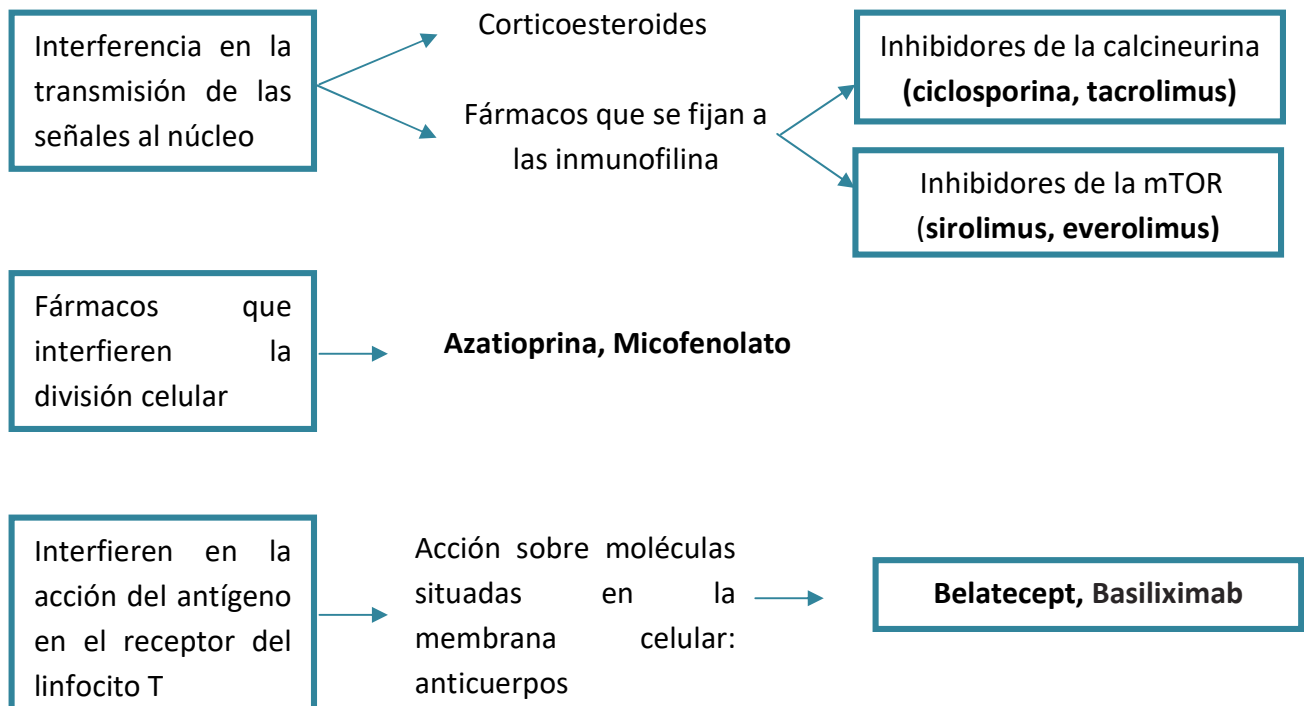




## MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

El éxito del trasplante de órganos, y su consideración como un tratamiento claramente establecido en algunas indicaciones, se debe en parte al desarrollo de **medicamentos inmunosupresores**. Aunque no fue el primero de los fármacos utilizados, la introducción de la ciclosporina en los años 80 en el tratamiento inmunosupresor permitió el incremento del número de trasplantes y el éxito de esta práctica.

La respuesta inmunitaria (rechazo del órgano) depende del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, a través de las células presentadoras de antígeno o directamente. Los linfocitos T se activan tras este reconocimiento antigénico, produciendo en primer lugar interleuquina 2 (IL-2). De este modo, **una de las dianas de los inmunosupresores resultan los linfocitos T**. En función de su mecanismo de acción, los medicamentos inmunosupresores pueden dividirse en los siguientes grupos:



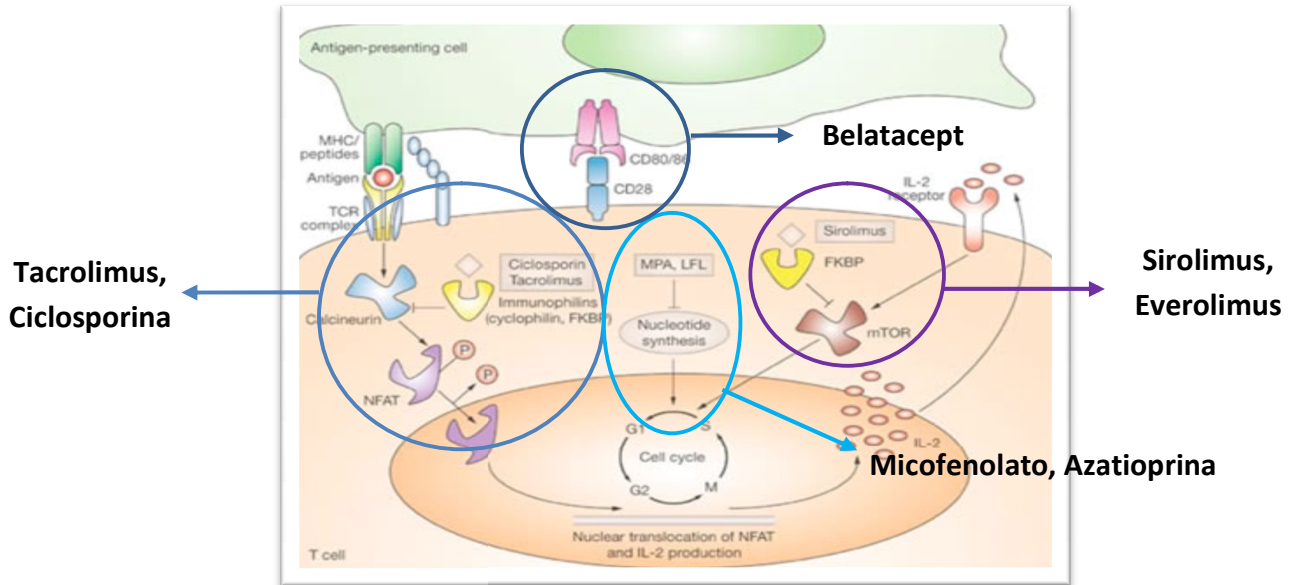
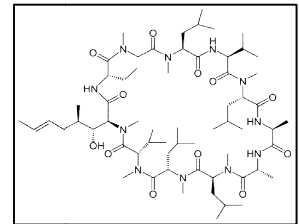


Fig. 1: mecanismos de acción de los inmunosupresores

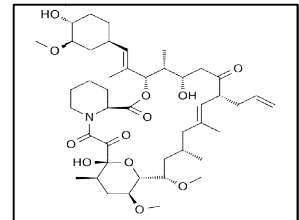
## FÁRMACOS QUE INTERFIEREN EN LA TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO AL NÚCLEO

### Inhibidores de calcineurina: Ciclosporina A y Tacrolimus

La Ciclosporina A es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolypocladium inflatum*. Asimismo, el Tacrolimus es un macrólido, derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. El mecanismo de acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la producción de linfoquinas, incluida la IL-2, cuyo papel es fundamental en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos (Tc). **La única diferencia entre ambos fármacos es la potencia inmunosupresora, mayor en el caso de tacrolimus, entre 10 y 100 veces superior *in vitro***<sup>2</sup>. 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. El rango terapéutico depende del tipo de trasplante, del tiempo transcurrido y del tratamiento inmunosupresor concomitante.



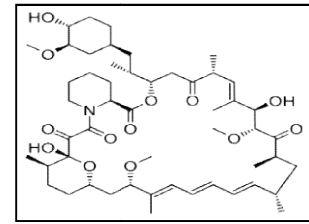
Ciclosporina



Tacrolimus

## Inhibidores de la mTOR: Sirolimus y Everolimus

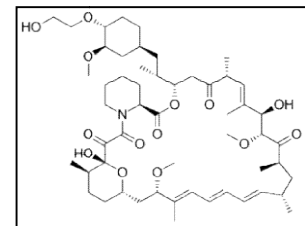
Sirolimus o rapamicina fue el primer componente de este grupo terapéutico, everolimus es un derivado semisintético de rapamicina. Son macrólidos de estructura similar a tacrolimus, sin embargo, su mecanismo de acción es diferente. Actúan al unirse a la misma inmunofilina que tacrolimus, la FKBP12, pero no interaccionan con la calcineurina, con una proteína nuclear mTOR (fig. 1), encargada de regular el



Sirolimus

sino

ciclo celular<sup>1</sup>. Interfieren en fases tardías de la estimulación linfocitaria. 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 características, como las farmacocinéticas (tabla 1). Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con estos fármacos, por encima del 35% de los pacientes, son hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y mielosupresión.



Everolimus

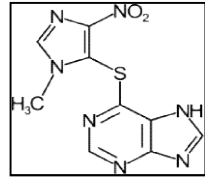
## Corticosteroides

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, y la síntesis y liberación de IL-1 y de otras citoquinas que activan a los linfocitos. 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 (tabla 1).

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 medicamento más utilizado es la metilprednisolona, por vía intravenosa y a dosis elevadas.

## FÁRMACOS QUE INTERFIEREN CON LA DIVISIÓN CELULAR

## Azatioprina

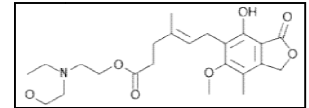


Azatioprina

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. Afectan fundamentalmente a la médula ósea, produciendo mielotoxicidad que se manifiesta principalmente como leucopenia, que es dosis dependiente y por tanto, reversible.

## Acido 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, 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, mientras que otras células pueden utilizar otras vías de síntesis, por lo que no se ven tan afectadas.

Ac. micofenólico

Para aumentar su biodisponibilidad este medicamento 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. 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.

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

### 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. 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. Son específicos de una molécula que se expresa únicamente cuando el linfocito está activado, por tanto no actúa sobre las células en reposo. **Belatacept** bloquea la señal de coestimulación uniéndose a los antígenos CD80 y CD86 de las células presentadoras, promoviendo así anergia y apoptosis de células T. Su eficacia es similar a la de la ciclosporina A, pero con un perfil de toxicidad más favorable.

	Farmacocinética	Dosaje	Efectos Adversos	Interacciones	
				Concentración plasmática aumentada por:	Concentración plasmática disminuida por:
<b>Ciclosporina</b> (t <sub>1/2</sub> : 8-27hs)	-baja biodisponibilidad por vía oral.  - muy lipofílicos, acumulación en tejidos grasos  - metabolismo hepático, gran efecto de primer paso	Variables, depende el tipo y tiempo de trasplante	-nefrotoxicidad (puede cronificarse) -neurotoxicidad -alteración del metabolismo (diabetes, hipercolesterolemia hipertrigliceridemia)	- Azoles y macrólidos. -Cloranfenicol - Metronidazol -Antagonistas del calcio (altas dosis) -Cimetidina, omeprazol -Inhibidores de la proteasa -Antidepresivos -Hormonas  <b>Ciclosporina aumenta la concentración de Sirolimus y everolimus por inhibición del metabolismo</b>	-Fenitoina -Fenobarbital -Carbamacepina -Rifamicinas: rifampicina, rifabutina -Alimentos (disminuyen la absorción)
<b>Tacrolimus</b> (t <sub>1/2</sub> : 12-20hs)			-4-12 ng/mL (c/ ciclosporina) - 12-20 ng/mL en monoterapia		
<b>Sirolimus</b> (t <sub>1/2</sub> : 62 hs)		- 3-8 ng/mL	<b>Dosis dependientes observados con las dosis más altas.</b>		
<b>Everolimus</b> (t <sub>1/2</sub> : 28 hs)					
<b>Azatioprina</b> (t <sub>1/2</sub> : 5 hs)	-buena biodisponibilidad vía oral -metabolismo hepático	No se dosa	-leucopenia ( <b>dosis dependiente y reversible</b> ) -hepatotóxica -urticaria	Allopurinol por inhibición del metabolismo	-Rivabarina -Infliximab
<b>Micofenolato</b> (t <sub>1/2</sub> : 8-18 hs)		No se ha establecido un rango terapéutico		Sirolimus	-Antiacidos -Hierro V.O. -Ciclosporina

Tabla 1

## Bibliografía

- 1- Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (Supl. 2): 207-218.
- 2-Peters DH y col. Tacrolimus: a review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. Drugs. 1993; 46: 746-794.
- 3-Flechner SM y col. The ORION Study: Comparison of Two Sirolimus-Based Regimens versus Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients. Am J Transplantation 2011; 11: 1633-1644.
- 4-Rodríguez Pérez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. Nefrología. 2011; 31 (3): 251-255.
- 5-Oppheimer Salinas F, Pascual Santos J, Pallardó Mateu L. Inmunosupresión en el trasplante renal. En: Nefrología al día. Capítulo 43. 2012. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-inmunosupresion-el-trasplante-renal-XX342164212000074>