

ÁCIDO MICOFENÓLICO

*Dr. José M.ª Puig
Médico Adjunto. Servicio Nefrología y Trasplante Renal.
Hospital del Mar. Barcelona*

A pesar de los importantes avances en el campo del trasplante y de la inmunosupresión que ha habido en los últimos años, la incidencia de rechazo agudo en el trasplante renal sigue oscilando entre un 30-50%. Asimismo queda poco margen para dudar de la repercusión a largo plazo que sobre la vida del injerto tiene el número e intensidad de las crisis de rechazo tanto en la aparición del llamado rechazo crónico como en la morbi-mortalidad asociada a la inmunosupresión añadida (corticoides, ATG, OKT3, etc.) como tratamiento de las crisis: neoplasias, infecciones, accidentes cardiovasculares, etc. Es evidente pues, que un fármaco que disminuya la intensidad y el número de rechazos, así como la capacidad proliferativa de los fibroblastos de las células musculares de la pared vascular, puede marcar un nuevo hito en la historia de la inmunosupresión en el trasplante, no solo renal, sino de cualquier otro órgano sólido.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La observación de las manifestaciones de los defectos genéticos del metabolismo de las purinas por E. Giblet en 1972, puso de relieve su importancia para el funcionamiento de los linfocitos T y B en el hombre. Niños con un déficit genético de adenosin deaminasa (ADA) presentan una linfopenia severa y una deficiencia combinada de LT y LB, mientras que el déficit de hipoxantina-guanina, fosforibosil transferasa (HGPRT) (sdr. de LeschNyhan) no incide ni en el número ni en la función de los linfocitos, evidenciando que esta segunda vía (de salvación) no es determinante en los linfocitos proliferantes. En 1981 Anthony Allison y Elsa Eugui iniciaron sus estudios sobre la capacidad de un antibiótico llamado ácido micofenólico de inhibir la síntesis «de novo» de nucleótidos de guanina, teniendo como meta su utilización en la inmunosupresión clínica de los receptores de aloinjertos.

ÁCIDO MICOFENOLICO (MPA) (RS61443)

El ácido micofenólico es un producto de la fermentación de varias especies de penicillium (*P. brevicompactum* y otros) Su estructura química es conocida desde el año 1952, habiéndosele atribuido propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antitumorales, antipsoriásicas, antirreumáticas e inmunosupresoras.

MECANISMOS DE ACTUACION

Los linfocitos inmunoactivados presentan una síntesis de purinas, a partir de los nucleótidos adenosina y guanina, muy aumentada, formando grandes cantidades de GTP para sintetizar glicoproteínas que actuarán como moléculas de adhesión y reclutamiento, proteínas G que formarán los receptores de superficie del antígeno y producirán las señales internas de traducción, enzimas vitales y ácidos nucleicos (ADN)

La principal vía de síntesis ("de novo") utiliza la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMP1)H, siendo la llamada vía «de salvación» (HGPRT) poco relevante en los linfocitos. El MPA actúa en las células eucariotas como inhibidor no competitivo y reversible de la IMPDH imprescindible para la síntesis «de novo» de los nucleótidos de guanina y por lo tanto necesaria para que los linfocitos T y B activados puedan proliferar y actuar. Asimismo, el MPA inhibe la transferencia de residuos sacáridos como la manosa y la fucosa a las glicoproteínas de adhesión, disminuyendo la capacidad de adherencia de los linfocitos activados al endotelio vascular y por ende, reduciendo su potencial de ataque y lesión. El MPA es pues, un inhibidor del metabolismo de las purinas con un efecto relativamente selectivo sobre los linfocitos, al depender éstos mucho más que otras células en proliferación (hematopoyéticas, germinales, neutrófilos, etc.) de las síntesis «de novo» de purinas para su expansión y diferenciación funcional.

La inhibición de la expansión clonal de los linfocitos activados, disminuye la formación de anticuerpos (Ig) y la síntesis de IL-1, IL-6, FGF y PDF, determinantes de la capacidad proliferativa de los fibroblastos y de las células musculares lisas de la pared vascular. Tanto la proliferación de los fibroblastos como la de las células musculares se halla en la base de la arteriopatía proliferativa obliterante, interpretada también como signo de rechazo crónico.

FARMACOCINÉTICA FARMACODINAMICA Y MONITORIZACION

La absorción oral del MPA es errática y pobre, motivo por el que el Dr. P. Nelson sintetizó un morfolinoetil ester del ácido micofenólico (RS61443) Este ester (prodroga) es bien absorbido desde el tracto digestivo y rápidamente hidrolizado por esterasas en el plasma y tejidos al principio activo ácido micofenólico.

- Su volumen de distribución es plasmático, con una mínima difusión a los tejidos alcanzándose la C_{max} a las 2h de una dosis oral.

- El MPA circula unido a la albúmina en un 30%, a lipoproteínas (HDL y LDL) en un 10%, a otras proteínas plasmáticas en un 50% y el 10% restante se encuentra en forma libre en el plasma. Su alta unión a las proteínas plasmáticas (90%) hace que su pérdida durante la hemodiálisis no sea valorable.

- En el hígado, el MPA es metabolizado a MPA β glucurónido, derivado inactivo que representa el 80-90% del total de la droga circulante. Esta reacción es reversible, volviendo a la forma MPA activa en su recirculación entero-hepática. Esta característica metabólica disminuye la fracción libre de MPA pero prolonga su vida media efectiva.

Tradicionalmente la monitorización de los nuevos fármacos inmunosupresores se ha realizado determinando sus niveles en sangre. En general, el procedimiento es engorroso y conlleva múltiples ajustes de la dosis. En el caso del MPA, no es necesaria la determinación de niveles al no haberse observado variaciones valorables en su absorción tanto, intra como interindividualmente. Como alternativa se ha estudiado su capacidad de inhibición del enzima IMPDH, constatándose que es de un 60% cuando se alcanza el pico máximo de MPA en sangre, reduciéndose progresivamente y desapareciendo a las 24 h.

EFECTOS SECUNDARIOS

Experiencias en animales demuestran que, al contrario que otros inmunosupresores, el MPA:

- 1) No produce disminución del flujo sanguíneo a nivel de páncreas, hígado y riñón.
- 2) No produce translocación ni roturas cromosómicas como lo hace la azatioprina o la mizoribina (estas roturas pueden conducir a la activación de oncogenes y aparición de neoplasias)
- 3) No provoca signos de toxicidad neurológica, renal, hepática ni pancreática aunque sí es moderadamente mielotóxico. La neutropenia severa (1000/dl) es infrecuente aunque puede presentarse entre el primer y el sexto mes de tratamiento con más frecuencia que en los pacientes tratados con azatioprina. La incidencia de trombocitopenia (50000/dl) y de anemia severa (Hb < 6,5 mg/dl) es igual con MPA que con azatioprina y suele presentarse dentro del primer mes. Entre sus efectos secundarios destaca la intolerancia gastrointestinal manifestada en forma de:

- náuseas,
- vómitos,
- esofagitis,
- dispepsia gástrica,
- distensión abdominal,
- diarrea.

La diarrea presenta en un 30% de los pacientes, aunque sólo en raras ocasiones ha provocado la interrupción del tratamiento.

El número y tipo de infecciones oportunistas es similar al que presentan los pacientes sometidos a tratamiento estándar, siendo la más frecuente la enfermedad por CMV

CONCLUSIONES

- El MPA es el primer inmunosupresor que actúa a la vez sobre los LT y B (tanto cél. plasmáticas como de memoria)
- Es capaz de frenar la expansión clonal de los linfocitos activados así como de disminuir su adhesividad al endotelio vascular y disminuye la capacidad proliferativa de los fibroblastos y células musculares lisas de la pared vascular,
- Se ha mostrado útil en la prevención del rechazo agudo, en su tratamiento y en el tratamiento de los rechazos corticoides resistentes y abre una atractiva posibilidad en cuanto a la disminución de la incidencia e intensidad de un fenómeno tardío ligado al rechazo crónico como es la arteriopatía proliferativa obliterante.
- Por último el MPA no es nefrotóxico, hepatotóxico ni neurotóxico, siendo comparable su mielotoxicidad a la de la azatioprina.
- Todas estas características pueden conducir a nuevas combinaciones terapéuticas en un intento de reducir toxicidades aumentando la efectividad a corto y largo plazo.