

# DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Jorge Morales B.

## INTRODUCCIÓN

El concepto de inmunosupresión se derivó de la comprensión de que existen mecanismos biológicos que inevitablemente se ponen en marcha con el trasplante de órganos, generando la respuesta de rechazo. Desde la década de los 60 hasta la fecha se han probado innumerables productos químicos, biológicos o radiaciones para frenar la respuesta inmune. En las últimas décadas se empezó a distinguir entre sustancias que inducen una aceptación del injerto desde el momento mismo de la implantación y otras que sirven para mantener suprimida la respuesta de rechazo a lo largo del tiempo; a lo primero se le llamó inducción y a lo segundo inmunosupresión de mantención.

El progreso de la investigación inmunológica ha dejado claro que no sólo hay que anular la respuesta efectora de rechazo provocado por la colaboración de células presentadoras de antígenos, células efectoras citotóxicas (Linfocitos T) y células productoras de anticuerpos (Linfocitos B). Se pudo reconocer que también hay una respuesta dirigida a la tolerancia del injerto y que esa respuesta supresora o de tolerancia puede ser estimulada in vivo con beneficio para la duración del injerto.

A continuación se describirán las sustancias inmunosupresoras más frecuentemente utilizadas en clínica, con especial referencia al trasplante renal y que están en relación con la profilaxis de rechazo:

## INDUCCIÓN

Los receptores de trasplante tienen un porcentaje de alrededor del 10% de sus linfocitos T naïve entrenados en respuesta alogénea (antígenos de trasplante), mucho más que los linfocitos T que nos protegen de virus o bacterias (1). En la población de receptores de trasplante existe un grupo celular especializado que son los Linfocitos T y B efectores de memoria que rápidamente se activan en presencia de aloantígenos y permanecen en el tiempo. Un porcentaje creciente de pacientes que van a trasplante llevan anticuerpos anti HLA preformados, sea por efectos de transfusiones, embarazo o trasplantes previos. Además la mayor parte de los enfermos recibe el injerto de un donante con incompatibilidad HLA lo que puede estimular una respuesta inmune. Se ha demostrado que hay poblaciones hiper respondedoras, por ejemplo los niños menores de 6 años y los sujetos de raza negra. El trasplante mismo genera un proceso inflamatorio por efecto de la isquemia reperusión que facilita una respuesta inmune posterior. La inflamación por inespecífica que sea es activadora de la respuesta inmunológica específica lo que es especialmente relevante en el trasplante con órganos de sujetos fallecidos.

Por los antecedentes expuestos, el objetivo fundamental de la Terapia de Inducción es eliminar o neutralizar desde el inicio la población de células T reactivas, proteger el injerto de los efectos de la isquemia reperusión y generar una especie de tolerancia al injerto que permita usar la mínima inmunosupresión posible de mantención (2,3). La Inducción con anticuerpos ha subido de 25 a 70% en trasplante renal entre 1994 y 2003 buscando optimizar los mecanismos anti rechazo (1).

## INDUCCIÓN CON ANTICUERPOS

1. OKT3: La historia de los anticuerpos en trasplante se remonta a 1961 cuando fueron utilizados por Waksman para aumentar la tolerancia a injertos en ratas. En 1967 T. Starzl utilizó suero antilinfocitario en trasplante humano, perfeccionando luego el procedimiento al utilizar globulinas anti CD3 (molécula asociada al complejo TCR del LT de ratón) con mejor efecto lítico, pero con considerables efectos adversos por la producción del síndrome de liberación de citoquinas por tratarse de un anticuerpo xenogéneo. El producto se denominó OKT3. Su uso clínico actual en inducción es escaso por haber sido desplazado por medicamentos con menos efectos adversos (3).
  - a) **Mecanismo de acción:** OKT3 es un anticuerpo monoclonal que se une a una subunidad de CD3, desactiva el complejo CD3/TCR, a raíz de lo cual TCR experimenta endocitosis; en una hora la célula T es opsonizada y removida de la circulación. En forma transitoria se produce depleción de células T con otros marcadores: CD4, CD8, CD11; éstas reaparecen después de algunos días expresando débilmente CD3.
  - b) **Indicaciones y contraindicaciones:** OKT3 se administra en bolo por vía endovenosa periférica en dosis de 5,0 mg a través de un filtro Millipore. Estuvo indicado en la inducción de trasplante hasta la década de los 80 y también en el tratamiento del rechazo agudo refractario a esteroides. Está contraindicado en pacientes que recibieron tratamiento previamente y presentan sensibilidad a las proteínas del OKT3.
  - c) **Efectos adversos:** Se deben al síndrome de liberación de citoquinas que se manifiesta por fiebre, calofríos, edema pulmonar, distress respiratorio, deterioro transitorio de la función renal, cefalea y encefalopatía por lo que las primeras dosis deben ser administradas en una unidad de Cuidado Intensivo con estricta monitorización hemodinámica y respiratorio. Los efectos adversos pueden minimizarse si el paciente está libre de edemas, tiene una radiografía de tórax sin congestión pulmonar y con la administración previa de metilprednisolona o hidrocortisona, clorfeniramina o difenhidramina y paracetamol o demerol. Esta contraindicado en pacientes con plétora pulmonar, alergia al OKT3, inestabilidad hemodinámica. En el mediano y largo plazo los pacientes tratados con OKT3 presentan mayor incidencia de infecciones oportunistas y de linfomas.
2. Los anticuerpos contra la subunidad alfa del receptor de IL-2 (IL-2R, reconocido en la citometría de flujo como CD25+) son Basiliximab (Simulect®) y Daclizumab (Zenapax®). Los dos son anticuerpos monoclonales preparados en base a linfocitos de ratón, siendo el primero un anticuerpo quimérico 75% humano y el segundo uno humanizado 90%. Tienen una vida media mayor a los 7 días, disminuyen la incidencia de rechazo agudo, permiten diferir el inicio de anticalcineurínicos (ACN), incluso si hay función retardada del injerto renal (4-8).
  - a) **Mecanismo de acción:** El receptor CD25 es sobreexpresado en condiciones de activación del Linfocito T generándose las condiciones para mayor estimulación de genes de IL-2 e IFN gama. La activación de la subunidad alfa de CD25, genera estimulación de

- PI-3K y JAK3, éste último activador de mTOR y en consecuencia facilitador del ciclo celular y proliferación. Basiliximab y Daclizumab bloquean el receptor y desactivan la mayor producción de citoquinas efectoras. No provocan lisis celular y en consecuencia no provocan depleción linfocitaria. Basiliximab administrado los días 0 y 4 post trasplante ejerce un bloqueo por saturación de IL-2R que dura 4 a 5 semanas: Daclizumab se administra cada 15 días por un período de hasta 3 meses ejerciendo similar neutralización de CD25.
- b) Indicaciones y contraindicaciones:** Basiliximab y Daclizumab están indicados en la inducción de trasplantes de bajo o mediano riesgo inmunológico. Se ha demostrado que mejoran el riesgo de rechazo temprano cuando se le compara con placebo, en receptores con mediano riesgo inmunológico: sujetos de raza blanca, no sensibilizados, escasa isquemia fría. El uso de estos anticuerpos ha permitido bajar la incidencia de rechazo agudo el primer año post trasplante, diferir el uso de anticalcineurínicos (ACN) en el caso de inicio retardado de la función del injerto renal y en algunos protocolos eliminar precozmente el uso de esteroides o utilizar bajas dosis de ACN (4).
- c) Efectos adversos:** Los antagonistas del receptor de IL-2 carecen de efectos adversos importantes, no se asocian a aumento en la incidencia de CMV ni aumento en las malignidades (4).
3. Los anticuerpos policlonales, Atgam, Timoglobulina (TG) y ATG son producidos inyectando Linfocitos o Timocitos humanos a caballos en el caso de ATGAM o conejos (TG y ATG) para generar las respectivas Inmunoglobulinas de gran acción lítica y apoptótica en Linfocitos T y B del receptor.
- a) Mecanismo de acción:** Tanto el Atgam y como la Timoglobulina bloquean proteínas en la membrana de células T: CD2, CD3, CD45 y otras. Causan alteraciones funcionales que aceleran la apoptosis y producen depleción prolongada de células T (3). Ambos producen severa depleción de LT, moderada depleción de LB y natural killer (NK); no actúan sobre granulocitos. Se unen a receptores de las APC (células dendríticas) modificando su capacidad estimuladora de LT (10). In vitro provocan proliferación de LT reguladores (11).
- b) Indicaciones y contraindicaciones:** Están especialmente indicados en la inducción de pacientes de alto riesgo inmunológico, en trasplantes con sospecha de daño por isquemia reperfusión y cuando se desea postergar el inicio de ACN. TG y ATG tendrían mayor potencia (2). Se recomienda su uso intraoperatorio (9). Una segunda indicación es el tratamiento de rechazo resistente a esteroides o en combinación con otra medicación en el rechazo mediado por anticuerpos. Las primeras dosis requieren monitorización vital similar al OKT3. El objetivo de la dosificación es llevar los LT a un conteo inferior a  $100 \times \text{mm}^3$ .
- c) Efectos adversos:** Las primeras dosis producen síndrome de liberación de citoquinas y las precauciones son las mismas que se aplican para el OKT3. Se ha descrito mayor incidencia de enfermedad por CMV y de enfermedad linfoproliferativa post trasplante en receptores tratados con TG o ATG que en los tratados con antagonistas de IL-2R, pero esta experiencia puede corresponder a esquemas antiguos con dosis mayores a las empleadas actualmente.
4. Recientemente ha sido introducido en la práctica clínica de los trasplantes de órganos sólidos el Alemtuzumab (Campath-1H®) que es un anticuerpo humanizado contra el antígeno CD52 generosamente representado en LT, LB, NK y células dendríticas. No tiene acción

contra plasmocitos (productores de anticuerpos) y probablemente su acción sea débil en el caso de linfocitos T y B de memoria (12-17). No ha sido aprobada su utilización para trasplante por la Food and Drug Administration.

- a) **Mecanismo de acción:** Sus propiedades se estudian activamente y se ha reconocido por una parte que mantiene una excelente depleción de poblaciones celulares reactivas y en segundo lugar que aumenta la proporción de LT reguladores que propician tolerancia inmunológica. La depleción de linfocitos es 99 % en sangre periférica en menos de 1 hora, pero la depleción demora 3 a 5 días en los linfonodos (12). Aparentemente Campath ofrece una excelente cobertura en el período de necrosis tubular aguda de los injertos, permitiendo un inicio retrasado de los ACN evitando una segunda agresión a los túbulos renales (12). Sin embargo Campath-1H solamente puede ser usado acompañado de tratamiento de mantención con anticalcineurínicos dado que no suprime LT y LB efectores de memoria lo cual condiciona un alto riesgo de rechazo. Se desconocen por ahora resultados a mediano y largo plazo. En algunos protocolos de pacientes tratados con Campath se ha podido disminuir significativamente la inmunosupresión de mantención especialmente si se confirma que no producen anticuerpos específicos contra el HLA del donante (16). Se ha preconizado el uso de Campath en pacientes altamente sensibilizados (17) habiéndose descrito aumento de Treguladores en el período de recuperación de las células linfáticas.
  - b) **Indicaciones y contraindicaciones:** El uso de Campath no es universal. Se recomienda en receptores altamente sensibilizados, en sujetos de raza negra, en donantes límites con alto riesgo de función retardada del injerto. La dosificación todavía es controversial aunque lo más usual es la dosis única de 30 mg, intra operatoria, intravenosa, diluido en suero fisiológico, en un período de 2 a 4 horas. Cada vez más ocasionalmente se describe el uso de Campath en dos dosis de 30 mg. Recientemente se ha descrito el uso de Campath en administración de 30 mg subcutáneo con excelentes resultados (17). Se ha preconizado que el uso de Campath favorece la monoterapia con ACN, o la minimización de ACN y aún la suspensión en el caso de trasplante hepático. Se ha descrito el uso de Campath en el tratamiento de rechazo resistente a esteroides con buenos resultados.
  - c) **Efectos adversos:** Moderado síndrome de liberación de citoquinas, pancitopenia, trombocitopenia autoinmune, enfermedad tiroidea, linfopenia persistente, neutropenia febricular. Se ha descrito una incidencia similar a otros anticuerpos anti T en relación con infecciones oportunistas (CMV, Epstein Barr, etc) y malignidades post trasplante (14-16).
5. Rituximab (Mabthera®): Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 que elimina la mayor parte de las células B aunque no tiene acción directa sobre plasmocitos productores de anticuerpos (12-18). No está aprobado para trasplante de órganos sólidos sino para el tratamiento de Linfomas no Hodgkin por células B. Recientemente se han mostrado ensayos clínicos en trasplante en receptores sensibilizados en los que interesa disminuir drásticamente la producción de alo anticuerpos. La mayor experiencia con Rituximab en trasplante se ha hecho en el tratamiento del rechazo humoral agudo y crónico (19,20).
- a) **Mecanismo de acción:** Provoca la depleción completa de linfocitos B (CD20) de la circulación periférica y de los tejidos renales afectados de rechazo agudo humoral (18,19). Rituximab combinado con IVIG ha sido efectivo en regímenes de desensibilización previas al trasplante de pacientes altamente sensibilizados (17,20).

- b) Indicaciones y contraindicaciones:** Está indicado en la inducción de receptores altamente sensibilizados, que presentan un cross match positivo con el donante. Una segunda indicación es en los tratamientos de desensibilización pre trasplante y en el tratamiento del rechazo agudo o crónico humoral, mediado por anticuerpos. Contraindicado en pacientes sensibilizados al anticuerpo.
- c) Efectos adversos:** Se ha descrito en pacientes con LES tratados con Rituximab la aparición de leucoencefalopatía por JC virus, por lo que se debe explorar síntomas de déficit motor, pérdida de memoria y otros signos neurológicos.
6. El Belatacept® (LEA29Y): Es una Inmunoglobulina de fusión (CTLA4-Ig) que antagoniza la coestimulación (CTLA-4 vs CD80 y CD86) durante el proceso de presentación antigénica al inicio del trasplante. En los estudios realizados los pacientes reciben además Basiliximab, esteroides y micofenolato mofetil, pero no ACN (21). En estas condiciones los resultados inmunológicos (incidencia de rechazo agudo) son iguales a cuando se utilizan ACN (rechazo agudo 6% en un año), pero mejora significativamente la filtración glomerular comparado con ACN, a expensas de una disminución de la nefropatía crónica del injerto.
- a) Mecanismo de acción:** CTLA4-Ig se une a B7-1 y B7-2 (CD80 y CD86 respectivamente) en la APC, compitiendo e impidiendo su unión a CD28 en LT. El bloqueo de la coestimulación B7-1/B7-2 y CD28 del LT es una potente maniobra que frena la generación de LT efectores y propicia la producción de LT reguladores o supresores.
- b) Indicaciones y contraindicaciones:** En la actualidad se evalúa la eficacia y las indicaciones de Belatacept. Por ahora se ha administrado en sujetos de bajo riesgo inmunológico, en pacientes en los que se puede eliminar el uso de ACN. Se administra por vía endovenosa en dosis de 10 mg/kg en los días 0, 4; semanas 2, 4, 8 y 12. Luego se prosigue con dosis de 5 mg/kg una vez al mes (22). No debe administrarse esteroides ni ACN para evitar los efectos adversos de estos inmunosupresores.
- c) Efectos adversos:** No se han descrito efectos adversos con la administración de Belatacept, pero sí una mayor incidencia de enfermedad linfática proliferativa.

## TRATAMIENTO DE MANTENCIÓN

### 1. ESTEROIDES

- a) Mecanismo de acción:** La mayor parte de las células de los mamíferos contienen receptores para glucocorticoides (GC). En las células dendríticas los GC inhiben la presentación antigénica. En los linfocitos, el GC se asocia a la proteína de shock térmico (HSP) 90 la que se disocia, quedando un residuo formado por el receptor del GC y fracción de HSP el cual es traslocado al núcleo uniéndose a secuencias de ADN conocidas con el nombre de “elementos de respuesta de glucocorticoides” (GRE). Los GRE intervienen a su vez en promotores de genes de citoquinas y la unión GC+receptor+GRE resulta en la inhibición de esos genes, por ejemplo genes de IL-2, IFN $\gamma$ , IL-1, IL-3, IL-6, TNF. Los GC también inhiben directamente la translocación de NF $\kappa$ B. Los GC producen linfopenia movilizandando células T hacia el tejido linfático e inhiben la migración de estas células al sitio de inflamación o el injerto (3). Prednisona y metilprednisolona son poco solubles en agua, pero tienen una alta biodisponibilidad por vía oral; la prednisona es prodroga de la forma activa que es la prednisolona. El metabolismo de los corticoides es diferente en niños, adultos y tercera edad. Los contraceptivos orales y el ketoconazole aumentan los niveles de GC.

**b) Indicaciones y contraindicaciones:** Los GC se administran en trasplante en dos formas:

1) Metilprednisolona intravenosa. Se utiliza en el período de inducción o como primera droga en el rechazo agudo. 2) Prednisona, en terapia de mantención.

El uso de GC en el post trasplante de riñón es motivo de controversia y va desde el no uso de GC después de la inducción hasta el uso indefinido. En forma intermedia existen protocolos que promueven la suspensión muy precoz (primer mes), precoz (primeros 6 o 12 meses) o tardía (después de los primeros 1 o 2 años). En los protocolos con suspensión de esteroides hay una disminución de efectos adversos, pero un aumento en el porcentaje de rechazos, por lo general reversibles al restablecer la terapia esteroidea. La terapia sin esteroides o con esteroides suspendidos en algún período del post trasplante se aplica casi universalmente a niños no sensibilizados, a sujetos diabéticos, receptores de tercera edad (23). Se estudia la factibilidad de retiro temprano de esteroides en pacientes con bajo riesgo inmunológico en trasplante renal (24).

**c) Efectos adversos:** Cambios en el aspecto facial, hirsutismo, retardo de crecimiento, defecto en la mineralización ósea que se traduce en osteoporosis y osteonecrosis y mayor incidencia de fracturas. Además hay mayor susceptibilidad a infecciones, diabetes por resistencia a insulina (especialmente en la combinación Tacrolimus y esteroides), cataratas, hiperlipemia, requerimiento de hipotensores, ganancia de peso post trasplante, alteraciones psíquicas.

## 2. AZATIOPRINA

Es un antimetabolito derivado de la 6 mercaptopurina:

**a) Mecanismo de acción:** Inhibe la síntesis de purina interfiriendo con la síntesis y metabolismo del ARN. No previene la activación génica sino que inhibe la replicación génica y la activación de las células T y B. Es un supresor medular. La eficacia de Azatioprina no depende de un conteo bajo de leucocitos o linfocitos en sangre periférica. El uso de una vía de desactivación común con el alopurinol (la xantina oxidasa) no hace recomendable el uso conjunto de azatioprina y alopurinol.

**b) Indicaciones y contraindicaciones:** Sólo un 50% de la dosis oral es absorbida. No se dializa ni se excreta por el riñón, aunque ajustes deben hacerse en insuficiencia renal. Las dosis recomendadas oscilan entre 2 a 3 mg/kg/día, pero los ajustes deben considerar la concentración de leucocitos y plaquetas totales en sangre periférica. Está indicado en inmunosupresión de mantención generalmente asociado a esteroides y ACN.

**c) Efectos adversos:** Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia. Alteraciones de pruebas hepáticas, colestasia, hepatitis, daño hepático progresivo.

## 3. MICOFENOLATO MOFETIL (MMF) Y MICOFENOLATO SÓDICO (MFS)

**a) Mecanismo de acción:** Ambos son prodrogas del ácido micofenólico (AMF), que inhibe la enzima inosina mono fosfato dehidrogenasa crítica en la síntesis de de novo de purinas. MMF y MFS tienen un efecto antiproliferativo muy específico en linfocitos que, a diferencia de otras células, disponen casi exclusivamente de este mecanismo para sintetizar purinas. Inhiben la proliferación de células T y B, reducen la formación de anticuerpos, y la generación de células T citotóxicas. MMF/MFS además de producir apoptosis de Linfocitos T suprimen la maduración de células presentadoras de antígenos (células dendríticas), la glicosilación y



expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento de linfocitos y monocitos en el órgano trasplantado (25). También depletan a los macrófagos activados de tetrahidrobiopterina productor de daño tisular que se genera en macrófagos activados en la producción de Oxido Nítrico y superóxidos. Este efecto anti inflamatorio atenúa el rechazo agudo y crónico. Se ha demostrado que comparado con Azatioprina disminuyen la incidencia de rechazo, pero es motivo de controversia si mejoran o no el pronóstico de los injertos en mediano y largo plazo en forma significativa (26,27). Finalmente MMF/MFS son sinérgicos con el valganciclovir en el tratamiento de la enfermedad CMV y con los inhibidores de enzima convertidora y antagonistas del receptor de angiotensina II en el tratamiento de algunas nefropatías experimentales. La administración de MMF y MFS por vía oral lleva a la hidrolización de ambos y formación de ácido micofenólico (AMF) en el hígado con un nivel sanguíneo peak de éste a la 1 o 2 horas. El AMF es luego inactivado al ser glucoronizado en el hígado (AMFgl), entrando a un ciclo enterohepático y un segundo peak, esta vez de AMFgl que suele ser inculcado de los síntomas gastro intestinales asociado al uso de estos fármacos. El AUC de MMF y MFS aumenta levemente con la insuficiencia renal; no se modifican sus niveles en diálisis. Las dosis estándar en adultos de MMF es de 2,0 gramos/día y de MFS de 1440 mg/día. Estas son dosis recomendadas en la combinación de MMF y Ciclosporina considerando que en esta asociación se altera el circuito entero hepático y el AUC de AMF tiende a disminuir (28); lo que no ocurre en MMF/MFS asociada a Tacrolimus o a prednisona. En otras palabras en regímenes terapéuticos en que se asocian a Tacrolimus o Sirolimus o Everolimus estas dosis se pueden reducir en un 25 a 50%, por ejemplo MMF 1,0 gr/día o 1,5 gr/día o se corre el riesgo de tener AUC más alta de AMF y efectos depresores medulares más intensos. Del mismo modo el retiro de Ciclosporina a un esquema en que está combinada con MMF o MFS y prednisona, aumenta el AUC de AMF y los efectos potencialmente tóxicos.

- b) Indicaciones y contraindicaciones:** MMF o MFS se administran asociados a ACN, o ACN y esteroides. No se administran asociados a azatioprina, pero sí combinados a Sirolimus o Everolimus; en estos casos la dosis de MMF/MFS debe ser un 50% de la dosis estándar. Existen débiles sugerencias de que la monitorización de niveles y AUC de MMF podría mejorar la prescripción de estas drogas en términos de eficacia y de evitar efectos adversos (25). En cambio es generalmente aceptado que regímenes de inmunosupresión basados en MMF/MFS permiten reducir, minimizar y también eliminar el tratamiento con anticalciurínicos lo que mejora la función renal y las lesiones de nefrotoxicidad, especialmente cuando el ACN es eliminado (23). MMF y MFS están especialmente indicados en receptores con mayor riesgo inmunológico, población pediátrica, sensibilizados, intolerancia por azatioprina, intención de reducir esteroides o ACN. MMF y MFS están contraindicados en casos de alergia a estas drogas, leucopenia o plaquetopenia intratables, efectos adversos que obligan a continuos cambios en la dosificación.
- c) Efectos adversos:** Gastrointestinales: 20% (náuseas, meteorismo, vómitos, diarrea), esofagitis, gastritis, hemorragia digestiva (en total 5%). Los síntomas disminuyen al disminuir la dosis o fraccionarla en 4 tomas. Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia. Infecciones oportunistas y enfermedad linfoproliferativa más frecuente que con azatioprina. No se recomienda su uso en la gestación.

#### 4. RAPAMICINA O SIROLIMUS® (SRL) Y CERTICAN O EVEROLIMUS® (EVL)

- a) Mecanismo de acción:** La kinasa clave en la división y proliferación celular es la mTOR (mammalian target of rapamycin), la cual es inhibida por un macrólido similar al Tacrolimus, la rapamicina, cuando ésta se encuentra unida a su ligando citoplasmático que es la

“FK-binding protein” (FKBP). El complejo Rapamicina/FKBP/mTOR detiene la división celular en la fase G1-S, afectando tanto células hematopoyéticas como no hematopoyéticas (pared vascular, tejido conectivo, tumores etc.) A pesar de ocupar el mismo ligando citoplasmático que el Tacrolimus, los inhibidores de mTOR no compiten con él, probablemente debido a la abundancia de FKBP que permite una adecuada acción de ambos inmunosupresores incluso cuando son usados en forma combinada (29). Se ha descrito que SRL no afecta negativamente la tasa de linfocitos T reguladores como lo hacen los ACN.

- b) Indicaciones y contraindicaciones:** 1) SRL. Se presenta en cápsulas de 1 ó 2 mg y la dosis inicial o de carga en adultos oscila entre 6 y 12 mg/primer día, seguida de dosis de 2 a 6 mg/día tratando de obtener niveles sanguíneos basales (valle o predosis) entre 6 y 10 ng/dl. La vida media de SRL es de aproximadamente 60 horas, es metabolizada en el hígado por CYP3A y glicoproteína. Se ajusta en casos de disfunción hepática, pero no requiere ajustes por disfunción renal, excepto aquellas condiciones que impone la anemia, leucopenia o plaquetopenia asociada a insuficiencia renal. Se administra en una sola dosis diaria alejada 4 horas de la ingestión de ciclosporina. 2) EVL. Se presenta en comprimidos de 0,25, 0,50, 0,75, 1,0 mg. Tiene una vida media de 23 horas y no requiere de dosis de carga; la dosificación inicial estándar en adultos es de 0,75 mg dos veces al día que se mantiene por cinco días después de los cuales un nivel plasmático indicará si se debe subir o disminuir la dosis en 0,25 o 0,50 mg/día. Es aconsejable efectuar niveles cada 7 a 10 días hasta lograr concentraciones estables de 8 a 12 ng/dl en ausencia de ACN y de 3 a 8 en presencia de dosis reducidas (minimizadas) de ACN. La administración concomitante de EVL y Tc no afecta los niveles de EVL; en cambio CsA aumenta los niveles de EVL. En consecuencia, la dosis de EVL deben ser mayores para alcanzar un nivel determinado de EVL cuando se usa Tc que cuando se combina EVL con CsA.

SRL y EVL han sido utilizados como drogas de inicio (30), combinadas con esteroides y ACN. Sin embargo los efectos adversos observados en las primeras etapas del trasplante han promovido su uso después del primer o tercer mes, con el objetivo de reducir las dosis y efectos adversos de esteroides y ACN. Esta maniobra de “conversión” hacia la minimización o suspensión de ACN se ha traducido en mejoría de la filtración glomerular a expensas de leve aumento en la incidencia de rechazo y en ocasiones a un incremento en la proteinuria (31). Está indicado convertir a los pacientes a un esquema de minimización (50 o 25% de la dosis) o eliminación de ACN cuando hay nefrotoxicidad por ACN, nefropatía crónica del injerto o cáncer que se pueda beneficiar del cambio en la prescripción de ACN, o sea minimización o eliminación (31,32).

- c) Efectos adversos:** Rash, acné, úlceras bucales, edema, alteraciones gastrointestinales, anemia, leucopenia, trombocitopenia, proteinuria, hiperlipemia controlable con terapia estándar (31,33). En relación con la cirugía de trasplante se ha descrito mayor incidencia de linfocele y retardo en la cicatrización de las suturas. SRL/EVL pueden potenciar la nefrotoxicidad de ciclosporina y tacrolimus cuando se usan combinados, lo que obliga a reducir las dosis de éstos en prescripciones que asocian SRL o EVL y anticalcineurínicos. La asociación de SRL a receptores en tratamiento con dosis estándar o elevadas de CsA produce severa injuria intersticial; este efecto es menos deletéreo con Tc (32,33). También se han descrito neumonías severas, mayoritariamente por *neumocystis jiroveci* o neumonía intersticial no bacteriana, que desaparecen al suspender el medicamento.



## 5. ANTICALCINEURÍNICOS: CICLOSPORINA (CsA) Y TACROLIMUS (Tc)

- a) **Mecanismo de acción:** CsA y Tc son los principales inmunosupresores utilizados en trasplante de órganos sólidos y también en trasplante de médula. Actúan principalmente en los Linfocitos T y B, pero también en células dendríticas (34). Ambos medicamentos se unen a distintos ligandos citosólicos (ciclofilina y FKBP respectivamente); el complejo formado permite la inhibición de Calcineurina una fosfatasa que defosforila proteínas reguladoras de la actividad de diversos genes que participan en la respuesta de rechazo tales como el NFAT, NFkB y otros lo que permite su ingreso al núcleo. Los genes inhibidos son los vinculados a la producción de citoquinas que participan en la respuesta de rechazo, básicamente IL-2, IFN $\gamma$ , TNF; y también otras proteínas como CD40L, proto-oncogenes, H-ras, c-myc. CsA aumenta la expresión de TGF $\beta$  cuya acción es más bien antagónica a los efectores de rechazo. Es muy llamativo que la acción de CsA y Tc se disipa en la misma medida que su concentración disminuye; esto tanto in vitro como in vivo. Esta versatilidad permite aumentar o disminuir la droga y observar rápidamente los efectos de esos cambios (25).
1. Neoral, es la ciclosporina emulsionada, se absorbe en el intestino dependiendo de la bilis; alcanza una concentración máxima 1 a 3 horas post ingesta oral, y se elimina casi completamente a las 12 a 16 horas, con una biodisponibilidad cercana al 40%, que mejora con el uso crónico. Los alimentos tienden a subir la absorción de Neoral. Se metaboliza a nivel intestinal (hasta un 50%) y hepático en el CYAp450. Las dosis de inicio oscilan entre 6 a 8 mg/kg/día, siempre distribuido en dosis matinal y vespertina cada 12 horas. Las dosis de mantención suelen moverse en el rango 2 a 3 mg/kg/día. Sin embargo, hay acuerdo en que lo más relevante es guiarse por los niveles sanguíneos medidos en sangre total sea determinados previos a la dosis matinal (C0 o concentración basal o "trough level") o 2 horas post dosis matinal (C2, equivalente a Cmax o concentración máxima). Los niveles de Ciclosporina C0 o C2 sugeridos para cada período post trasplante varían en los distintos grupos de trasplante y sólo a modo de recomendación general sugerimos la siguiente pauta de C0 y C2 respectivamente: primera semana: 400 y 1200 ng/ml, primer mes: 300 y 1000, primer semestre: 200 y 800, primer año: 150 y 600.
- b) **Indicaciones y contraindicaciones:** CsA y Tc son los medicamentos electivos en todo trasplante por su mayor eficacia inmunosupresora. Después de 1990 son escasas las experiencias de trasplante sin ACN y se reducen a algunos protocolos que utilizan inhibidores de mTOR asociados a MMF/MFS, con o sin esteroides (30).
- c) **Efectos adversos e interacciones:** Nefrotoxicidad, hipertensión, toxicidad islotes pancreáticos, hirsutismo, hipertrofia gingival, alopecia, hiperkalemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia. La nefrotoxicidad se puede manifestar como alteraciones sólo funcionales o estructurales. Las alteraciones funcionales son: disminución de la filtración glomerular por vasoconstricción arteriolar aferente, retención de sodio, edema, hipertensión, hiperkalemia, hipomagnesemia, acidosis hiperclorémica, hiperuricemia. Las alteraciones estructurales son: microvacuolización isométrica de los túbulos, necrosis tubular, fibrosis intersticial, esclerosis glomerular segmentaria o global, hialinosis arteriolar. Estas alteraciones se han atribuido a alteraciones de la L-arginina óxido nítrico y a alteraciones en la producción endotelial de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) inducidas por CsA (y también Tc). Otros factores involucrados son el aumento en la producción de TGF $\beta$ , aumento de endotelina 1, aumento en la síntesis de matriz mesangial, aumento en la actividad simpática intrarenal. En asociaciones con inhibidores de mTOR se ha establecido que CsA es más tóxica que Tacrolimus (37).

Interacciones farmacológicas. Drogas que disminuyen los niveles sanguíneos y AUC de CsA por aumento de la actividad P450: rifampicina, barbituratos, fenitoína, carbamazepina. Drogas que disminuyen los niveles de CsA en menor grado y frecuencia: trimetopim endovenoso, imipenem, cefalosporinas, terbinafina, ciprofloxacino, ticlopidina, hierba *Hypericum perforatum*. Drogas que aumentan los niveles y AUC de Ciclosporina por disminución de la actividad P450: verapamilo, diltiazem, amlodipino, nicardipino, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir. Drogas que aumentan en forma leve los niveles y AUC de Ciclosporina por disminución de la actividad P450: cimetidina, ranitidina, omeprazole, corticoides, contraceptivos orales, anabólicos, testosterona, danazol, somatostatina, amiodarona, carvedilol, alopurinol, bromocriptina, cloroquina. La metoclopramida y el jugo de pomelo aumentan la absorción de CsA.

## 6. TACROLIMUS (Tc), PROGRAF®

Es un macrólido aislado del *Streptomyces tsukubaensis*:

- a) **Mecanismo de acción:** Tc al igual que CsA actúa principalmente en los Linfocitos T y B. Se une al ligando FKBP el mismo de Rapamicina. El complejo permite la inhibición de Calcineurina y de las proteínas reguladoras de la actividad de los genes que participan en la respuesta de rechazo (IL-2, IFN $\gamma$ , TNF, etc). Tc también aumenta la expresión de TGF $\beta$  que antagoniza a las citoquinas pro rechazo. Tc es 100 veces más potente que CsA a iguales concentraciones; inhibe en mayor grado la incidencia de rechazo post trasplante por lo que está especialmente indicado en trasplantes con riesgo inmunológico (25, 37).
- b) **Indicaciones y contraindicaciones:** Tc está indicado como droga de inicio post trasplante en prácticamente todos los trasplantes de órganos sólidos como alternativa al Neoral® efectuándose la elección de acuerdo a protocolos locales. Se ha generalizado el uso de Tc en trasplante pediátrico al obviarse con esta alternativa los efectos secundarios cosméticos del Neoral® que conllevan abandono de tratamiento. Los resultados a largo plazo en trasplante renal son similares con Tc o CsA. Las contraindicaciones relativas son: intolerancia por el medicamento, nefrotoxicidad, diabetes post trasplante, neurotoxicidad, cáncer, infección por BK virus resistente a reducción de dosis de Tc.
- c) **Efectos adversos:** Nefrotoxicidad, hipertensión, neurotoxicidad (temblor, parestesias, cefalea, insomnio, convulsiones), intolerancia a la glucosa, toxicidad islotes pancreáticos, diabetes cuando se asocian esteroides, hiperkalemia, hipomagnesemia, hiperlipemia, hiperuricemia. La nefrotoxicidad es similar a la de CsA. Paradojalmente hay casos en los que la nefrotoxicidad por CsA se puede aliviar con el cambio a Tc y viceversa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82: 593-602.
2. Tan HP, Smaildone MC., Shapiro R. Immunosuppressive Preconditioning or Induction Regimens. Evidence to Date. *Drugs* 2006; 66: 1535-1545.
3. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004;351: 2715-2729.
4. Vincenti F, de Andrés A., Becker T., Choukroun G., Cole E., González-Posada JM., *et al.* Interleukin 2 Receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transplant International*. 2006; 19 :446-457.
5. Patlolla V., Zhong X., Reed GW., Mandelbrot DA.. Efficacy of Anti-IL-2 Receptor Antibodies Compared to no Induction and to Antilymphocyte Antibodies in Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:1832-1841.
6. Offner G., Toenshoff B., Höcker B., Krauss M., Bulla M., Cochat P., *et al.* Efficacy and Safety of Basiliximab in Pediatric Renal Transplant Patients Receiving Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil and Steroids. *Transplantation* 2008; 86:1241-1248
7. Brennan DC., Daller JA., Lake KD., Cibrik D., Del Castillo D.; Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus Basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355 :1967-1977.
8. Gonçalves LF., Ribeiro AR., Berdichevski R., Joelsons G., Proença MC., Manfro RC. Basiliximab Improves Graft Survival in Renal Transplant Recipients With Delayed Graft Function. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 437-438.
9. Goggins WC., Pascual MA., Powelson JA., Magee C., Tolkoff-Rubin N., Farrell ML., *et al.* A prospective randomized controlled clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 798-802.
10. Naujokat C., Berges C., Fuchs D., Sadeghi M., Opelz G., Daniel V. Antithymocyte Globulins Suppress Dendritic Cell function by Multiple Mechanisms. *Transplantation* 2007;83: 485-497.
11. Liu Z., Fang Y., Wang X., Wang P., Yun P., Xu H. Upregulation of Molecules Associated With T-Regulatory Function by Thymoglobulin Pretreatment of Human CD4+ Cells. *Transplantation* 2008; 86: 1419-1426.
12. Morris PJ., Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): A systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006; 81:1361-1367.
13. Magliocca JF., Knechtle SJ. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19: 705-714.
14. Trzonkowski P., Zilvetti M., Friend P., Wood KJ. Recipient memory-like lymphocytes remain unresponsive to graft antigens after Campath-1H induction with reduced maintenance immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82:1342-1351.
15. Shapiro R., Zeevi A., Basu A., Tan HP, Kayler LK, Blisard DM., *et al.* Alemtuzumab Preconditioning With Tacrolimus Monotherapy. The Impact of Serial Monitoring for Donor-Specific Antibody. *Transplantation* 2008; 85: 1125-1132.
16. Thomas PG., Woodside KJ., Lappin JA., Vaidya S., Rajaraman S., Gugliuzza KK. Alemtuzumab (Campath-1H) induction with Tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation. *Transplantation* 2007; 83:1509-1512.
17. Vo AA., Wechsler EA., Wang J., Peng A., Toyoda M., Lukovsky M., *et al* Analysis of Subcutaneous (SQ) Alemtuzumab Induction Therapy in Highly Sensitized Patients Desensitized With IVIG and Rituximab. *Am J Transplant* 2008; 8: 144-149.
18. Steinmetz OM., Lange-Hüsken F., Turner JE., Vernauer A., Helmchen U., Stahl RA., *et al.* Rituximab Removes Intrarenal B Cell Clusters in Patients With Renal Vascular Allograft Rejection. *Transplantation* 2007; 84: 842-850.
19. Gloor J., Cosio F., Lager DJ., Stegall MD. The Spectrum of Antibody-Mediated Renal Allograft Injury: Implications for Treatment. *Am J Transplant* 2008; 8: 1367-1373.
20. Vo AA., Lukovsky M., Toyoda M., Wang J., Reinsmoen NL., Lai CH., *et al.* Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359: 242-251.
21. Vincenti F, Larsen C., Durrbach A., Wekerle T., Nashan B., Blanche G., *et al.* Costimulation blockade with Belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353: 770-781.

22. Vincenti F. Costimulation blockade-what will the future bring?. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1293-1296.
23. Matas AJ. Minimization of steroids in kidney transplantation. *Transpl Int* 2009; 22: 38-48.
24. Luan FL., Steffick DE., Ojo AO. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy?. *Kidney Int* 2009; 76: 825-830.
25. Gaston RS. Current and Evolving Immunosuppressive Regimens in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S3-21.
26. Allison AC., Eugui EM. Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection. *Transplantation* 2005; 80: S181-190.
27. Knight SR., Morris PJ. Does the Evidence Support the Use of Mycophenolate Mofetil Therapeutic Drug Monitoring in Clinical Practice? A Systematic Review. *Transplantation* 2008; 85: 1675-1685.
28. Kälble T., Alcaraz A., Budde K., Humke U., Karam G., Lucan M., *et al.* Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology, 2009. Disponible en: [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Pocket/Renal\\_Transplant.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Pocket/Renal_Transplant.pdf).
29. Srinivas TR., Meier-Kriesche HU., Kaplan B. Pharmacokinetic Principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2005; 5: 207-217.
30. 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.
31. Schena FP., Pascoe MD., Alberu J., del Carmen Rial M., Oberbauer R., Brennan DC., *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.
32. Knight RJ., Kahan BD. The place of sirolimus in kidney transplantation: Can we reduce calcineurin inhibitor renal toxicity?. *Kidney Int* 2006; 70, 994-999.
33. Ayala M., Morales J., Fierro A., Herzog C., Calabran L., Buckel E. Metabolic changes following conversion from an anticalcineurin-based therapy to an everolimus-based one: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008; 40: 3265-3269.
34. Lloberas N., Torras J., Alperovich G., Cruzado JM., Giménez-Bonafé P., Herrero-Fresneda I., *et al.* Different renal toxicity profiles in the association of cyclosporine and tacrolimus with sirolimus in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3111-3119.
35. Kovarik JM., Curtis JJ., Hricik DE., Pescovitz MD., Scantlebury V., Vasquez A. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. *Transplant Proc.* 2006; 38: 3456-3458.
36. Sauma D., Fierro A., Mora JR., Lennon-Duménil AM., Bono MR., Roseblatt M., *et al.* Cyclosporine preconditions dendritic cells during differentiation and reduces IL-2 and IFN $\gamma$  production following activation: a potential tolerogenic effect. *Transplant Proc.* 2003; 35: 2515-7.
37. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A., Vitko S., Nashan B., Gürkan A., *et al.* Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.
38. Ciancio G., Burke GW., Gaynor JJ., Carreno MR., Cirocco RE., Mathew JM., *et al.* A randomized trial of three renal transplant induction antibodies: early comparison of Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and steroid dosing, and newer immunomonitoring. *Transplantation* 2005; 80: 457-465.