus, everolimus).
2. Fármacos que interfieren la división celular.
 - a) Azatioprina, ácido micofenólico.
3. Fármacos que interfieren la acción del antígeno en el receptor del linfocito T.
 - a) Acción sobre moléculas situadas en la membrana celular: anticuerpos.

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EN LA TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO AL NÚCLEO

Inhibidores de calcineurina, ciclosporina A y tacrolimus

Ciclosporina A es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolypocladium inflatum*. Tacrolimus es un macrólido, derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. El mecanismo de acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la producción de interleukinas, incluida la IL-2, cuyo papel es fundamental en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos (Tc). Estos fármacos bloquean la transcripción del gen que codifica la IL-2. Se unen con una gran afinidad a proteínas citoplasmáticas en los linfocitos T, las inmunofilinas. La ciclosporina se une a la enzima ciclofilina y el tacrolimus a la denominada FKBP, estructural y funcionalmente parecida a la ciclofilina. La única diferencia entre ambos fármacos es la potencia inmunosupresora, mayor en el caso de tacrolimus, entre 10 y 100 veces superior *in vitro* (20). El complejo fármaco-inmunofilina interactúa con un tercer componente, la calcineurina. Esta unión produce la inhibición de su actividad

fosfatasa y de algunos procesos calcio dependientes, e interfiere en la activación de las células T y en la producción de interleukinas. Ambos fármacos pueden administrarse por vía intravenosa o por vía oral. La biodisponibilidad oral es baja y variable, fundamentalmente porque son fármacos muy lipofílicos y sufren un efecto de primer paso intestinal mediado por enzimas del citocromo P450 y por la glicoproteína P. Los alimentos reducen la absorción de tacrolimus, por lo que se aconseja separar la ingesta al menos una hora de la administración del fármaco. En la actualidad se está desarrollando una formulación de liberación sostenida de tacrolimus (MR4), con el objetivo de mejorar el cumplimiento terapéutico. Circulan en la sangre unidos en un 60% a las células sanguíneas (principalmente, glóbulos rojos) y el 40% restante se encuentra en el plasma (más del 90% unido a lipoproteínas). La difusión a tejidos es elevada. El metabolismo se realiza principalmente por oxidación hepática a través del citocromo P450, isoenzima 3A4. Los metabolitos son eliminados principalmente por la bilis, algunos de ellos pueden tener cierta actividad inmunosupresora.

Debido a la gran variabilidad intra e interindividual de la farmacocinética de estos fármacos y a su estrecho margen terapéutico, es preciso monitorizar las concentraciones en sangre para ajustar la posología en forma periódica.

El mejor parámetro para monitorizar estos fármacos es el área bajo la curva (ABC) de concentraciones sanguíneas a lo largo del tiempo, puesto que representa a la exposición total al fármaco y se relaciona con la evolución de los pacientes, tanto en lo relativo a la prevención de los episodios de rechazo, como a la aparición de efectos adversos. Pero el cálculo del ABC es complicado y de un costo elevado, puesto que supone la extracción de varias muestras de sangre en diferentes tiempos durante un intervalo de administración. En el caso de tacrolimus se observó una buena correlación entre este parámetro de exposición total y

el valor de la concentración sanguínea mínima, pre-dosis (T0)⁽²¹⁾.

Aunque inicialmente también se ha monitorizado la ciclosporina con una muestra pre-dosis, se ha observado que monitorizar la concentración 2 horas (C2) tras la administración, reduce la toxicidad del fármaco y el riesgo de infradosificar a los pacientes⁽²²⁾. Esta concentración muestra mejor correlación con la actividad inhibitoria de la calcineurina que el valor predosis (C0)⁽²³⁾, ya que es en este momento cuando la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina es máxima⁽²⁴⁾. Pero esta estrategia de monitorización a las dos horas no siempre es adecuada. Tal como se estableció en el consenso internacional sobre monitorización de este fármaco en el año 2002, es necesario conocer el perfil de absorción en cada paciente, recomendándose que se mida el parámetro ABC0-4h (muestras a las 0, 1, 2, 3 y 4 horas tras la administración) en el postrasplante inmediato. Si el valor es bajo, deberán evaluarse las muestras adicionales a la C2 para definir si se trata realmente de pacientes que absorben poco o si el problema es que lo hacen más lentamente. En los pacientes que absorben este fármaco más lentamente, el valor de C2 no coincide con la concentración máxima, y por tanto, utilizarlo en la monitorización puede dar lugar a decisiones de modificación de dosis inadecuadas. En estos pacientes las modificaciones de dosis deben efectuarse en función del ABC6. En los que absorben poco, la muestra a las dos horas es útil para manejar el tratamiento con ciclosporina. El rango terapéutico depende del tipo de trasplante, del tiempo transcurrido y del tratamiento inmunosupresor concomitante. Los rangos recomendados se recogen en la Tabla 1. Numerosas reacciones adversas se asocian al tratamiento con este grupo de fármacos, aunque el mecanismo todavía no es bien conocido. Se ha especulado sobre la importancia de la ubicuidad de la inmunofilina y calcineurina en los diferentes tejidos, y las distintas funciones que esta última ejerce⁽²⁶⁾.

Ambos fármacos pueden dar lugar a efectos adversos graves, la mayoría dosis dependientes. Entre ellos y uno de los más importantes es la nefrotoxicidad, dependiente de la dosis, que puede limitar el uso de estos fármacos, y desde luego contraindica la asociación entre ambos. Afecta al 25-37% de los pacientes y puede cronificarse en el 15%, siendo algo más frecuente con ciclosporina, que con tacrolimus^(8,10,6,17,27,28). La toxicidad renal puede ser aguda o crónica. En la primera (aguda) hay una clara relación con la dosis y el nivel terapéutico. Se produce por vasoconstricción de la arteriola aferente y eferente con caída de la velocidad de filtración glomerular. Generalmente es funcional y reversible, responde a la reducción o supresión del fármaco y siempre debe sospecharse de la existencia de interacciones farmacológicas que pueden ser responsables de un aumento súbito de los niveles terapéuticos^(8,10,16,17,27,28). Habitualmente se observa en las fases tempranas, posterior al trasplante, donde la inestabilidad hemodinámica, la hipovolemia, hipoalbuminemia y la función renal pretrasplante juegan un papel importante como factores de riesgo.

La nefrotoxicidad crónica es un proceso patológico irreversible, caracterizado por un deterioro mantenido de la función renal de curso variable, ya que puede permanecer estable, fluctuante o progresivo^(8,10,16,17,27,28). La toxicidad se debe tanto a compromiso vascular como túbulo intersticial, en parte dependiente de la angiotensina II. Así, el bloqueo de esta última con enalapril o losartan protege contra los cambios histológicos^(27,28).

El manejo de nefrotoxicidad crónica está dado también por reducir las dosis de anticalcineurínicos, el uso de bloqueadores del calcio, utilizar esquemas alternativos, sustituyendo la azatioprina por micofenolato o adicionando everolimus – sirolimus, así como el manejo de la hipertensión arterial, hiperglicemia, hipomagnesemia e hiperuricemia.

Tabla 1. Rangos recomendados inmunosupresores.

CICLOSPORINA			
C2 (ng/ml)	0-6 meses	6-12 meses	>13 meses
Hígado	1000	800	600
Riñón			
1° mes	1700	-	-
2° mes	1500	-	-
3° - 4° mes	1200	-	-
5° - 6° mes	1000	-	-
800	800		
CO (ng/ml)	HPLC	FPIA	EMIT
INDUCCIÓN			
Riñón	150-225	250-375	125-200
Hígado	225-300	250-313(300-375*)	125-200*
Corazón	250-325	300-400	275-374
MANTENIMIENTO			
Riñón	100-150	100-250	75-150
Hígado	100-150(100-150*)	135-200(150-250*)	75-150*
Corazón	125-175	150-250	150-250
TACROLIMUS			
	1-4 semanas	1-12 meses	>12 meses
Trasplante hepático	15-20	8-12	5-10
	1 semana - 6 meses	6-12 meses	>12 meses
Trasplante renal	10-15	8-12	5-10
	Inicial	Mantenimiento	
Trasplante cardíaco	10-18	8-15	
ÁCIDO MICOFENÓLICO			
	CO	ABC (mgxh/l)	
Micofenolato de mefetilo	1-3,5	35-70 (30-60) según técnica de análisis	
Micofenolato sódico	No se ha establecido un rango terapéutico		

En la mitad o más de los pacientes puede aparecer hipertensión arterial. Si bien su patogenia no es del todo comprendida, se asocia generalmente retención hidro – salina, actividad simpática, disfunción endotelial, aumento endotelina y tromboxano, etc. La hipertensión pareciera ser más frecuente con el uso de ciclosporina. No son raros los síntomas neurológicos, sobre todo con tacrolimus, destacando por su frecuencia el temblor y las parestesias, pero pueden aparecer también cefalea, insomnio e incluso convulsiones. Otros efectos ad-

versos más infrecuentes, principalmente con uso de ciclosporina, como leucoencefalopatías, síndrome extrapiramidal, polineuropatía, síndrome cerebeloso, alteraciones visuales y encefalopatía⁽²⁹⁾.

Estos fármacos disminuyen la secreción de insulina, por lo que aumentan la glicemia, dando lugar al desarrollo de diabetes mellitus, la cual es más frecuente con tacrolimus⁽³⁰⁾. También pueden alterar el metabolismo de los lípidos, produciendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, más

frecuente con ciclosporina. En muchos casos la administración de inhibidores de la calcineurina provoca hiperpotasemia e hipomagnesemia.

Se han descrito alteraciones gastrointestinales como diarrea y elevación de las enzimas hepáticas. Con ciclosporina se ha descrito el desarrollo de hipertricosis, efecto adverso no grave, pero con gran repercusión en los pacientes, por lo cual es preferible el uso de tacrolimus en mujeres. La hiperplasia gingival se presenta entre el 30% al 50% de los pacientes, de patogenia no del todo comprendida y probablemente multifactorial, que responde a la terapia periodontal y reducir o suspender la ciclosporina y que ocasionalmente requiere terapia quirúrgica⁽³¹⁾.

Además, la supresión de la respuesta inmune provoca un aumento de la incidencia de infecciones y de neoplasias, principalmente linfomas de células B (en relación con la infección por virus de Epstein Barr, y que revierten total o parcialmente al disminuir o interrumpir el tratamiento⁽⁵⁾ y tumores cutáneos (carcinomas y sarcoma de Kaposi)^(32,33).

Por inducción o inhibición de las enzimas hepáticas (P450) se producen importantes interacciones farmacocinéticas que modifican el aclaramiento de estos fármacos. Suponen fluctuaciones de las concentraciones que pueden llevar a valores subterapéuticos cuando se administran con fármacos capaces de inducir a las enzimas hepáticas, o a valores tóxicos, cuando la medicación concomitante es capaz de inhibirlas. Cualquiera de las dos situaciones puede poner en peligro la vida del paciente o la del injerto, por tanto, cualquier modificación de la medicación en pacientes trasplantados obliga a una reflexión sobre la posibilidad de nuevas interacciones o de suprimir las que existían. La pérdida del injerto es un riesgo con fármacos inductores del metabolismo, como son la rifampicina y muchos antiepilépticos. Un incremento de

toxicidad, sobre todo neurológica y renal, es un hecho frecuente cuando usamos fármacos inhibidores del metabolismo como algunos macrólidos, antagonistas del calcio, antifúngicos azoles y inhibidores de la proteasa entre otros. La Tabla 2 muestra los principales fármacos implicados en interacciones con los inhibidores de la calcineurina. La toxicidad renal se potencia al asociar otros fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B, trimetoprim, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina). Ciclosporina A puede incrementar la toxicidad muscular de la lovastatina y colchicina.

Tabla 2. Interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la calcineurina.

<p>Aumentan la concentración de los inhibidores de la calcineurina (toxicidad):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azoles: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol • Eritromicina, josamicina, claritromicina, telitrocimina. • Cloranfenicol, metronidazol, estreptograminas • Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamilo • Metilprednisolona (altas dosis) • Cimetidina, omeprazol • Inhibidores de la proteasa • Antidepresivos: nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina • Hormonas: progestágenos, estrógenos • Lidocaína, quinidina
<p>Reducen la concentración de los inhibidores de la calcineurina (riesgo de rechazo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína - fenobarbital • Rifamicinas: rifampicina, rifabutina • Carbamazepina • Hierba de San Juan

Inhibidores de la mTOR: sirolimus y everolimus

Sirolimus o rapamicina fue el primer componente de este grupo terapéutico. Everolimus es un derivado semisintético de rapamicina. Son macrólidos de estructura similar a tacrolimus; sin embargo, su mecanismo de acción es diferente. Actúan al unirse a la misma inmunofilina que tacrolimus, la FKBP12, pero no interaccionan con

la calcineurina, sino con una proteína nuclear mTOR, encargada de regular el ciclo celular. Interfieren en fases tardías de la estimulación linfocitaria, impidiendo el paso de la fase celular G1 a la fase S. De esta forma bloquean la proliferación de linfocitos T y la síntesis de anticuerpos⁽³⁴⁾ así como la proliferación de células no hematopoyéticas (músculo liso vascular)⁽³⁵⁾. Son fármacos muy lipofílicos por lo que presentan una biodisponibilidad reducida. Además sufren un primer paso intestinal y hepático importante. Se unen mayoritariamente a células sanguíneas, de manera que sólo un 8% circula en plasma unido a lipoproteínas o como fármaco libre.

La eliminación depende del citocromo P450, fundamentalmente de la isoenzima CYP3A4 de la que son sustrato, pudiendo verse implicados en diferentes interacciones con fármacos inhibidores o inductores de esta isoenzima, al igual que los inhibidores de la calcineurina (Tabla 2), y con las mismas repercusiones clínicas. La ciclosporina inhibe el metabolismo de sirolimus y everolimus y da lugar a un incremento de las concentraciones de los inhibidores de la mTOR10. La larga vida media de eliminación de estos fármacos permite una única administración diaria, en el caso de sirolimus incluso se ha postulado la necesidad de administrar una dosis de choque. La monitorización permite ajustar la dosis y se realiza mediante la determinación de la concentración predosis en sangre total. El rango terapéutico de sirolimus se sitúa en 4-12 ng/mL, si se administra de forma concomitante con ciclosporina, 12- 20 ng/mL si se utiliza en monoterapia⁽³⁷⁾. Es necesario mantener las concentraciones de everolimus predosis por encima de 3 ng/ml, puesto que se asocian con una menor incidencia de episodios de rechazo agudo⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Se ha propuesto como límite superior aconsejable 8 ng/ml, aunque no se han investigado cifras superiores^(35,41). Las diferencias en el mecanismo de acción explican los perfiles de toxicidad tan distintos respecto a los inhibidores de la calcineurina, con los que comparten otras característi-

cas, como las farmacocinéticas. Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con estos fármacos, por encima del 35% de los pacientes, son hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia)⁽³⁵⁾. Con sirolimus los trastornos de los lípidos responden a la terapia habitual con estatinas y fibratos, pero existe significativa interacción farmacológica secundaria puesto que tienen un metabolismo competitivo vía citocromo 3^a, potenciando la toxicidad muscular y hepática de los hipolipemiantes. Algunos autores refieren que las alteraciones metabólicas pueden contrarrestar el efecto beneficioso sobre la reducción de la placa fibrosa ateromatosa que producen los inhibidores de la mTOR16. Pueden producir alteraciones gastrointestinales, en forma de diarrea, y con menor frecuencia hepatotoxicidad, nefrototoxicidad, proteinuria, pancreatitis o reacciones psicóticas. Son efectos dosis dependientes, observados sobre todo con las dosis más altas.

Por otro lado se ha atribuido un efecto anti-atrogénico a los inhibidores de la mTOR, que se debería a las propiedades anti proliferativas sobre en músculo liso vascular, pudiendo tener un papel en disminuir la enfermedad vascular del injerto, es decir, del rechazo crónico. De hecho, recientemente ha sido publicado que everolimus disminuyó la incidencia y severidad de la enfermedad vascular del injerto en trasplante cardíaco, cuando fue comparado con azatioprina^(42,43). Estas mismas propiedades antiproliferativas han sido invocadas como la causa de la mayor frecuencia de retraso de la cicatrización, infecciones de la herida operatoria, así como colecciones en relación a las líneas de sutura con sirolimus, por lo cual se aconseja no usarla como terapia inmunosupresora de inicio en trasplante pulmonar⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Corticosteroides

Su actividad inmunosupresora es el resultado de la alteración de la función de los macrófagos

y linfocitos sobre la capacidad quimiotáctica, el procesamiento y la presentación del antígeno, la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citoquinas que activan a los linfocitos. Interfiere así con la capacidad del linfocito (Th) activado para producir IL-2 y, por tanto, impide la propagación de la respuesta inmunológica. Sin embargo, aunque la IL-1 participa en la activación de los linfocitos B, los corticoides tienen poco efecto sobre la producción de anticuerpos. Estos fármacos tienen gran cantidad de efectos sobre el metabolismo de los diferentes componentes del organismo, lo que hace que puedan ocasionar gran cantidad de reacciones adversas, como intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes, atrofia muscular, osteoporosis, retraso y alteración del desarrollo o retención hidrosalina e hipertensión arterial⁽⁶⁰⁾. Además, pueden producir un síndrome de Cushing si las dosis administradas son elevadas durante mucho tiempo. La tendencia actual es la reducción de la dosis, hasta llegar incluso a la suspensión, lo cual es posible gracias a la asociación de otros fármacos inmunosupresores. En el caso de los niños, se tiende a prescindir de este grupo de fármacos para evitar alteraciones en el desarrollo. Entre los diferentes glucocorticoides suelen utilizarse dosis bajas, mejor toleradas, de prednisona o prednisolona como prevención de los episodios de rechazo. En el tratamiento del rechazo agudo en el trasplante de órganos, el fármaco más utilizado es la metilprednisolona, por vía intravenosa y a dosis elevadas.

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN CON LA DIVISIÓN CELULAR

Azatioprina

Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, perteneciente al grupo de los análogos de las purinas. Inhibe la síntesis celular y la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados por la IL-2, porque inhibe el primer escalón de la síntesis de las purinas. Impide la incorporación de un grupo

amino al fosforibosil-pirofosfato, y lo hace de forma no selectiva sobre todas las células en replicación, de lo que se derivan sus principales efectos adversos. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral y su *aclaramiento* se produce por metabolismo hepático y posterior eliminación renal de los metabolitos. El alopurinol inhibe el metabolismo de la azatioprina, lo que exige una disminución de la dosis de este último fármaco en un 25% cuando se administran ambos de forma concomitante. Afectan fundamentalmente a la médula ósea, produciendo mielotoxicidad que se manifiesta principalmente como leucopenia, que es dosis dependiente y por tanto, reversible. De hecho se usa el recuento de blancos como método de monitorización de la dosis terapéutica, dado que no se utiliza la medición en sangre. Azatioprina se asocia también con el desarrollo de hepatitis y de fenómenos urticariformes. La toxicidad medular limita la utilización de este fármaco.

Ácido micofenólico

Es un inhibidor de la inosín-monofosfato (IMP) deshidrogenasa, que altera el metabolismo de las purinas, y secundariamente la síntesis de ADN en los linfocitos. Es una inhibición potente, no competitiva y reversible de la IMP deshidrogenasa, que provoca una disminución de GMP y un aumento secundario de AMP y, por tanto, la inhibición de la síntesis de ADN, en especial de la dependiente de la síntesis de novo de las purinas. Los linfocitos B y T dependen de una manera decisiva para su proliferación de esta síntesis, por esto la acción se ejerce fundamentalmente sobre estas células. Otras células pueden utilizar otras vías de síntesis, por lo que no se ven tan afectadas. Como consecuencia de este mecanismo de acción, este fármaco produce inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B una vez activados, sin alteración de IL-2, e inhibición de la proliferación del músculo liso, importante en el rechazo crónico de algunos órganos. A través de estos efectos se controla el rechazo mediado por células

y la formación de anticuerpos, por lo que previene el rechazo agudo y crónico^(19,44). Para aumentar su biodisponibilidad este fármaco se administra en dos formas galénicas diferentes, como éster, micofenolato de mofetilo (MMF), o como sal sódica (MPS). Ambos preparados liberan en el organismo ácido micofenólico, el principio activo que sufre un efecto de primer paso a nivel hepático. Se metaboliza a un derivado glucuronizado, su metabolito principal, que es inactivo. Éste es parcialmente excretado por la bilis, desconjugado por la flora bacteriana intestinal y reabsorbido nuevamente en forma de ácido micofenólico (circulación enterohepática). La eliminación se produce fundamentalmente por vía renal en forma de su derivado glucurónido^(19,44).

Las diferencias galénicas de ambos preparados condicionan que el peso molecular del compuesto final sea diferente, de forma que se ha considerado que 1 gramo de micofenolato de mofetilo es equivalente en principio activo a 720 mg de micofenolato sódico. Las diferencias entre ambas formulaciones se concretan en sus características farmacocinéticas, ya que al pretendido retraso en la absorción como consecuencia de la cubierta gastro-resistente de la sal sódica, se añaden, según se comenta en las fichas técnicas, diferencias en la biodisponibilidad de MPA: 94% tras MMF y 72% tras MPS. Como consecuencia de estas diferencias en biodisponibilidad total y en velocidad de absorción, las concentraciones máximas y el tiempo en el que éstas se alcanzan, son diferentes con ambas formulaciones⁽⁴⁶⁾. Si bien la monitorización no es una práctica de rutina en los pacientes que reciben tratamiento con ácido micofenólico, a pesar de que diferentes autores lo recomiendan para mejorar el manejo de este fármaco en función de la correlación observada entre las concentraciones plasmáticas predosis o el ABC y la eficacia y toxicidad⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Aparentemente es un fármaco bien tolerado; sin embargo, la tasa de retiro por efectos adversos está entre el 10% al 15%, pero puede llegar al 30% durante el

primer año. Entre los efectos adversos gastrointestinales están las náuseas, vómitos, dolor abdominal, gastritis, meteorismo, anorexia y diarrea, en relación con la dosis administrada. Ocasionalmente se ha descrito leucopenia, anemia y pancitopenia. El desarrollo de la formulación sódica se realizó con el objetivo de retrasar la absorción de ácido micofenólico de forma que se produzca la liberación/ absorción en el intestino y no en el estómago⁽⁴⁹⁾, para de este modo intentar reducir la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales. Pero los resultados obtenidos hasta ahora indican que la tolerancia de ambas formulaciones es similar⁽⁵⁰⁾.

Otros inmunosupresores que interfieren con la división celular

Aunque en la actualidad su uso ha quedado muy limitado, en los comienzos de la terapia inmunosupresora se utilizaron fármacos como metotrexato, ciclofosfamida, etc. Todos ellos son citostáticos, con una actividad inmunosupresora no selectiva y por esta causa asociada a una toxicidad general muy importante. Se utilizan dosis menores que en el tratamiento de algunas neoplasias, y están indicados sobre todo en la preparación del trasplante de médula ósea (ciclofosfamida) y en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (metotrexato) o cuando no se toleran otros inmunosupresores.

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN LA ACCIÓN DEL ANTÍGENO EN EL RECEPTOR DEL LINFOCITO T

Anticuerpos monoclonales: anticuerpos antiCD25

La molécula CD25 forma parte del receptor de la IL-2 en la pared de los linfocitos. Este receptor se expresa como respuesta a la propia IL-2, una vez que se ha desencadenado la respuesta inmune, encargándose de la expansión clonal de linfocitos T activados. Se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales humanizados, daclizumab y basiliximab⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾. Actúan al unirse a la subunidad CD25,

bloqueando la unión de la IL-2 a su receptor y, por tanto, deteniendo la respuesta proliferativa de los linfocitos. Ambos anticuerpos son monoclonales y específicos de una molécula que se expresa únicamente cuando el linfocito está activado; por tanto, no actúa sobre las células en reposo. Son anticuerpos humanizados, por lo que su inmunogenicidad es mínima. En general, son fármacos bien tolerados, que se utilizan en asociación con otros inmunosupresores⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾. Las pautas posológicas son diferentes; son necesarias un total de 5 dosis en 8 semanas de daclizumab, frente a dos dosis separadas de 4 días de basiliximab⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

Anticuerpos anti-CD3 (muromonab)

Son anticuerpos monoclonales de origen animal frente a la glicoproteína CD3, molécula de la superficie de los linfocitos humanos asociada al complejo específico de las células T, capaz de reconocer el antígeno. La unión del anticuerpo y la glicoproteína CD3 impide la unión del antígeno a su complejo específico. El resultado es una disminución inicial importante del número de células T circulantes en sangre que, cuando reaparecen, carecen de esta glicoproteína CD3 y del complejo específico, y por tanto, son incapaces de reconocer antígenos y generar la respuesta inmune. Como con otros anticuerpos de origen animal, se ha descrito la aparición de anticuerpos contra este fármaco tras 18-22 días de tratamiento, lo cual impediría su utilización durante períodos largos de tiempo, o en diferentes tandas de tratamiento. El muromonab fue el primer fármaco de este grupo. Este fármaco puede provocar efectos adversos de carácter agudo como: fiebre, escalofríos, disnea, dolor torácico, vómitos y náuseas, diarrea y temblores, cuya incidencia es elevada. Tras las primeras dosis de tratamiento se han descrito casos graves, aunque poco frecuentes, de edema agudo de pulmón y un cuadro de meningitis aséptica cuya evolución es benigna, en general. Para disminuir la aparición de todos estos fenómenos se recomendaba su administración en *bolus* y con filtro, y la aso-

ciación de un corticosteroide, un antihistamínico y paracetamol antes de su administración. A pesar de ello, el muromonab (OTK3) fue retirado del mercado español debido a la importancia de estas reacciones adversas. Además su potente actividad inmunosupresora, al menos en teoría, hacía necesario valorar el aumento del riesgo de infecciones y neoplasias^(32,33,55-59).

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

En la actualidad es difícil hablar del tratamiento inmunosupresión estándar en el trasplante de órganos, puesto que no sólo aparecen nuevos fármacos, sino que también se añaden nuevas estrategias de tratamiento y de monitorización. Clásicamente la pauta habitual era la administración de ciclosporina, azatioprina y corticoides, asociación de fármacos con diferentes mecanismo de acción para potenciar el efecto y reducir la toxicidad individual de cada fármaco.

Tras la comercialización, tacrolimus sustituyó en muchos casos a ciclosporina, sobre la base de una monitorización más ajustada con la evolución clínica, y en una época en la que también se produjo una modificación sustancial en la formulación farmacéutica de ciclosporina. En muchas ocasiones incluso la razón era que no producía los desórdenes estéticos del primer inhibidor de la calcineurina. Hoy parece bastante consolidado que la monitorización de ciclosporina debe fundamentarse en la concentración sanguínea observada a las dos horas, siempre que previamente se compruebe que se trata de pacientes que no absorben lentamente este fármaco. Azatioprina fue sustituido mayoritariamente por ácido micofenólico, no asociado a la mielosupresión que obligaba a reducciones de dosis incómodas. Los nuevos fármacos como everolimus o sirolimus pueden sustituir a los inhibidores de la calcineurina y los anticuerpos se utilizan en la inducción, durante el trasplante, sobre

todo en los pacientes que no pueden recibir una terapia completa por presentar algunos problemas, fundamentalmente insuficiencia renal. Y existe una tendencia clara a la retirada de los corticosteroides en pacientes seleccionados, hasta desde el inicio del trasplante, y también al tratamiento en monoterapia con otros fármacos como los inhibidores de la calcineurina, de la mTOR e incluso con ácido micofenólico. Estas estrategias van dirigidas a reducir los problemas de tolerancia, puesto que el tratamiento inmunosupresor sigue teniendo problemas importantes, requiere la monitorización

de un número importante de fármacos en sangre para ajustar la posología y obliga a un conocimiento profundo de las posibilidades de interacciones, que pueden tener consecuencias serias en estos pacientes.

En cualquier caso, la terapéutica inmunosupresora está en continuo movimiento. Hay otros fármacos en investigación (FTY720, anticuerpos humanizados) y sobre todo, la aspiración de una prometedora tolerancia, que anima a seguir avanzando en este campo⁽⁵⁵⁾.

REFERENCIAS

1. Wood KE, Becker BN, Mc Cartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of potential organ donor. *N Engl J Med* 2004;351:2730-9.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
3. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckff-Rubin N, Cosimi B. Strategies to improve long-term outcome after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
4. Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994;331:365-76.
5. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601-14.
6. Morris PJ. Transplantation – a medical miracle of the 20th Century. *N Engl J Med* 2004;351-2678-80.
7. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:404-10.
8. Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2288-90.
9. Hosenpud JD. Immunosuppression in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2749-50.
10. Paul LC. Overview of side effects of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 2001;33:2089-91.
11. Steinbrook R. Organ donation after cardiac death. *N Engl J Med* 2007;357:209-13.
12. Garriti ER, Mehra MR. An update on clinical outcomes in heart and lung transplantation. *Transplantation* 2004;77(9 Suppl):S68-74.
13. Massad MG. Current trends in heart transplantation. *Cardiology* 2004;101:79-92.
14. Alsina J, Grinyo JM. New immunosuppressive agent: expectations and controversies. *Transplantation* 2003;75:741-2.
15. Baran DA, Galin ID. One size fits all immunosuppression in cardiac transplantation. *Ann Transplant.* 2003;8:7-9.
16. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review

- of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) 1 in organ transplantation. *Drugs*. 2001;61:1957-2016.
17. Crespo-Leiro MG. Tacrolimus in heart transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1981-3.
 18. Bored JF, Kis ZL. The discovery and development of cyclosporine. *Transplant Proc* 1991;2:1867-74.
 19. The tricontinental mycophenolate mofetil renal transplantation study group. *Transplantation* 1996;61:1029-37.
 20. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Farned D. Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746-94.
 21. Jorgenson K, Povlsen J, Madsen S, Madsen M, Hansen H, Pedersen A et al. C₂ (2-h) levels are not superior to trough levels as estimates of the area under the curve in tacrolimus-treated renal-transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1487-90.
 22. Morton JM, Aboyoum CL, Malouf MA, Plint ML, Glanville AR. Enhanced clinical utility of de novo cyclosporine C₂ monitoring after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1035-9.
 23. Brunet M, Millan O, Jimenez O, Campistol JM, Vidal E, Rojo I et al. New concepts in cyclosporine pharmacokinetic and dynamic monitoring: the impact of concomitant immunosuppression on target C₂ concentrations. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):437S-441S.
 24. Pollard SG. Pharmacologic monitoring and outcomes of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):404S-407S.
 25. Levy G, Therivet E, Lake J, Uchida K, Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (CONCERT) Group. Patient management by neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002;73(9 Suppl):S12-S18.
 26. Noble S, Markham A. Cyclosporin: a review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995;50:924-41.
 27. Bennett WM. Clinical algorithms for cyclosporine management based on pathophysiologic construct of nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1994;26:2583-4.
 28. Burdmann EA, Andeh T, Nast CC. Prevention of experimental cyclosporine induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. *Kid Int* 1995;269:F491-9.
 29. Gijtenbeek JMM, Van Den Bent M J, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999;246:339-46.
 30. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA. Post transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25:583-92.
 31. Ciavarella D, Guiglia D, Campisi G, Di Cosola M, Di Liberto C, Sabatucci A et al. Gingival overgrowth by cyclosporine A update in renal transplants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E19-25.
 32. Hunt SA. Malignancy in organ transplantation: Heart. *Transplant Proc* 2002;34:1874-6.
 33. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1861-91.
 34. Vilella-Bach M, Nuzzi P, Fang Y, Chen J. The FKBP12-rapamycin-binding domain is required for FKBP12-rapamycin-associated protein kinase activity and G1 progression. *J Biol Chem* 1999;274:4266-72.
 35. Chapman TM, Perry CM. Everolimus. *Drugs* 2004;64:861-72.
 36. Kovarik JM, Kalbag J, Figueiredo J, Rouilly M, Frazier OL, Rordorf C. Differential influence of two cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic interaction. *J Clin Pharmacol* 2002;42:95-9.

37. Stenton SB, Partovi N, Ensom MH. Sirolimus: he evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:769-86.
38. Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2005;27:666-76.
39. Starling RC, Hare JM, Hauptman P, McCurry KR, Mayer HW, Kovarik JM et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in heart transplant recipients based on exposureeffect modeling. *Am J Transplant* 2004;4:2126-31.
40. Kovarik JM, Kaplan B, Tudesco O, Silva H, Kahan BD, Dantal J et al. Phrmacokinetics of an everolimus-cyclosporine immuno-suppressive regimen over the first 6 months after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;4:606-13.
41. Kovarik JM, Tedesco H, Pascual J, Civati G, Bizot MN, Geisler J et al. Everolimus therapeutic concentration range defined from a prospective trial with reduced-exposure cyclosporine in de novo kidney transplantation. *Ther Drug Monit* 2004;26:499-505.
42. Eisen HJ, Tuczuz EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
43. Mehra MR, Uber PA. TOR inhibitors and cardiac allograft vasculopathy: is inhibition of intimal thickening an adequate surrogate of benefit? *J Heart Lung Transplant* 2003;22:501-4.
44. Mahalati K, Kaham BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:573-85.
45. Fulton B, Markhan A. Mycophenolate mofetil: a review of its pharmacodynamic B. *Sádaba* 218. *An Sist Sanit Navar* 2006 Vol. 29, Suplemento 2.
46. Arns W, Breuer S, Chouhury S, Taccard G, Lee J, Binder V et al. Enteric-coated mycophenolate sodium delivers bioequivalent MPA exposure compared with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. Online publication date: 2-Dec- 2004.
47. Kuriata-Kordek M, Boratynska M, Klinger M, Wozniak M, Urbaniak J, Szyber P et al. The efficacy of mycophenolate mofetil treatment in the prevention of acute renal rejection is related to plasma level of mycophenolic acid. *Transplant Proc* 2002;34:2985-7.
48. Van Besouw NM, Van der Mast BJ, Smak G, Grego PJ, Hesse CJ, Ijzermans JN et al. Effect of mycophenolate mofetil on erythropoiesis in stable renal transplant patients is correlated with mycophenolic acid trough levels. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2710-3.
49. Sollinger H. Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):517S-520S.
50. Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, Ribes D, Cointault O, Lavayssiere L et al. Questionnaire - based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2231-6.
51. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998;338:161-5.
52. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 1999;67:110-5.
53. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulliou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997;350:1193-8. [Erratum, *Lancet* 1997;350:1484.]

54. 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;67:276-84.
55. Pacual J, Ortuño J. Nuevos tratamientos inmunosupresores de inducción en el trasplante renal. *Med Clin* 2001;117:147-55.
56. 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;313:337-42
57. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP Jr, Thistlethwaite JR Jr, Shield CF 3rd, Monaco A et al. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 1993;55:44-50.
58. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-8.
59. Norman DJ, Vincenti F, De Mattos AM, Barry JM, Levitt DJ, Wedel NI et al. Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation* 2000;70:1707-12.
60. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:751-4.
61. Paul LC. Overview of side effects of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.* 2001;33:2089-91.

CORRESPONDENCIA



Dr. Marcelo Llancaqueo Valeri
Unidad Coronaria, Departamento Cardiovascular
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumontt 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8363
E-mail: mllancaqueo@redclinicauchile.cl