

Nuevos inmunosupresores

Dr. D. J. Sánchez

Hospital U. La Fe. Valencia

Desde 1954, año en que se efectuó el primer trasplante renal con éxito, en gemelos idénticos, se han realizado considerables progresos, siendo el trasplante renal, en el momento actual, la modalidad terapéutica de menor coste y que más favorece la calidad de vida del paciente con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

El rechazo es el proceso por el cual el sistema inmune reconoce al órgano trasplantado como extraño, se sensibiliza contra él, y reacciona tratando de destruirlo. Cada vez hay más certeza que la frecuencia, la intensidad y duración de los episodios de rechazo agudo se correlacionan con una mayor incidencia de rechazo crónico y con una menor supervivencia del injerto a largo plazo y va asociado con un incremento de la morbilidad y en el coste de su tratamiento.

El rechazo (agudo y crónico) es la principal causa de pérdida del injerto siendo el mayor reto del trasplante renal, y es por tanto, de gran importancia conocer el mecanismo patogénico del mismo, su prevención y su tratamiento.

El objetivo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos es la prevención del rechazo del injerto, pero, manteniendo normal la inmunidad no relacionada con el injerto, evitando la morbilidad infecciosa y neoplásica, relacionada con la sobreinmunosupresión.

Durante los últimos años se han desarrollado nuevos medicamentos con capacidad inmunosupresora, la mayor parte de éstos se hallan en fases preclínicas o en evaluación mediante ensayos clínicos controlados, pero en esta comunicación sólo voy a comentar los inmunosupresores que han iniciado su utilización en los últimos años, entre los que destaco: la ciclosporina neoral, el tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina y los anticuerpos monoclonales anti-receptor de la IL-2.

Ciclosporina neoral

La ciclosporina A es un endecapéptico que se aisló a partir del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. La ciclosporina neoral no es un inmunosupresor nuevo sino una formulación innovadora (microemulsión) de la ciclosporina convencional, que aparece para evitar los inconvenientes de ésta, mejorando la absorción independiente de la presencia de la bilis y del contenido de la dieta, existiendo una mayor correlación entre la dosis y la exposición total al fármaco, con una reducción del riesgo de rechazo en el injerto. La absorción se realiza en el duodeno y yeyuno, alcanzando la concentración máxima a las 3-4 horas de la administración oral, en el compartimento vascular el 50-70% de la ciclosporina se une fundamentalmente a los hematíes, el resto se encuentra en plasma, uniéndose principalmente a las lipoproteínas. La fracción libre de ciclosporina es el componente farmacológicamente activo. Por su naturaleza lipofílica, la ciclosporina tiene gran afinidad tisular, distribuyéndose por todo el organismo.

La ciclosporina se metaboliza en el hígado, a través del sistema enzimático del citocromo P-450, lo que explica que los niveles sanguíneos de la ciclosporina varían con la función hepática y con la administración simultánea de medicamentos que inhiben o que estimulan el sistema citocromo P-450. Los medicamentos que inhiben el metabolismo, como diltiazem, eritromicina o fluconazol, etc., aumentan la concentración y los medicamentos que aumentan el metabolismo del citocromo P-450, como rifampicina o fenitoína, entre otros, disminuyen la concentración. La ciclosporina y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por la bilis, menos del 10% de la ciclosporina administrada se elimina por el riñón.

La eliminación en los pacientes de edad pediátrica es aproximadamente un 40% mayor que en los adultos.

- Mecanismo de acción: La ciclosporina inhibe la síntesis de interleuquina 2 (IL-2) y la expresión de los receptores de la IL-2 (IL-2R), impidiendo el crecimiento y proliferación de los linfocitos T activados. Otro efecto de la ciclosporina es aumentar la síntesis del factor de crecimiento transformante b (TGF-b) en linfocitos T, células endoteliales y renales, que tiene efecto inmunosupresor, pero también es un factor de crecimiento fibroblástico que podría participar en la fibrosis del intersticio renal que se asocia al tratamiento con ciclosporina.

- **Actividad inmunosupresora:** La actividad inmunosupresora de la ciclosporina neoral con respecto a la convencional disminuye la incidencia de rechazo agudo, pero no parece haber diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto y del paciente al año. En trasplantes renales estables permite disminuir o suspender la dosis de corticoides en mayor medida que con la ciclosporina convencional. La asociación de ciclosporina neoral con esteroides y micofenolato mofetil está demostrando ser una terapia muy eficaz.
- **Pautas terapéuticas con ciclosporina:** Las pautas más utilizadas han sido: ciclosporina + corticoides y ciclosporina + corticoides + micofenolato mofetil.
- **Dosis:** La dosis, varía según el protocolo utilizado, oscilando la dosis inicial entre 7-10 mg/kg/día, repartido en dos tomas. La administración intravenosa se debe reservar para pacientes que no toleren la alimentación oral o en pacientes que no absorben la ciclosporina, siendo la conversión de ciclosporina oral a intravenosa de 3:1.
- **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios de la ciclosporina son; renales (nefrotoxicidad, síndrome hemolítico-urémico, hiperpotasemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica hiperclorémica e hipertensión arterial), neurológicos (temblor, parestesias y crisis comiciales), digestivos (hepatotoxicidad, colestasis, pancreatitis), metabólicos (hiperuricemia e hiperglucemia), dermatológicos (hipertricosis e hiperplasia gingival), neoplasias (linfomas y sarcoma de Kaposi).
- **Determinación de niveles:** Dada la gran variación de la biodisponibilidad inter e intrapaciente, las interacciones existentes entre la ciclosporina y otros medicamentos, que la mayoría de los efectos secundarios de la ciclosporina son dependientes de la dosis, junto a que la ventana terapéutica de la ciclosporina es estrecha, es necesario controlar periódicamente los niveles sanguíneos de la misma. La técnica más utilizada es la de radioinmunoensayo con un anticuerpo monoclonal y con sangre total. El nivel valle terapéutico de ciclosporina varía con el tiempo de evolución tras el trasplante y la medicación inmunosupresora asociada, pero en general se aconsejan niveles de 150-250 ng/ml.
- **Presentación farmacéutica:** Nombre comercial: Sandimmun Neoral. Presentaciones: oral, solución y cápsulas. Solución 100 mg de ciclosporina por ml de solución. Cápsulas de 25 mg, 50 mg y 100 mg.

Tacrolimus

Es un macrólido, obtenido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Sus propiedades inmunosupresoras son casi idénticas a las de ciclosporina, a pesar de tener una estructura química distinta.

- **Farmacocinética:** La absorción del tacrolimus es rápida en duodeno y yeyuno, independiente de la bilis e influenciada por los alimentos, su biodisponibilidad media es del 21%. Al ser una sustancia muy lipofílica se distribuye por todo el organismo, en el compartimento vascular se une principalmente a los hematíes (75-80%) y en el plasma a las proteínas. La fracción libre es el componente farmacológicamente activo. Se metaboliza en el sistema enzimático del citocromo P-450. Menos del 1% es excretado por bilis, orina y heces en forma no metabolizada. La vida media de eliminación (sangre) es de 15,6 horas en pacientes con trasplante renal. Los pacientes pediátricos tienen una tasa más elevada de aclaramiento del medicamento.
- **Mecanismo de acción:** Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus actúa principalmente inhibiendo la activación de las células T, mediante la inhibición de la síntesis y liberación de IL-2 y de la expresión del receptor de IL-2. Al revés que la ciclosporina el tacrolimus no aumenta la síntesis del factor de crecimiento transformante b.
- **Indicaciones del tacrolimus:** Hay dos indicaciones mayores para el uso del tacrolimus en el trasplante renal: como inmunosupresión primaria (prevención del rechazo) y como terapia de rescate en pacientes cuyos regímenes previos han sido inefectivos en la prevención del rechazo (tratamiento del rechazo resistente a la inmunosupresión convencional) o producido toxicidad.
- **Esquemas terapéuticos:** Hasta la actualidad los esquemas más utilizados han sido, tacrolimus + corticoides (con o sin suspensión de éstos), tacrolimus + corticoides + azatioprina, pero en la actualidad está imponiéndose el tacrolimus + micofenolato mofetil (1-2 g) + corticoides, con la finalidad de dar menos de micofenolato y suspensión de los corticoides tras un período corto de tratamiento.
- **Dosificación:** El tratamiento con tacrolimus debe comenzar con una dosis de 0,2 mg/kg/día dividida en dos tomas, reduciéndose posteriormente según los niveles. La administración debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes a la cirugía. En caso de que la administración por vía oral no sea posible debido al estado clínico del paciente,

deberá iniciarse la terapia intravenosa con una dosis equivalente a la quinta parte de la dosis oral, en forma de infusión continua durante 24 horas, debiendo seguir las instrucciones de uso y manejo recomendadas por el laboratorio Fujisawa.

- **Monitorización de los niveles:** Los niveles sanguíneos deben ser evaluados en el contexto de las condiciones individuales del paciente y tratamiento inmunosupresor asociado. Los niveles de tacrolimus deben ser más altos en el periodo inicial para luego ser reducidos. Los datos actuales sugieren unas concentraciones mínimas de tacrolimus en sangre entre 5-15 ng/ml. Durante los primeros seis meses del trasplante deberían mantenerse entre 10 y 15 ng/ml y, posteriormente, entre 5-10 ng/ml. Cuando se realiza la conversión de ciclosporina a tacrolimus para el tratamiento de un rechazo, Kaskow y col. sugieren unos niveles iniciales de 15-25 ng/ml, cuando se cambia a tacrolimus por toxicidad los niveles sanguíneos recomendados oscilan entre 5-15 ng/ml.
- **Interacciones:** Las interacciones medicamentosas con el tacrolimus son semejantes a las observadas con ciclosporina.
- **Resultados:** En el trasplante renal, el tacrolimus ha demostrado su eficacia en la prevención del rechazo agudo, en el tratamiento del rechazo agudo en pacientes tratados con ciclosporina y en el control del rechazo resistente a esteroides y a anticuerpos monoclonales. El tacrolimus también es eficaz en el tratamiento del rechazo crónico, en sus etapas iniciales.
- **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios más importantes son la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, y la diabetes mellitus post-trasplante. La incidencia de hiperlipidemia e hipertensión arterial es menor que la observada en pacientes tratados con ciclosporina. Los pacientes tratados con tacrolimus están prácticamente libres de hirsutismo e hiperplasia gingival, sin embargo, el tacrolimus puede producir alopecia en una incidencia baja.
- **Presentación farmacéutica:** Nombre comercial: Prograf. Compañía farmacéutica: Fujisawa. El tacrolimus está disponible en concentrado para infusión intravenosa y en cápsulas de gelatina dura de 1 y 5 mg. para administración oral. Las cápsulas deben ingerirse con algo de líquido, preferentemente agua, con el estómago vacío o, al menos, una hora antes o dos-tres horas después de las comidas.

Rapamicina (sirolimus)

La rapamicina un antibiótico macrólido obtenido del *Streptomyces hydroscopicus* descubierto en Rapa Nui, estructuralmente relacionado con el tacrolimus, es un potente agente inmunosupresor y antiproliferativo.

- **Farmacocinética:** Es una sustancia muy liposoluble y poco soluble en agua, por lo que su absorción oral y biodisponibilidad son escasas. La mayoría de la droga es secuestrada en los hematíes, resultando una concentración mayor en la sangre total que en el plasma, con una relación sangre/plasma de aproximadamente 40. La rapamicina se metaboliza en el citocromo P450 3A, el mismo que está involucrado en el metabolismo de la ciclosporina y el tacrolimus. Tiene una vida media larga (62 horas). Existe una proporción entre la dosis administrada y las concentraciones, lo mismo que hay una buena correlación entre la concentración sanguínea y el área bajo la curva. Las concentraciones valle de la droga parece que están relacionadas con la eficacia inmunosupresora y los efectos secundarios.
- **Mecanismo de acción:** La rapamicina, al igual que la CsA y el tacrolimus, se une a la FKBP12 e inhibe la señal de transducción liberada por la IL-2 y otras citoquinas impidiendo la activación y proliferación de las células T y B.
- **Actividad inmunosupresora:** En inmunosupresión primaria reduce la incidencia total de episodios de rechazo agudo (7,5%) y mejora la supervivencia del injerto. La combinación de rapamicina-ciclosporina reduce la frecuencia de episodios de rechazo agudo, permitiendo la supresión de los corticoides, y permite la reducción de la dosis de ciclosporina.
- **Indicaciones:** Profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal.
- **Dosis:** En un ensayo clínico que se está desarrollando en la actualidad la dosis media es de 10 mg/día.
- **Determinación de niveles:** En un ensayo (0468HI-310EU) que se ha realizado en nuestra Unidad la determinación de los niveles se realiza mensualmente, procurando mantener los mismos en un rango entre 20-30 ng/ml.
- **Efectos secundarios:** Los efectos secundarios más frecuentes de la rapamicina son la trombopenia, y leucopenia,

junto con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La enemia es una complicación que se está observando en el ensayo clínico comentado con anterioridad. La rapamicina no es nefrotóxica, ni potencia la toxicidad renal, hepática ni vascular (hipertensión arterial) de la ciclosporina, cuando se utiliza conjuntamente.

La rapamicina todavía no está comercializada en España.

SDZ-RAD

El SDZ-RAD, 40-O- (2-hydroxyethyl)-rapamycin, es un nuevo inmunosupresor derivado de la rapamicina, activo por vía oral, con actividad inmunosupresora potente, eficaz en la prevención del rechazo del injerto en los trasplantes. Ha sido seleccionado en combinación con la ciclosporina para prevenir el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos sólidos. El SDZ-RAD es efectivo en los modelos in vivo con dosis que oscilan entre 1 mg/kg/ día y 5 mg/kg/ día. Tiene el mismo mecanismo de acción que la rapamicina: Cuando se compara in vitro con la rapamicina, la actividad de SDZ-RAD es generalmente dos a tres veces más baja, sin embargo, cuando se administra oralmente el SDZ-RAD es como mínimo tan activo como la rapamicina. Mientras la rapamicina tiene una vida media de 62 horas, el SDZ-RAD tiene una vida media de 22 horas; de este modo, la rapamicina se administra una vez al día y el SDZ-RAD dos veces al día.

MICOFENOLATO MOFETIL

El micofenolato mofetil es un éster del ácido micofenólico obtenido de distintas especies del penicillium.

- **Farmacología:** El micofenolato mofetil se absorbe rápidamente y extensamente tras su administración oral. Actúa como profármaco hasta que se convierte en ácido micofenólico, circula en el plasma unido a la albúmina y su biodisponibilidad es del 94%. Cuando se toma junto con la comida no se afecta la absorción medida por el área bajo la curva del ácido micofenólico, pero la concentración máxima disminuye en un 40%. El principal metabolito del ácido micofenólico es el fenil glucorónido, farmacológicamente inactivo. El 87% de la dosis oral de micofenolato mofetil se elimina por la orina en forma de fenil glucorónido.

Tras su excreción biliar y dado que presenta circulación enterohepática, se alcanza un segundo pico en la concentración plasmática a las 6-12 horas de su administración.

- **Mecanismo de acción:** El micofenolato mofetil actúa a través de su metabolito el ácido micofenólico. Éste es un inhibidor potente, reversible y no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima reguladora de la vía de novo de la síntesis del nucleótido guanósina, no incorporándose así al DNA. Los linfocitos depleccionados de estos nucleótidos se quedan paralizados en la fase S del ciclo celular y no pueden proliferar.

- **Actividad inmunosupresora:** El micofenolato mofetil ha demostrado su eficacia en la prevención del rechazo agudo, asociado a esteroides y ciclosporina o tacrolimus, con una reducción de la incidencia de rechazos agudos y de la necesidad de terapia con anticuerpos.

Como terapia de rescate del rechazo agudo corticorresistente se ha asociado con el tacrolimus proporcionando buenos resultados. El micofenolato mofetil se ha demostrado eficaz en facilitar la suspensión de los corticoides o evitarlos desde el inicio del trasplante.

Aunque existen experiencias positivas todavía estamos pendientes de realizar más estudios para probar el papel del micofenolato mofetil en el tratamiento del rechazo crónico.

- **Indicaciones:** Profilaxis del rechazo agudo. Terapia de rescate del rechazo agudo. Profilaxis del rechazo crónico.

- **Dosis:** La dosis inicial recomendada en combinación con ciclosporina y corticoides es de 2 gramos al día; cuando se utiliza junto con tacrolimus la dosis puede ser menor. Posteriormente la dosis es reducida según los efectos adversos (molestias gastrointestinales, leucopenia, etc.) Se recomienda la administración con el estómago vacío.

- **Monitorización de los niveles:** Aunque no mandato-rio, la monitorización de la droga puede ser útil, particularmente cuando hay disfunción renal, ya que ésta puede conducir a una acumulación de su metabolito glucorónido. Este que presenta circulación enterohepática se hidroliza por medio de una glucoronidasa y se convierte en ácido micofenólico.

- **Esquemas terapéuticos:** Son varios los esquemas terapéuticos en los que se utiliza el micofenolato mofetil, entre ellos, los siguientes: Prednisona + micofenolato mofetil. Prednisona + ciclosporina neoral + micofenolato mofetil. Prednisona + tacrolimus + micofenolato mofetil.

- Efectos secundarios: Los principales efectos adversos asociados a la administración con micofenolato mofetil son diarrea, vómitos, leucopenia, y una mayor incidencia de infecciones y sepsis (generalmente viremia por CMV). Junto con el uso de micofenolato mofetil se han observado otras complicaciones con menor frecuencia: hemorragia digestiva, perforación digestiva. Aproximadamente el 1% de los pacientes que han recibido micofenolato mofetil desarrollaron enfermedad linfoproliferativa y un 2% han desarrollado neutropenia grave. El micofenolato mofetil no ha de ser utilizado en mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deberían utilizar métodos anticonceptivos eficaces antes, durante y seis semanas después de haberlo finalizado. En los estudios controlados no se ha comunicado nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión o neurotoxicidad con el uso de micofenolato mofetil.
- Nombre comercial: CellCeptR está disponible, para su administración oral, en tabletas de 500 mg y en cápsulas de 250 mg de micofenolato mofetil.

Anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleuquina 2

Los anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-2 son un grupo de fármacos dirigidos contra la cadena α del IL-2R de los linfocitos T activados, lo que le proporciona una capacidad inmunosupresora más selectiva que la de otros anticuerpos poli o monoclonales, que producen una supresión prolongada de las células T que predispone a infecciones virales y linfomas.

El basiliximab (SimulectR) y el daclizumab (ZenapaxR) son dos nuevos anticuerpos monoclonales que están siendo utilizados para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal. Estos inmunosupresores no producen el síndrome de liberación de citoquinas, además tienen una prolongada vida media y rara vez evocan la producción de anticuerpos neutralizantes.

El daclizumab una versión humanizada del anticuerpo murino, presenta una afección 10 veces más baja por el IL-2R que el basiliximab. Se administra intravenosamente a razón de 1 mg/kg/día dentro de las 24 horas del trasplante seguido de igual dosis cada 14 días por un total de cinco dosis. Produce el bloqueo del IL-2R a las 10 horas después de la dosis inicial y dura su efecto cuatro meses. En un estudio multicéntrico se demuestra que la adición de daclizumab a un tratamiento con ciclosporina, azatioprina y esteroides reduce significativamente la incidencia de rechazos agudos probados con biopsia dentro de los seis primeros meses (22% daclizumab y 35% el grupo placebo).

El basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico. En un estudio internacional la administración de dos dosis de 20 mg de basiliximab junto con ciclosporina y esteroides descendió la incidencia (29,8% grupo basiliximab y 44% del grupo de placebo) y la severidad de los episodios de rechazo agudo. Además los pacientes tratados con basiliximab presentan mejor función renal que los pacientes tratados con placebo.

Bibliografía

- 1.- Cuevas-Mons Martínez V. Medicamentos inmunosupresores I y II. Introducción al Trasplante de Órganos y Tejidos. Editores V. Cuevas-Mons y J.L. del Castillo Olivares. Ediciones Aran S.A. 1999:145-194.
- 2.- Cruzado J.M. Martorell J., Grinyó J.M. Inmunología del trasplante renal y bases del tratamiento inmunosupresor. Nefrología Clínica. Editores Luis Hernando Avendaño, Pedro Aljama García, Manuel Arias Rodríguez, Carlos Caramelo Díaz, Jesús Egido de los Ríos, Santiago Lamas Peláez. Editorial Médica Panamericana. 1997: 663-672.
- 3.- González-Molina Alcaide M. y Alonso Ortiz. Biología de la inmunosupresión. Editado por Novartis Farmacéutica S.A. 1999:100-143.
- 4.- Hong JC And Kahan BD. Two paradigms for new immunosuppression strategies in organ transplantation. Current Opinión in Organ Transplantation. 1998; 3:175-182.
- 5.- Morales JM. Manejo y seguridad de los nuevos inmunosupresores en el trasplante renal. Curso de actualización de Nefrología. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología.
- 6.- Cruzado JM, Grinyó JM. Terapéutica inmunosupresora. Nefrología Clínica. Editores Luis Hernando Avendaño, Pedro Aljama García, Manuel Arias Rodríguez, Carlos Caramelo Díaz, Jesús Egido de los Ríos, Santiago Lamas Peláez. Editorial Médica Panamericana. 1999: 702-710.
- 7.- Burgos D. Ciclosporina convencional vs Sandimmun Neoral en el trasplante renal del novo. Transplant report 1998; 11: 9-10.
- 8.- Kaskow DA, Neylan III F, Shapiro RS, Pirsch JD, Vergne-Marini PJ, Tomlanovich SJ. The role of tacrolimus in adult kidney transplantation: a review. Clin. Transplantation 1998; 12: 489-503.

9.- Grinyó JM, Gil Vernet S, Serón D, et al. Steroid withdrawal in mycophenolate mofetil treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63: 1688.

10.- Grinyó JM. Inmunosupresión: hacia el 2000. *Nefrología* 1998: 18-19.