

Farmacología de la inmunosupresión

OLGA MARISCAL FERNÁNDEZ, EMILIO VARGAS CASTRILLÓN,
ALFONSO MORENO GARCÍA

Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se está resolviendo cada vez con más éxito el reto terapéutico de mantener un tejido extraño en contacto con la complejidad del sistema inmune del organismo humano sin que sea eliminado; paralelamente comporta un desafío el conseguir destruir aquellas células que escaparon de la regulación inmunológica sin dañar las células propias del individuo. Todo ello se va consiguiendo gracias al avance de la Inmunología y sus mecanismos moleculares. Así, con el desarrollo de los trasplantes y el perfeccionamiento de los fármacos que los hacen posible se ofrece una valiosa opción terapéutica a aquellas patologías refractarias o terminales.

MECANISMOS DE DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA Y MEDIADORES

El sistema inmune se distribuye homogeneamente por todo el organismo, concentrado en ganglios o tejidos como el bazo, y en ocasiones inmerso en órganos y aparatos (digestivo, respiratorio, genitourinario). La respuesta inmune se basa en la capacidad de las células competentes para reconocer aquellas proteínas tanto endógenas como exógenas (antígenos) que les resultan «extrañas», es decir, para las que no han creado tolerancia. Los linfocitos, que son las principales células efectoras de la inmunidad, en su proceso madurativo aprenden a no desarrollar respuesta frente a los componentes del propio organismo. Si este proceso falla se deriva en fenómenos de autoinmunidad^{1, 2, 3}.

La respuesta inmune inespecífica que tiene lugar en las barreras epiteliales y mucosas se caracteriza por su acción indiscriminada y la ausen-

cia de memoria inmunológica para ese antígeno^{1, 2, 3}. Pero de más relevancia clínica es la respuesta inmune específica, que necesita un primer contacto con el antígeno (respuesta primaria), un tiempo de latencia para procesar la información e iniciar la cascada de activación y proliferación de una estirpe celular linfocitaria; de esta estirpe quedarán algunas células en reposo constituyendo la memoria inmunológica. Dicha memoria condiciona que la respuesta a una nueva exposición a ese antígeno (respuesta secundaria) sea más rápida y efectiva^{2, 3}.

Los antígenos precisan del procesamiento intracelular y la incorporación a la superficie de membrana de ciertas células para ser reconocido por los linfocitos, ya que éstos no pueden contactar con las proteínas antigénicas de forma directa. Existen unas proteínas de membrana muy polimórficas llamadas moléculas de histocompatibilidad o HLA (Human Leucocyte Antigen), que se estudiaron en los trasplantes de órganos y tejidos, y son sintetizadas mediante la lectura del material genético situado en el brazo corto del cromosoma 6. Estas moléculas tienen la capacidad de combinarse con cualquier antígeno, facilitando su expresión y unión a los receptores de membrana del linfocito⁴.

Los HLA de tipo I se encuentran como proteínas de membrana de todas las células nucleadas y las plaquetas (salvo en hematies y algunos linfocitos); están constituidos por una cadena alfa y una cadena de beta-2-microglobulina. También en las células presentadoras de antígeno (APC) se expresa el HLA de tipo I junto a proteínas endógenas como antígenos tumorales, virales o microorganismos intracelulares. Existen los subtipos HLA-A, HLA-B y HLA-C.

Los HLA de tipo II se hallan en la superficie de las células dendríticas, algunas células endoteliales, componentes del sistema mononuclear fagocítico, formando parte todas ellas de las llamadas células presentadoras de antígeno, así como en los linfocitos B y T activados. Colaboran en la expresión de antígenos de localización extracelular, que característicamente deben ser habilitados para su exposición al receptor linfocitario. Se conocen los subtipos HLA-DR, HLA-DP, y HLA-DQ^{2, 3, 4}. (Ver figura 1).

CÉLULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA

Las células del sistema inmune provienen de la médula ósea, que genera las células madre pluripotenciales de las que se diferencian tanto los linfocitos como la mayoría de las células implicadas en la respuesta inmune.

Los **linfocitos T** se desarrollan inicialmente en el timo, órgano que con la edad se va atrofiando, y ya en el adulto maduran en la médula ósea. Poseen un receptor de membrana (RCT), que es específico para cada antígeno, y estructuralmente guarda similitud con las inmunoglobulinas de

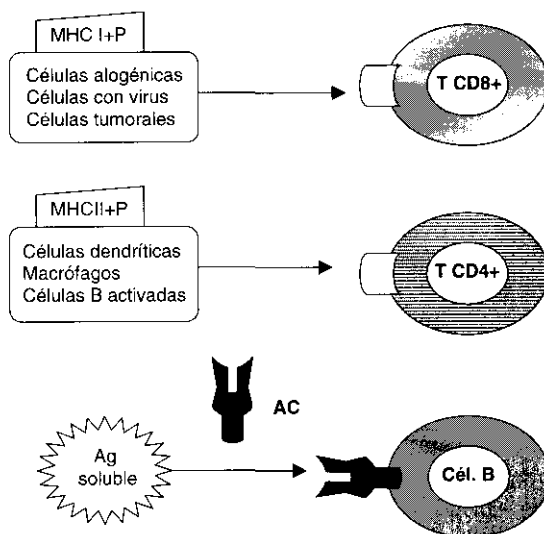


Figura 1. Respuesta inmune específica.

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad. **P:** Péptido. **Ag:** Antígeno; **Ac:** Anticuerpo.

las células B^{4,5}. Conforme va avanzando su proceso madurativo el linfocito va adquiriendo moléculas de su superficie que le van diferenciando. Todos los linfocitos T expresan el complejo CD3 («Cluster differentiation», o diferenciador de clase) en su membrana; éste forma parte de la transmisión de la señal de activación celular tras el reconocimiento antigénico. Los timocitos que finalmente son capaces de interactuar con HLA tipo II se convierten en linfocitos T CD4, y los que reconocen al HLA tipo I junto al antígeno se denominan linfocitos T CD8.

Se han reconocido tres tipos de linfocitos T CD4: (ver figura 2).

- los linfocitos TH₁, que se activan tras su contacto con células presentadoras de antígeno (inmunidad celular), y fabrican específicamente interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral beta (TNF-b), y gamma interferón (IFN-g); todos ellos poseen propiedades citotóxicas^{1, 2, 3, 4}.
- los linfocitos TH₂, implicados en la inmunidad humoral, que sintetizan IL-4, IL-5, IL-6, e IL-10, tras su contacto con células B, de forma que éstas son estimuladas para la producción de anticuerpos.
- los linfocitos TH₀, presentan un patrón mixto entre los dos subtipos previos y fabrican ambos tipos de citoquinas, con menor efectividad⁴.

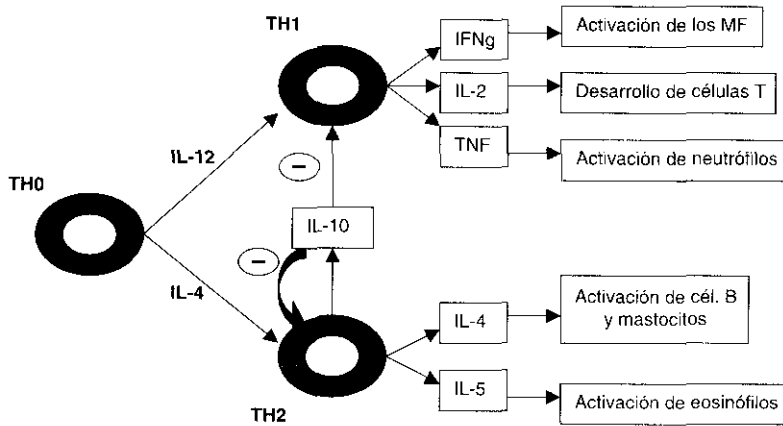


Figura 2. Subtipos de linfocitos TCD4 y funciones.
TH: Linfocito T helper o CD4. **IL:** Interleuquina. **IFN γ :** Interferón gamma.
MF: Macrófago. **TNF:** Factor de necrosis tumoral. (-): Inhibición.

Los **linfocitos B** se reconocen por la presencia de inmunoglobulinas en la superficie de membrana, moléculas que reconocen el antígeno de forma específica. Las células B deben su denominación a su origen en la médula ósea («bone marrow»), de la que se extienden por el torrente circulatorio sanguíneo y linfático hasta que se activan, tras contactar con el antígeno para el que sus inmunoglobulinas de superficie son específicas. Al producirse esta unión el linfocito B madura para transformarse en célula plasmática especializada en la síntesis de inmunoglobulinas en grandes cantidades^{1,2,3}.

De forma resumida expondremos que existen cinco clases de inmunoglobulinas, que en orden decreciente de su concentración sérica son: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Se trata de proteínas formadas por grupos globulares configurando una tetrámera de dos cadenas peptídicas pesadas H que son idénticas y dos cadenas ligeras L, también idénticas. La cadena pesada determina el subtipo de inmunoglobulina (gamma, alfa, mu, delta y épsilon). En el extremo aminoterminal de las cadenas, tanto pesadas como ligeras, se distingue una región variable V, que se modifica en función de los diferentes antígenos. Además las inmunoglobulinas poseen capacidad para activar el complemento, unirse a mastocitos, basófilos y células fagocíticas y atravesar las membranas biológicas^{1,2,3}.

En la membrana del linfocito B también se distinguen otras moléculas que conforman el receptor de la célula B: CD19, CD21 (es un receptor para la fracción C3d del complemento), CD81, CD79 α y β .

En el proceso de maduración el linfocito B selecciona la combinación de segmentos génicos que se traducirán en inmunoglobulinas específicas

para ese antígeno concreto, y la mantendrá toda su vida; si se divide dará lugar a un clon de células hijas también antígeno-específicas. Por otra parte la célula plasmática puede modificar el tipo de inmunoglobulina que fabrica, sin dejar de ser antígeno-específica, sintetizando una cadena pesada diferente, seleccionando el fragmento genético adecuado.

Las **células NK**, o citotóxicas naturales («natural killer»), son células mononucleadas que poseen capacidades aún no bien conocidas, entre las que destaca la lisis de aquellas células que llevan un anticuerpo fijado a su membrana. También juegan un papel importante en la destrucción de células infectadas por virus y células neoplásicas. Sus moléculas diferenciadoras de membrana son las CD16 (o receptor de la región constante de Ig), CD56 y CD94, así como un receptor para IL2. No expresan el receptor del linfocito T ni inmunoglobulinas, por lo que también se les conoce como células «Null», o nulas^{1, 2, 3}.

Las **células presentadoras de antígeno** (APC), mencionadas previamente, coinciden en su origen común en la médula ósea, pero engloba diferentes grupos celulares, que expresan en su membrana los HLA de clase I y II, participando en la respuesta inmune al exponer el antígeno procesado para su reconocimiento por el linfocito T activado. Además elaboran citoquinas esenciales en la cascada de activación de la respuesta inmunitaria^{1, 2, 3}. Se incluyen en este grupo las siguientes células:

- monocitos y macrófagos: los primeros presentes en la circulación periférica y los segundos derivados monocíticos en el seno de órganos y tejidos (células de Kupffer del hígado, células mesangiales del riñón y pulmón o microglía cerebral). Todos ellos poseen capacidad fagocítica, muestran el antígeno al linfocito T CD4, y liberan mediadores proteolíticos participantes del proceso inflamatorio.
- células dendríticas: ubicadas en la piel (células de Langerhans), y tejidos linfoides, a parte de exponer el antígeno apenas se le reconocen funciones fagocitarias u otra misión en la respuesta inmune.
- linfocitos B activados realizan también labores de presentación antigénica, sobre todo en el procesamiento de antígenos localizados en las mucosas.

Los **granulocitos**, entre los que se incluyen neutrófilos, eosinófilos y basófilos, median en la respuesta inmune humoral, principalmente; así los neutrófilos, siendo los más abundantes en la circulación periférica, se encargan de la fagocitosis de microorganismos mediante sus vacuolas citoplasmáticas, y habitualmente son las predominantes en un infiltrado inflamatorio; son portadores de receptores para las Ig (su Fc) y factores del complemento (C3b particularmente). Los eosinófilos y basófilos profesan gran afinidad por la IgE, que despliega la degranulación de éstas

células y desencadena la reacción alérgica aguda; así también participan en la defensa a la infección por patógenos multicelulares, especialmente parásitos helmínticos; para esto último se procuran seleccionar células con baja afinidad para IgE^{1,4}.

PROCESO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Desde que las células del sistema inmune se ponen en contacto con el antígeno hasta que se dispara en toda su complejidad la respuesta inmune, se establecen una serie de estadios:

1. Reconocimiento y presentación del antígeno: basado en la constante vigilancia⁴ que realizan las APC así como los linfocitos, allí donde se encuentre una sustancia extraña al sistema inmune, será captada por las APC, procesada dentro del citoplasma y expresada en la membrana junto al HLA. Cuando se trata de oligopéptidos endógenos se produce una hidrólisis en el retículo endoplasmático y un transporte activo desde el citosol para exponerse en la superficie junto al MHC de tipo I. Si, por el contrario se contacta con proteínas exógenas, éstas se mostrarán junto al MHC tipo II, previa hidrólisis en vacuolas lisosómicas de carácter ácido. De forma excepcional cabe distinguir otro tipo de procesamiento para los superantígenos, un grupo de proteínas, tanto intra como extracelulares, derivadas de un amplio espectro de microorganismos, que no precisan de la preparación intracitoplasmática y son capaces de expresarse en la membrana sin ubicarse en la proximidad de la molécula de HLA tipo II. Por ello, son potentes estimuladores de un mayor número de linfocitos.
2. Adhesión de linfocitos y otras células^{2,3}: mediante proteínas integrales denominadas integrinas, que se encargan de unir la membrana celular al citoesqueleto, y selectinas o moléculas de adhesión, ambas facilitan la migración de polimorfonucleares y linfocitos al endotelio y así alcanzar los órganos linfoides y otros tejidos. También participan en las interacciones entre APC, linfocitos B y T⁴.
3. Respuesta inmune mediada por células: la activación linfocitaria se propicia por dos señales, la primera que proviene del propio antígeno; para el linfocito B se suele tratar de una proteína con distintas regiones de unión a la Ig o epítopos; la célula B también puede reconocer específicamente carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos, aunque menos frecuentemente. Y pueden encontrarse disueltos o fijados a una matriz sólida. Sin embargo la célula T se estimula con menos variedad de antígenos, y no se une a las proteínas disueltas. La segunda señal coactivadora procede de moléculas adi-

cionales ubicadas en la superficie de las APC, como la B7/CD80, que estimula a los linfocitos T, o la CD40-L de la membrana del T CD4 para activar a la célula B. Los receptores de membrana que se unen a estas moléculas son el complejo CD28 en el linfocito T y el CD40-CD154 en el linfocito B. En caso de que no llegase a ocurrir la segunda señal la respuesta linfocitaria sería pobre en la secreción de citoquinas e ineficaz para una nueva exposición al antígeno, pudiendo derivar en apoptosis o muerte celular^{4, 5}.

4. El crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B: requiere la existencia en el medio de suficientes concentraciones de citoquinas, hormonas peptídicas con acción autocrina, efectuando una autoestimulación y expresión de receptores de membrana para la propia citoquina, y una función paracrina, estimulando las células de su microentorno⁴. Como ya mencionamos, los linfocitos T CD4 activados se diferencian en TH1, aquellos que participan en la inmunidad

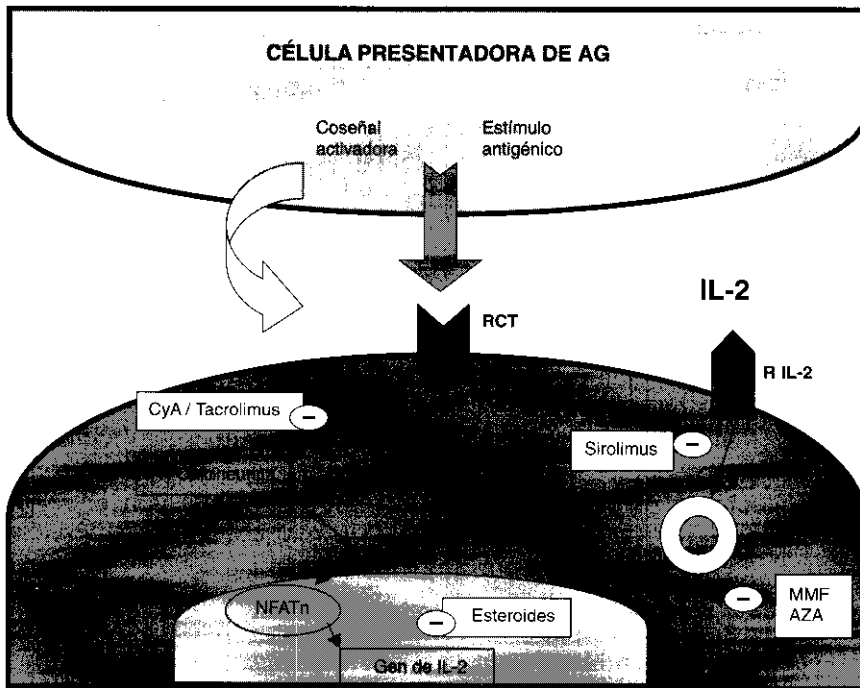


Figura 3. Mecanismos de acción de los agentes inmunosupresores.

RCT: Receptor de célula T. RIL-2: Receptor de interleuquina 2. NFAT: Factor nuclear de células T activadas. CyA: Ciclosporina A. MMF: Mofetil micofenolato. ATA: Azatioprina. Ca⁺⁺: Calcio. (-): Inhibición.

- celular secretando IL-2 e IFN-g, y los TH2 que regulan la respuesta humoral secretando IL-4 e IL-13. Entre ambos existe una regulación con mecanismos de inhibición mutua, como se muestra en la figura 3. Las citoquinas más relevantes en este estadio son la IL-2 (factor de crecimiento para linfocitos T y diferenciador de linfocitos B), la IL-10 (frena la liberación de mediadores y favorece la síntesis de IgM e IgA), y el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β).
5. Citotoxicidad mediada por células^{2, 3}: de forma inespecífica la llevan a cabo las células NK, activadas por la IL-2, que sin reconocimiento del antígeno y por mecanismos aún poco conocidos, destruyen las células diana. De forma específica actúan los linfocitos T citotóxicos y supresores TCD8+, reconociendo el antígeno expresado junto al HLA I, se activan y expanden por mediación de la IL-2, y lisan la célula diana por mecanismos de apoptosis ayudadas por enzimas proteolíticas (granzimas) y proteínas que generan orificios en la membrana (perforinas). Se les atribuye un papel fundamental en las células infectadas por virus.
 6. Respuesta inmune mediada por anticuerpos: se lleva a cabo en dos etapas, la respuesta primaria en el primer contacto con el antígeno es lenta (5-7 días), y el anticuerpo predominante es IgM. Por mediación de las IL-4, IL-5 e IL-6 se facilita el crecimiento y diferenciación desde las células B a plasmáticas, fabricando ya IgM e IgG específicas. De esta forma en el segundo contacto con el antígeno la respuesta secundaria es más potente. Los anticuerpos generados se unen al antígeno en disolución o fijado en una célula diana, facilitando la fagocitosis por células NK y macrófagos o activando el complemento. Algunas de las citoquinas generadas por esta vía, como el TNF α , favorecen la migración de leucocitos al foco inflamatorio atravesando el endotelio.
 7. Los fenómenos de alorreactividad y rechazo de tejidos trasplantados: se debe a que gran parte de los linfocitos de un individuo reconocen y responden frente a las moléculas HLA (I y II) alogénicas, es decir de otro individuo de su misma especie. En el rechazo agudo de un tejido trasplantado se estimula la alorreactividad con una respuesta mediada por linfocitos TCD8 citotóxicos frente a las moléculas HLA tipo I del injerto y la reacción de linfocitos TCD4 frente a las HLA tipo II de las APC que infiltran dicho tejido trasplantado. El fenómeno del rechazo hiperagudo (en las primeras horas postrasplante) se debe a que en el receptor existían ya previamente formados anticuerpos frente al HLA alogénico, éstos se unen al complemento y destruyen el tejido rápidamente^{2, 3}.
 8. Reacción de injerto contra huésped: ocurre cuando se trasplantan células inmunocompetentes con diferente HLA a un individuo

inmunodeprimido; estos linfocitos T donados reconocen a las células del receptor como extrañas y reaccionan contra ellas. Este fenómeno complica gravemente el trasplante alogénico de médula ósea y la transfusión sanguínea en el inmunodeficiente^{2, 3}.

BASES Y MECANISMOS DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Como se deduce de lo expuesto con anterioridad los linfocitos T son una pieza esencial en la repuesta inmunitaria y constituyen el objetivo de la mayoría de las terapias inmunosupresoras. Las bases sobre las que asienta una terapia inmunosupresora eficaz consisten en conocer que la fase inicial de la respuesta inmune, en el procesamiento antigénico, proliferación y diferenciación linfocitaria, así como la síntesis de citoquinas, se puede suprimir de forma más eficaz que la respuesta secundaria, una vez que ya se ha generado la memoria inmunológica. Así mismo es más probable que se alcancen mejores resultados en la inhibición de la respuesta al antígeno si la terapia se administra antes de la exposición a éste. Finalmente cabe precisar que la terapia inmunosupresora está sujeta a variaciones en la dosis eficaz, según la diferente reacción inmune que cada antígeno desencadena^{5, 6}.

Las sucesivas generaciones de fármacos con acción inmunosupresora han desarrollado mecanismos de citotoxicidad más específica, con menos efectos colaterales. En la diversidad de eventos clínicos que obligan a suprimir la reacción inmune se encuentran el trasplante de órganos, la prevención de la enfermedad hemolítica por Rh incompatible en el neonato y las enfermedades autoinmunes; por su relevancia clínica nos centraremos sobre todo en la prevención del rechazo de órganos trasplantados⁶. Los niveles a los que actúan los diferentes grupos farmacológicos se basan en el conocimiento de los mecanismos de generación y amplificación de la respuesta inmune. Así se dedujo que fármacos usados en la terapia antitumoral podrían tener un papel relevante como citotóxicos inespecíficos¹, inhibiendo el crecimiento de células inmunocompetentes y aquellas no inmunes también sensibles a la deplección de bases púricas y pirimidínicas. Pero la observación de importantes fenómenos de toxicidad indiscriminada para la médula ósea y epitelios de rápida regeneración llevó a investigar vías más específicas y comenzó a introducirse la ciclosporina, originando un amplio desarrollo de los trasplantes de órganos.

Los mecanismos de acción inmunosupresora^{1, 5, 6} son los siguientes:

1. Inhibición de la expresión de citoquinas imprescindibles para la activación de la respuesta inmune (IL-2) mediante el bloqueo de la producción y transcripción génica, es decir, a nivel intracelular en los linfocitos T. Son los fármacos que se unen a las inmunofilinas,

como la ciclosporina, tacrolimus y leflunomida, así como los glucocorticoides y sirolimus.

2. Bloqueo de la acción de factores promotores de las citoquinas a nivel citoplasmático, como es el ejemplo de sirolimus.
3. Interrupción de la señal de activación en la membrana linfocitaria, por bloqueo de receptores y otras moléculas como la CD3, mediante anticuerpos monoclonales específicos, o anticuerpos policlonales no específicos.
4. Inhibición de la acción de citoquinas y factores de crecimiento de células T y B, así como de células no inmunes, mediante el bloqueo de la replicación del DNA por deplección de purinas y pirimidinas: son los antimetabolitos, citostáticos y otros fármacos citotóxicos como la azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetilo, brequinar, etc.
5. Inhibición de la diferenciación y proliferación de los linfocitos T y B, por mecanismos todavía inciertos. Es el efecto de la deoxiperqualina (o gusperlimus)⁷.

En conjunto se trata de evitar la activación de los linfocitos T, preferiblemente sólo los que de forma específica se hayan visto implicados en la respuesta inmune frente a un antígeno, y actuando en los procesos de contacto intercelular o bien inhibiendo la señal activadora que dispara la cascada de actividad tanto para APC como para linfocitos⁵. Todo ello se refleja en la figura 3.

PRINCIPALES FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

De forma esquemática nos centraremos en los fármacos más utilizados en la terapia preventiva del rechazo de trasplante, que se divide en dos etapas:

- a) Terapia inmunosupresora de inicio^{5, 8}: en la que se administran dosis más elevadas de los fármacos como ciclosporina, y además se realiza una terapia inductora con anticuerpos monoclonales anti-CD3; más recientemente parece confirmarse que podrían ser de utilidad los anticuerpos anti-IL-2. Esta primera fase se considera fundamental en pacientes con especial riesgo de desarrollar rechazo, como pacientes previamente sensibilizados.
- b) Terapia de mantenimiento: habitualmente se combinan varios fármacos para minimizar los efectos adversos y asegurar el bloqueo de la respuesta inmune a varios niveles. Así se combina ciclosporina y corticoides junto a azatioprina o micofenolato⁸.

Dentro de la diversidad de los fármacos con efecto inmunosupresor se encuentran tanto moléculas xenobióticas como sintéticas.

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACROLIMUS

Aunque estos dos fármacos poseen estructuras químicas y lugares de acción diferentes, ambos consiguen el mismo efecto en el bloqueo de la transducción de señales en los linfocitos T. La ciclosporina es un polipéptido cíclico obtenido a partir del hongo *Tolypocladium inflatum* gams, con efecto antibiótico, y una estructura de 11 aminoácidos dispuestos cíclicamente, y todos los nitrógenos amínicos se encuentran metilados^{6, 9}. Además contiene un residuo aminoácido dextro en la posición 8, y una configuración cis en la posición 9 y 10 de los residuos metilados; es una molécula altamente hidrófoba, por lo que debe solubilizarse para su administración oral⁶. El efecto inmunosupresor de la ciclosporina se lleva a cabo tras formar un complejo heterodímero con una proteína citoplasmática denominada ciclofilina, que pertenece a la familia de promatasas denominadas inmunofilinas con acción de plegamiento de proteínas relacionadas con la diferenciación celular, y posteriormente unirse a la calcineurina para inhibir su actividad catalítica. Tras activarse el receptor de la célula T, aumenta el calcio intracelular y se pone en marcha la actividad de la calcineurina^{5, 6, 9}, como fosfatasa de serina-treonina, que desfosforila un factor citosólico de células T activadas (NFATc); así éste puede introducirse en el núcleo (NFATn) y regular la transcripción de varios genes entre los que destacan los que codifican la IL-2, el factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IFN-g, etc. La calcineurina también actúa sobre una proteína activadora de octámero (OAP) del citosol, que posee así mismo funciones de facilitar la transcripción una vez que se ubica en el núcleo. Por tanto el efecto resultante de la inhibición de la calcineurina es una reducción de la producción de IL-2 y paralelamente un aumento de la expresión del factor transformante del crecimiento beta (TGF- β); éste es un potente inhibidor de la proliferación de células T dependientes de IL-2 y de T citotóxicos, y es el responsable del efecto inmunosupresor global de la ciclosporina, y parte de sus acciones inmunomoduladoras se atribuyen al bloqueo de inmunofilinas extracelulares con actividades quimiotácticas.

En cuanto a su farmacocinética se administra por vía intravenosa (solución de 50mg/ml) y por vía oral; en la presentación oral existe una diferencia en el patrón de absorción entre la conocida cápsula de gelatina de 25 ó 100 mg, que proporciona una biodisponibilidad en torno al 25%, y la nueva presentación en microemulsión, recientemente aprobada (de 25,

50 y 100 mg), se consiguen niveles plasmáticos más estables y con menos variaciones interindividuales^{1, 6}. Además la microemulsión forma micelas que facilitan su absorción independiente de la secreción biliar, como ocurría con la gelatina y logra menor interferencia de la comida en dicha absorción. La concentración máxima se alcanza entre 1 y 4 horas de la administración, seguido de un gran volumen de distribución aparente (4-8L/Kg). Su vida media es de 25 a 30 horas. En el torrente sanguíneo se une a los eritrocitos en un 60-70%, de forma que sólo existe un 2% de fracción libre y un 98% unido a proteínas, especialmente lipoproteínas. El hígado metaboliza por oxidación la mayor parte del fármaco, mediante el citocromo P450, si bien se conoce la metabolización presistémica (intestinal) contribuyendo a la variabilidad y a la posibilidad de inducción por otros fármacos. Posteriormente se generan unos 30 metabolitos con cierta capacidad inmunosupresora y tóxica. La excreción biliar predomina sobre la renal, que es de un 6%, si bien la fracción activa es de 1 y 0.1 % respectivamente. También pasa a la leche materna, lo que contraindica la lactancia. Cabe la posibilidad de monitorizar los niveles plasmáticos de la ciclosporina durante la terapia, dado que se conoce su estrecho rango terapéutico, entre 100-200 ng/ml para prevenir el rechazo, aunque estas cifras pueden ampliarse de 75 a 375 ng/ml según el tipo de trasplante. Durante el tratamiento se debe vigilar la función renal, ya que la nefrotoxicidad constituye uno de los principales factores que limitan la terapia. Dicha toxicidad es dosis dependiente, y se agrava con la isquemia, la hipertensión severa o el uso conjunto de otros fármacos nefrotóxicos y se suele tratar con agentes vasodilatadores. También debe vigilarse la hiperpotasemia, la hipertensión, y la hepatotoxicidad. Cabe destacar la aparición de hipertricosis, hiperplasia gingival, disestesias, hiperglucemia, hiperlipidemia, molestias gastrointestinales, la predisposición a infecciones oportunistas, así como la aparición de tumores sólidos, sarcomas y linfomas^{1, 6, 9}.

El tacrolimo, o FK506, es un antibiótico extraído del *Streptomyces tsukubaensis*, de carácter hidrófobo, con acción inhibitoria de la calcineurina por medio de un complejo que forma este fármaco con una inmunofilina citoplasmática denominada proteína fijadora de FK (FKBP). El resultado inhibitorio de la activación de los linfocitos T es equivalente al efecto de la ciclosporina, pero unas 100 veces más potente que ésta^{1, 6, 7, 9}.

Su administración puede ser oral o intravenosa, y su absorción se ve interferida por los alimentos, observándose gran variabilidad interindividual en la biodisponibilidad oral. Dada su naturaleza liposoluble llega a los tejidos con un amplio volumen de distribución y su vida media se sitúa en 6 a 12 horas para trasplantados y discretamente superior en sanos. La metabolización hepática por el citocromo P450 es amplia, y la excreción biliar de los metabolitos suponen una cuarta parte del fármaco. En cuanto a su toxicidad no difiere de la descrita para la ciclosporina, salvo en la

aparición de hipertricosis o hiperplasia gingival. De ello se deduce que se contraíndica asociar ambos inhibidores de la calcineurina¹.

GLUCOCORTICOIDES

La indicación de los esteroides corticosuprarrenales en la terapia inmunosupresora se debe a su capacidad de actuar sobre las células del sistema inmune mediante la inhibición de la migración leucocitaria al foco inflamatorio, bloqueando también sus funciones fagocíticas, e impidiendo en la médula ósea la generación de todas las subpoblaciones leucocitarias^{1, 6, 9}. Por otro lado se encarga de abortar la expresión del HLA de tipo II en macrófagos y endotelio, y de bloquear la transcripción génica de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , etc.).

Los corticoides se suelen administrar en politerapia, para evitar el rechazo agudo del trasplante, a dosis altas, y en dosis menores para prevenir la enfermedad de injerto contra huesped del trasplante de médula ósea, o para atenuar los fenómenos alérgicos en la administración de anticuerpos. Sus efectos tóxicos, relacionados con la terapia prolongada son la predisposición a infecciones, la hiperglucemia, osteopenia o la patología ulcerosa.

SIROLIMO (RAPAMICINA)

Se trata de un macrólido de estructura similar al tacrolimo, de naturaleza hidrófoba, que inhibe la proliferación de los linfocitos T en fases de presíntesis del ciclo celular. En los linfocitos B frena la producción de anticuerpos mediados por citoquinas. Todavía se encuentra en fase de investigación para su aplicación en la clínica^{5, 7, 9}.

ANTICUERPOS

Su utilidad terapéutica se basa en el reconocimiento y neutralización mediante la acción del sistema complemento, que los anticuerpos realizan con las sustancias antigénicas. La capacidad neutralizadora depende del tipo de antígeno y los efectos adversos dependen del tipo de anticuerpo del que se trate^{1, 6, 9}.

Los anticuerpos policlonales, o globulina antitimocítica, se obtiene a partir de suero hiperinmunizado de varios animales, sensibilizados con linfocitos T humanos (habiendo retirado los sensibilizados para los grupos sanguíneos, HLA, etc.), por lo que se trata de una terapia antígeno-específica, que al ser inyectada por vía intravenosa, se liga a la superfi-

cie de los linfocitos T, provocando una linfopenia por citolisis y un bloqueo de la respuesta inmune. Se aplica clínicamente en el rechazo agudo del trasplante, como prevención y en el seno de éste. La eficacia no es constante por diferencias entre cada preparado, y como principales efectos secundario puede aparecer fiebre, temblor, exantema, pancitopenia, y ocasionalmente enfermedad del suero, o anafilaxia.

Los anticuerpos monoclonales más utilizados son el anti-Rh (D), y el muromonab-CD3. Éstos se generan en linfocitos B murinos, y al ser antígeno-específicos poseen mayor eficacia clínica. El muromonab-CD3 u OKT3⁶ actúa frente a la molécula CD-3 presente en todos los linfocitos T, y ubicada cerca del lugar de reconocimiento del antígeno, de forma que al unirse a la CD3 se desencadena una promoción de la síntesis de citoquinas como la IL-1, 2, 6, TNFa, y otros que llevan a la citolisis. Además los OKT3 provocan una internalización de la molécula CD3 junto al receptor de la célula T, lo que a bloquea funcionalmente. Su administración intravenosa diaria durante 2-3 semanas proporciona un efecto reversible durante 24 horas. El llamado efecto tras la primera dosis consiste en fiebre, escalofríos, opresión torácica y disnea, que se debe a la liberación de citoquinas y se atenúa con los corticoides profilácticos. En los casos más severos puede darse edema agudo pulmonar.

FÁRMACOS CITOSTÁTICOS

La **azatioprina** es un antimetabolito purínico, profármaco de la 6-mercaptopurina, que al contactar con el glutatión y otros grupos sulfhidrilo, se transforma en 6-mercaptopurina, e interfiere en la síntesis de purina de novo, aportando Tio-IMP que pasa a Tio-GMP y a Tio-GTP, dañando la estructura de DNA de la que forme parte. Por tanto inhibe la fase proliferativa de las células inmunes, especialmente los linfocitos T. Su absorción oral es adecuada, con biodisponibilidad del 85%. Tras la metabolización hepática su eliminación es en parte renal. Se debe tener en cuenta que el alopurinol aumenta los niveles de azatioprina porque la xantinaoxidaa es una enzima importante para la degradación de la 6-mercaptopurina, por lo que se debe reducir la dosis de azatioprina en la administración conjunta. La mielotoxicidad puede aparecer incluso a dosis bajas; además se ha descrito hepatotoxicidad, síntomas digestivos, y facilidad para las infecciones^{1, 6, 9}.

El **mofetil micofenolato** es un éster del ácido micofenólico (MPA), el cual es el metabolito activo con acción inhibitoria de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina (IMP), enzima crucial en la síntesis de novo de las purinas, afectando por ello a linfocitos T y B, que no pueden servirse de las purinas recicladas por vías de recuperación de fragmentos. En este punto radica su especificidad. Posee buena absorción oral, con una biodisponibi-

lidad del 95%, y una fracción del 97% unida a proteínas. En un alto porcentaje se elimina por el riñón (90%). Se conoce su interferencia y reducción de la absorción en compañía de antiácidos, como el hidróxido de magnesio y de aluminio así como con colestiramina. No se altera conjuntamente con ciclosporina. Es un fármaco bien tolerado, observándose molestias gastrointestinales, en ocasiones severas, y casos de pancitopenia^{1, 6, 9, 10}.

GUSPERLIMUS

Se trata de un análogo sintético de la espergualina¹¹ cuyo efecto se cree localizado en la maduración celular, es decir que detiene el paso de células en fase G_0 del ciclo celular a G_1 o fase de preparación para la síntesis premitótica inducida por IL2. Su administración debe ser intravenosa dado que su absorción oral es escasa (5%). Se encuentra en fase de ensayo para su aplicación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE COS, M.A.; MERINO, J.: «Fármacos inmunodepresores e inmunoestimuladores». En: Florez, J.: «Farmacología humana». 3ª Ed. Masson, Barcelona, 1997. 389-406.
2. GALLART, T.; VIVES, J.: «Inmunología». En: Farreras, P.; Rozman, C.: «Medicina interna». 12ª Ed. Doyma, Barcelona, 1988. 2593-2637.
3. HAYNES, B.F.; FAUCI, A.S.: «Introduction to the immune system». En: Fauci, A.S. et al. «Harrison's principles of internal medicine». 14ª Ed. Mc Graw-Hill, New York, 1998. 1753-1776.
4. RICH, R.: «The human immune response». En: Rich, R.: «Clinical immunology, principles and practice». Mosby, Missouri, 1996. 1-24.
5. DENTON, M.; MAGEE, C.; SAYEGH, M.: «Immunosuppressive strategies in transplantation». *The Lancet*, 1999; 353: 1083-1090.
6. DIASIO, R.; LOBUGLIO, A.: «Inmunomoduladores: fármacos inmunosupresores e inmunoestimulantes». En: Hardman, J.C. «Las bases farmacológicas de la terapéutica». 8ª Ed. Mc Graw Hill, México DF 1996. 1371-1386.
7. MORRIS, R.: «Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs». *Ther Drug Monit.* 1995; 17: 564-569.
8. BARRY, J.: «Immunosuppressive drugs in renal transplantation». *Drugs.* 1992; 44 (4): 554-566.
9. MCCOMBS, C.; DESHAZO.: «Immune system disorders». En: Spleight, T.: «Avery's drug treatment. Adis International», Auckland 1997. 1296-1340.
10. FULTON, B.; MARKHAM.: «Mycophenolate mofetil». *Drugs.* 1996; 51 (2): 278-298.
11. GERBER, D.; BONHAM, C.; THOMSON, A.: «Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application». *Transplant Proc.* 1998, 30: 1573-1579.