

# NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

**45**

**INMUNOSUPRESORES EN TRASPLANTE RENAL**

Capítulo  
**45**

IMMUNOSUPRESORES EN TRASPLANTE RENAL

## INMUNOSUPRESORES EN TRASPLANTE RENAL

**Dr. Rafael Gomez**

*Médico internista nefrólogo,  
grupo trasplantes dime*

**Dra. Liliانا Mesa**

*Médico internista nefróloga, grupo trasplantes fvl*

**Dr. Norman Alhadj**

*Medico internista nefrólogo, grupo trasplantes dime*

### INTRODUCCION

La inmunosupresión busca la inhibición del sistema inmunitario naíve, adaptativo e innato con el fin de controlar, inhibir o adaptar los mecanismos biológicos que se ponen en marcha con el trasplante de órganos, generando la respuesta de rechazo. Es por esto que el desarrollo de medicamentos inmunosupresores es la clave en el éxito del funcionamiento del injerto. Su uso va desde la fase de inducción, el mantenimiento y en el manejo de episodios mismos de rechazo.

La era de trasplante renal en humanos comenzó a desarrollarse a partir de 1950, con el primer trasplante renal exitoso en 1954 por el grupo del Dr. Joseph Murray en el Peter Bent Brigham Hospital en Boston Massachusetts entre gemelos idénticos.

La primera terapia para inmunosupresión fue la irradiación corporal total y en trasplantes con donantes vivos se utilizaron protocolos de desensibilización con politransfusiones, prácticas que se abandonaron con la aparición de los primeros fármacos inmunosupresores.

La azatioprina fue introducida a comienzos de 1960s y posteriormente la prednisolona. Los anticuerpos policlonales, la globulina anti-linfocito (ALG) y la globulina anti-timocito (ATG) aparecieron hacia mediados de 1970s.

A la combinación de corticoides mas azatioprina se le denominó “*inmunosupresión convencional*” (entre 1962 – 1983), con tasas de rechazo agudo superiores al 85% y uso recurrente de pulsos de esteroides.

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 llamo inducción y a lo segundo inmunosupresión de mantenimiento.

La azatioprina y la prednisolona fueron utilizados entonces como terapia de mantenimiento y la ATG y la ALG como inductores o como terapia para rechazo córtico resistente, con tasas de sobrevida del injerto cercanas al 50% en el primer año y mortalidad alrededor del 10% al 20%.

La aparición de la ciclosporina (CsA) en 1983, definió un cambio determinante en el manejo inmunosupresor, mostrándose como un medicamento pionero en el control del rechazo agudo, con aumento en la supervivencia del injerto renal anual, de 65% a más del 80% con la combinación de CsA, corticoides y azatioprina (*triple terapia*). Así mismo disminuyeron los requerimientos de esteroides con menores complicaciones médicas y quirúrgicas. Se constituyó como terapia estándar.

En 1985 apareció el primer anticuerpo monoclonal el OKT3 para ser utilizado en rechazo agudo cortico-resistente y como terapia de inducción en pacientes de alto riesgo inmunológico. De esta manera hacia 1990 la sobrevida renal a un año alcanzó el 90%.

A partir de 1995 se introducen nuevos inmunosupresores al manejo del trasplante renal, tacrolimus (TC), micofenolato mofetilo (MMF) y hacia 1999 aparece la rapamicina. Estos medicamentos han permitido controlar los episodios de rechazo agudo hasta alcanzar un promedio actual inferior al 10 - 15%. Ahora las tasas de rechazo agudo están alrededor del 10% con pautas de inmunosupresión que pueden llegar a estar libres de esteroides.

El progreso de la investigación inmunológica ha dejado claro que no solo hay que anular la respuesta efectiva de rechazo provocado por la colaboración de células presentadoras de antígenos (CPA), 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 el tiempo de sobrevida del injerto.

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES

La inmunosupresión puede ser lograda mediante la depleción de linfocitos; desviando el tráfico de estos; o bloqueando sus rutas de respuesta actuando sobre las 3 señales de la respuesta aloinmune.

La **señal 1** es una señal antígeno específica dada por el estímulo que ejercen las CPA sobre los receptores de las células T y que es traducida por complejos CD3, desencadenando activaciones enzimáticas y segundos mensajeros nucleares donde el primer paso lo constituye la activación de la calcineurina.

La **señal 2** es una señal co-estimuladora no antígeno específica dada por el anclaje de B7 en la CPA sobre el CD28 en la célula T.

Estas dos señales activan las vías intracelulares que llevan a la expresión de interleukina (IL) 2 y otras citoquinas promotoras de crecimiento.

La estimulación del receptor de IL-2 (CD25) lleva a la activación de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR por sus siglas en inglés) que provee la **señal 3** la cual desencadena la proliferación celular.

En este sentido el objetivo de la terapia se puede determinar o como la búsqueda de la tolerancia adaptativa donde se presenta anergia parcial del linfocito T, disminución de la activación de tirosin quinasa y movilización de calcio (señal 1) y disminución de la respuesta a IL-2 (señal 3). Terapias recientes tienen como objetivo bloquear y/o competir con la señal 2, y han mostrado mejoría en la inmunotolerancia. Esta inmunotolerancia definiría la inactivación de células

T potencialmente autoreactivas durante su periodo de maduración en el timo.

A continuación se describirán las sustancias inmunosupresoras más frecuentemente utilizadas en clínica en el trasplante renal y que están en relación con la profilaxis de rechazo.

#### Se pueden definir seis grupos:

1. Esteroides
2. Inhibidores de la calcineurina (ICN): ciclosporina (CsA), tacrolimus (TC)
3. Antiproliferativos: azatioprina (AZA), micofenolato mofetilo (MMF) y micofenolato sódico (MFS)
4. Inhibidores de la mTOR: sirolimus (SRL) y everolimus (EVL)
5. Anticuerpos policlonales: inmunoglobulinas anti-linfocito (ALG) y la globulina anti-timocito (ATG)
6. Anticuerpos monoclonales: OKT3 (anti-CD3), basiliximab y daclizumab (anti-receptor de IL2), alemtuzumab (anti-CD52), rituximab (anti-CD20)

Los inmunosupresores pueden ser de tres tipos: corticoesteroides (grupo 1), fármacos de molécula pequeña (grupos 2, 3 y 4) y fármacos proteicos (grupos 5 y 6), siendo estos últimos donde más investigación existe actualmente.

Y en su elección se debe tener en cuenta que pueden efectuar tres efectos:

1. Efecto terapéutico (supresión del rechazo)
2. Consecuencias no deseadas de la inmunodeficiencia (infección o cáncer)
3. Toxicidad no inmune a otros tejidos

### ESTEROIDES

**Mecanismo de acción:** la mayor parte de las células de los mamíferos contienen receptores para corticoesteroides (CE).

Ejercen una potente acción antiinflamatoria derivada de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Efectos sobre diferentes estirpes celulares (monocito macrófago, linfocitos, basófilos, células endoteliales y fibroblastos) por ejemplo inhiben la función de las células dendríticas que son las más importantes CPA. Bloquean la liberación de factores quimioatrayentes y vasoactivos, inhibiendo la proliferación y el reclutamiento celular.

Los CE ejercen su efecto inmunosupresor más crítico al bloquear las citoquinas derivadas de las células T y de las CPA y la expresión de citoquinas de los receptores. Inhiben la expresión de IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, interferón- $\gamma$  (IF- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Inhiben directamente la translocación del factor de transcripción kappa B (NF $\kappa$ B).

Como resultado se inhiben todos los estados del proceso de activación de la célula T. Producen linfopenia movilizándose células T hacia el tejido linfático e inhiben la migración de estas células al sitio de inflamación o el injerto.

**Posología:** los CE se administran en trasplante en dos formas:

**Metilprednisolona intravenosa:** se utiliza en el período de inducción o como primera droga en el rechazo agudo. Ampollas de 500 mg.

Prednisolona, en terapia de mantenimiento. Tabletas de 5 y 50 mg.

**Indicaciones y contraindicaciones:** el uso de CE en el post trasplante de riñón es motivo de controversia y va desde el no uso 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 del primer año). 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.

Es aconsejable la suspensión de CE en pacientes con bajo riesgo inmunológico y factores de riesgo cardiovascular que mantengan tratamiento con ICN, MMF o mTOR. También en niños no sensibilizados, y en menores de 6 años.

**Efectos adversos e interacciones:** cosméticos con cambios en el aspecto facial e 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, hiperlipidemia, actividad aterogénica, requerimiento de hipotensores, ganancia de peso post trasplante, inadecuada cicatrización de heridas, resistencia a infecciones, alteraciones psíquicas.

Los anticonceptivos orales y el ketoconazole aumentan los niveles.

## INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACROLIMUS

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. La ciclosporina (CsA) y el tacrolimus (TC) son bioquímicamente diferentes pero son similares en su mecanismo de acción, eficacia clínica y perfil de efectos colaterales.

**Mecanismo de acción:** el efecto inmunosupresor depende de la formación de un complejo con su receptor citoplasmático de proteínas (inmunofilinas), que luego bloquea a la calcineurina, la ciclofilina para la CsA y la FK506 proteína de unión 12 (FKBP12) para el TC, que tiene mayor potencia molar que la CsA.

La inhibición de la calcineurina impide la expresión de varios genes de citoquinas que promueven la activación de células T incluidas IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  e IF- $\gamma$ . También se altera la transcripción de otros genes como el ligando CD40, y los proto oncogenes H-ras y c-myc. Como resultado se produce una limitación cuantitativa en la producción de citoquinas y la proliferación de linfocitos.

Al final se produce una inhibición de la activación de las células T-CD4 en respuesta a los estímulos antigénicos.

La CsA aumenta la expresión del factor de transformación de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la generación de linfocitos T citotóxicos, y puede ser responsable del desarrollo de fibrosis intersticial, un efecto importante de la toxicidad renal de los ICN. El TGF- $\beta$  ha sido implicado en la proliferación de células tumorales lo cual puede ser importante en el curso de ciertas neoplasias post trasplante.

**Posología:** La CsA está disponible en emulsión de 100 mg/ml o en cápsulas de microemulsión en gelatina de 25 mg, 50 mg y 100 mg, para administración dos veces al día.

El TC está disponible en presentación endovenosa y en cápsulas de 0.5 mg, 1 mg y 5 mg, para dosificar 2 veces al día, y existe una presentación de liberación prolongada que permite su administración una vez al día, mejorando adherencia en el trasplantado.

El monitoreo de la CsA puede hacerse con niveles valle (inmediatamente antes de la siguiente dosis); sin embargo con la aparición del Neoral<sup>®</sup> cuya absorción es más consistente, el nivel pico o C2 (dos horas después de suministrada la dosis) se correlaciona mejor con la exposición a la ciclosporina.

Para tacrolimus los niveles valle se aproximan de forma adecuada con la exposición al medicamento. Para cada medicamento existen niveles objetivo dependiendo del tiempo postrasplante.

**Indicaciones y contraindicaciones:** CsA y TC son los medicamentos de elección en todo trasplante por su mayor eficacia inmunosupresora. Después de 1990 son escasas las experiencias de trasplante sin ICN y se reducen a algunos protocolos que utilizan inhibidores de mTOR asociados a MMF/MFS, con o sin esteroides.

Los estudios que los comparan muestran superioridad de TC frente a CsA, con menor tasa de rechazo agudo, rechazo agudo subclínico y de rechazo cortico resistente, definida por una mayor capacidad inmunosupresora de TC, además con una tasa de nefropatía crónica del injerto (NCI) inferior en los pacientes tratados con TC (6,6%) vs CsA (15,3%), supervivencia del injerto a 6 años superior con TC que con CsA (81% frente a 60%). La vida media proyectada del injerto también es superior (15,8 y 13,3 años) frente a (10,8 y 11,9 años).

**Efectos adversos e interacciones:** los efectos adversos de CsA y TC son compartidos en gran parte, dependientes de la dosis y reversibles con la disminución de la misma o con la suspensión del fármaco. Determinados efectos adversos pueden controlarse con la conversión de CsA a TC y viceversa.

**Toxicidad renal:** TC es menos nefrotóxico que CsA, genera menos cambios fibróticos y menor expresión del TGF- $\beta$ . Mas como consecuencia de diferencias en el grado de protección inmunológica versus el efecto vascular. La CsA disminuye el flujo plasmático renal por vasoconstricción de la arteriola aferente, con disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Es común que la CsA de lugar a enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes trasplantados de órganos no renales al compararlo con tacrolimus.

**Neurotoxicidad:** Los síntomas más frecuentes son temblor, insomnio, agitación, cefalea y parestesias, siendo los dos primeros más frecuentes con TC, en especial al asociarse con hipomagnesemia. Concentraciones elevadas de ICN: convulsiones, afasia motora, coma y delirium. La encefalopatía tóxica es muy infrecuente y reversible al suspender los ICN.

**Efectos cosméticos:** CsA induce hiperplasia gingival e hirsutismo. TC induce alopecia. La reversibilidad de estos problemas ocurre cuando se elimina el inhibidor de la calcineurina correspondiente o se convierte al otro o a un mTOR.

#### Riesgo cardiovascular:

1. **Hipertensión Arterial (HTA):** incidencia del 67 y 90% de los pacientes que reciben terapia con CsA frente al 45-55% de los pacientes trasplantados renales en la era preciclosporina. Induce vasoconstricción sistémica y renal, mecanismos compartidos con TC. El TC presenta un efecto hipertensivo menor que CsA.
2. **Dislipidemia:** CsA produce elevación en los niveles de LDL, esto por reducción en el catabolismo de las partículas LDL por parte de las células hepáticas. No hay cambios significativos en los niveles de triglicéridos ni de HDL. Con TC hay menor uso de terapia hipolipemiente.
3. **Diabetes mellitus postrasplante (DMPT):** alteración en la función secretora de las células  $\beta$  pancreática. Dos veces más de riesgo de desarrollar DMPT con TC frente a CsA, y más en pacientes infectados por el VHC. Puede ser reversible después de reducir la dosis y la exposición a ICN y reducir o eliminar los esteroides concomitantes.
4. **Perfil de riesgo cardiovascular:** En la graduación de riesgo de Framingham a los 6 meses después del trasplante renal, el grupo con TC presento un riesgo cardiovascular menor que el grupo de CsA, con significancia estadística en los pacientes varones. Además se encontró que el riesgo de Framingham disminuye significativamente en los pacientes que pasan de CsA a TC y este descenso se mantiene durante 2 años de seguimiento.

Al comparar los 2 ICN actuales en un meta análisis de 123 trabajos de 30 ensayos clínicos randomizados (4102 pacientes) de tacrolimus vs ciclosporina como inmunosupresión primaria en el trasplante renal se puede

concluir: CsA y TC mejoran la supervivencia del injerto, pero tacrolimus tiene una tasa menor de rechazo agudo. TC se asocia más a diabetes mellitus postrasplante y a neurotoxicidad pero provoca menos hipertensión, dislipidemia y efectos cosméticos frente a la CsA. Tacrolimus mejora la supervivencia del injerto comparado con CsA, con un 44% menos de pérdida del injerto en los 6 primeros meses del trasplante. La supervivencia del injerto es maximizada cuando los niveles objetivo de tacrolimus son  $< 10$  ng/mL durante el primer año después del trasplante.

#### Interacciones farmacológicas:

Drogas que disminuyen los niveles sanguíneos por aumento de la actividad citocromo P450: rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina.

Drogas que disminuyen los niveles en menor grado y frecuencia: trimetopim endovenoso, imipenem, cefalosporinas, terbinafina, ciprofloxacino, ticlodipina, hierba *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Drogas que aumentan los niveles por disminución de la actividad de la citocromo P450: verapamilo, diltiazem, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir.

Drogas que aumentan en forma leve los niveles: amlodipino, nicardipino, cimetidina, fluconazol, ranitidina, omeprazol, corticoides, contraceptivos orales, anabólicos, testosterona, danazol, somatostatina, amiodarona, carvedilol, alopurinol, bromocriptina, cloroquina. La metoclopramida y el jugo de pomelo (toronja) aumentan la absorción de CsA.

Las contraindicaciones relativas son: intolerancia por el medicamento, nefrotoxicidad, DMPT, neurotoxicidad, cáncer, infección por BK virus resistente a reducción de dosis.

### ANTIPLIFERATIVOS: AZATIOPRINA, MICOFENOLATO MOFETILO (MMF) Y MICOFENOLATO SÓDICO (MFS)

#### AZATIOPRINA

**Mecanismo de acción:** es un derivado imidazólico de la mercaptopurina, en forma de prodroga considerada un anti-metabolito, análogo de las purinas, que libera 6-mercaptopurina que se incorpora al DNA celular donde inhibe la síntesis de nucleótidos de purina e interfiere con la síntesis y metabolismo del RNA. Inhibe la proliferación de linfocitos T y B una vez activados por la IL-2. Además convierte la co-estimulación en una señal apoptótica.

La azatioprina inhibe la proliferación de promielocitos de la medula ósea, disminuye el número de monocitos que pueden diferenciarse a macrófagos, es por lo tanto un potente inhibidor de la respuesta inmune primaria, previene la aparición de rechazo agudo pero no es efectivo como terapia en episodios de rechazo. El uso de

una vía de desactivación común con el alopurinol (la xantina oxidasa) no hace recomendable el uso conjunto de estos 2 medicamentos.

**Posología:** está disponible en tabletas de 50 mg, la dosis usual cuando se utiliza asociado a ICN es 1 a 2 mg/Kg/día.

**Indicaciones y contraindicaciones:** solo un 50% de la dosis oral es absorbida. No se dializa ni se excreta por el riñón, aunque se debe ajustar en insuficiencia renal. Esta indicado en inmunosupresión de mantenimiento generalmente asociado a esteroides e ICN.

En caso de mielosupresión se recomienda disminuir la dosis, aun su suspensión. Ante la presencia de trombosis de venas suprahepáticas (Síndrome Budd Chiari) que puede ser una complicación rara del medicamento, se debe discontinuar de forma permanente.

**Efectos adversos:** leucopenia, trombocitopenia en pacientes que reciben dosis altas (>2mg/Kg/día), anemia macrocítica, pancitopenia, aplasia pura de células rojas. Alteraciones de pruebas hepáticas, colestasis reversible, hepatitis, daño hepático progresivo que aparecen generalmente después del 6 mes pos trasplante, y normalmente son reversibles con la discontinuación del medicamento. Raro pancreatitis.

#### MICOFENOLATO MOFETILO (MMF) Y MICOFENOLATO SODICO (MFS)

**Mecanismo de acción:** ambos son prodrogas del ácido Micofenólico (AMF), el cual es un inhibidor reversible de la Inosina Monofosfato Deshidrogenasa (IMPDH), crítica en la síntesis de purinas, y cataliza la formación de nucleótidos de guanosina, lo que interfiere en la replicación del ADN. La depleción de nucleótidos de guanosina tiene efectos antiproliferativos sobre los linfocitos, que, a diferencia de otras células, disponen casi exclusivamente de este mecanismo para sintetizar purinas. Esta acción es más selectiva para linfocitos que la azatioprina.

La administración de MMF y MFS por vía oral lleva a la hidrolización de ambos y formación de AMF en el hígado con un nivel sanguíneo pico a la 1 o 2 horas. El MPA es luego inactivado al ser glucoronizado en el hígado (MPAgI), entrando a un ciclo enterohepático y se presenta un segundo pico, esta vez de MPAGI que suele ser inculcado de los síntomas gastrointestinales asociado al uso de estos fármacos.

El micofenolato bloquea la proliferación de células T y B, la formación de anticuerpos e inhibe la generación de células T citotóxicas. Suprimen la maduración de CPA, la glucosilación y expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento de linfocitos y monocitos en el órgano trasplantado, impidiendo su adhesión al endotelio vascular. También depletan a los macrófagos activados de tetrahidrobiopterina, productor de daño tisular que se genera en macrófagos activados en la producción de óxido nítrico y de iones superóxidos. Este efecto antiinflamatorio atenúa el rechazo agudo y crónico.

El micofenolato previene el desarrollo y progresión de la arteriopatía que es una lesión crítica en nefropatía crónica postrasplante, efecto que logra al reducir la proliferación de las células musculares lisas.

Al comparar los derivados del MPA con la azatioprina, se encuentra que existe un efecto protector en cuanto a mayor preservación de la función renal, mejora la supervivencia del injerto y del enfermo a 1 y 2 años, con menor incidencia de rechazo agudo. Además hay disminución en el título de anticuerpos del receptor contra el donante con mejoría en la supervivencia del injerto al reducir el riesgo de rechazo agudo humoral y la disfunción temprana del injerto.

MMF/MFS son sinérgicos con el valganciclovir en el tratamiento de la enfermedad por CMV y con los IECAs y ARA II en el tratamiento de algunas nefropatías experimentales.

El MFS con recubrimiento entérico, busca reducir los efectos adversos del MMF a nivel del tracto gastrointestinal. La eficacia terapéutica y el perfil de seguridad son similares, de estas dos presentaciones, y en pacientes que presenten síndrome diarreico por micofenolato mofetilo es conveniente su cambio a la variedad sódico antes de pensar en su suspensión.

**Posología:** el MMF está disponible en cápsulas de 250 mg y 500 mg. El MFS con cubierta entérica viene en capsulas de 180 mg y 360 mg.

La dosis estándar en adultos de MMF es 1 gr cada 12 horas y de MFS 720 mg cada 12 horas. Estas son dosis recomendadas en la combinación de MMF y ciclosporina considerando que en esta asociación se altera el circuito entero hepático y el área bajo la curva (AUC) de AMF tiende a disminuir; lo que no ocurre en MMF/MFS asociada a tacrolimus o a prednisolona. En regímenes terapéuticos en que se asocian a tacrolimus o sirolimus o everolimus estas dosis se pueden reducir en un 25 a 50%.

Aunque hay estudios y protocolos que controlan sus niveles con el AUC, para su manejo no se requiere de esta en forma rutinaria. Los efectos adversos suelen desaparecer con la discontinuación o reducción de la dosis.

**Indicaciones y contraindicaciones:** se administran asociados a ICN, o ICN y esteroides. No se administran asociados a azatioprina, pero si combinados a sirolimus o everolimus; en estos casos la dosis de MMF/MFS debe ser un 50% de la dosis estándar. Regímenes de inmunosupresión basados en MMF/MFS permiten reducir, minimizar y aun eliminar el tratamiento con ICN lo que mejora la función renal y las lesiones de nefrotoxicidad. Están especialmente indicados en receptores de alto riesgo inmunológico, población pediátrica, sensibilizados, intolerancia por azatioprina, intención de reducir esteroides o ICN.

Están contraindicados en casos de alergia a estas drogas, leucopenia o trombocitopenia intratables, efectos adversos que obligan a continuos cambios en la dosificación.

**Efectos adversos e interacciones:** más comunes son los relacionados con el tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas, flatulencia, dispepsia, vómito, más raro esofagitis, gastritis, hemorragia digestiva. Los síntomas disminuyen al disminuir la dosis o fraccionarla en 4 tomas.

También puede ocurrir leucopenia, anemia, trombocitopenia. Infecciones oportunistas (poliovirus) y enfermedad linfoproliferativa más frecuente que con azatioprina. No se recomienda el uso en la gestación.

No debe utilizarse de forma simultánea con azatioprina, pues se potencia la toxicidad hematológica. La CsA disminuye los niveles MPA, pero el tacrolimus y el sirolimus no. Los antiácidos, colestiramina y sulfato ferroso disminuyen la absorción intestinal.

### INHIBIDORES mTOR: SIROLIMUS (SRL) Y EVEROLIMUS (EVL)

**Mecanismo de acción:** derivados de la rapamicina, que es un macrólido similar al tacrolimus. SRL es un macrólido producto de la fermentación de un actinomiceto, EVL es derivado del SRL, con sustitución de dos grupos hidroxilo en posición 40, para mejorar la biodisponibilidad oral. Comparten el mismo mecanismo de acción y posiblemente similar perfil de seguridad. Inhiben la proliferación celular estimulada por factores de crecimiento de manera general, reduciendo la proliferación de células mesenquimales, células endoteliales y del músculo liso vascular.

Se unen a la FKBP12 para crear complejos que involucran e inhiben la serina-treonina quinasa diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), pero no pueden inhibir la calcineurina. El complejo rapamicina/FKBP/mTOR detiene la división celular en la fase G1-S, afectando tanto células hematopoyéticas como no hematopoyéticas, de esta forma actúan sobre la señal 3 y bloquean el ciclo celular, con un efecto antiproliferativo. Reducen la angiogénesis al inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la expresión del factor inducido por hipoxia (HIF-1).

Tiene efecto antineoplásico por interrupción de la vía de señal PI3K/Akt, regulador de la proliferación y supervivencia celular, así como de la angiogénesis.

**Posología:** el SRL está disponible en capsulas de 1 mg y 2 mg y el EVL en capsulas de 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg y 1 mg. Su control se hace con niveles valle objetivo para cada etapa del trasplante.

**Indicaciones y contraindicaciones:** SRL y EVL han sido utilizados como drogas de inicio, combinadas con esteroides e ICN. Sin embargo los efectos adversos observados en las primeras etapas del trasplante han promovido su uso después del tercer mes, con el objetivo de reducir las dosis y efectos adversos de esteroides e ICN. Esta maniobra de conversión hacia la minimización o suspensión de ICN 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. Está indicado "convertir" a los pacientes

a un esquema de minimización (50%-25% de la dosis) o eliminación de ICN cuando hay nefrotoxicidad por ICN, nefropatía crónica del injerto (NCI) o cáncer que se pueda beneficiar del cambio en la prescripción de ICN o sea minimización o eliminación. En la conversión tardía los resultados son muy pobres, incluso se presentan efectos perjudiciales sobre la proteinuria y la función del injerto.

Entre las indicaciones de conversión a inhibidores mTOR están: NCI, HTA severa, neoplasias, SHU por ICN, DMPT, efectos estéticos derivados de ICN.

**Efectos adversos e interacciones:** al usarse simultáneamente con ICN se potencia el efecto tóxico renal de estos, por lo cual se recomienda reducir la dosis de los ICN si se usan simultáneamente con un mTOR. El SRL puede perpetuar la necrosis tubular aguda (NTA) en riñones con retardo de la función inicial. Dislipidemia, trombocitopenia, alteraciones de la cicatrización, linfocitos, reducción de niveles de testosterona, aumento de proteinuria, úlceras orales, lesiones en piel y neumonitis. Se puede presentar aumento de la resistencia a la insulina y disminución de la respuesta de las células  $\beta$  tras la conversión a mTOR. Microangiopatía trombótica en menor proporción a los ICN.

Los inhibidores mTOR y los ICN son metabolizados por los mismos sistemas de enzimas. Por lo cual se recomienda que el mTOR sea administrado 3-4 horas después de la dosis de la mañana de la CsA. SRL/EVL interactúan con los bloqueadores de canales de calcio, agentes antimicóticos, anti-convulsivantes, antituberculosos de forma similar como lo hacen los ICN.

### ANTICUERPOS POLICLONALES: INMUNOGLOBULINAS ANTI-LINFOCITO (ALG) Y LA GLOBULINA ANTI-TIMOCITO (ATG)

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 antilinfocítico en trasplante humano, perfeccionando luego el procedimiento al utilizar globulinas anti CD3 (molécula asociada al complejo TCR del linfocito T del ratón) con mejor efecto lítico, pero con considerables efectos adversos por la producción del síndrome de liberación de citoquinas por tratarse de un anticuerpo xenogénico. El producto se denominó OKT3. Su uso clínico actual en inducción es escaso por haber sido desplazado por medicamentos con menos efectos adversos.

**Mecanismo de acción:** los anticuerpos policlonaes, 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 (LT) del receptor. Las globulinas antitimocito (ATG) son las únicas en el mercado, y tienen el inconveniente de generar severa y prolongada depleción de todas las células T, e indirectamente de las células B.



Reconoce las moléculas de la cascada de activación de los linfocitos T durante el rechazo del injerto: CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR y HLA clase I. Los linfocitos T son eliminados de la circulación mediante lisis dependiente del complemento y opsonización Fc-dependiente, a través del sistema de células monocitofagocitarias.

El objetivo de la dosificación es llevar los LT a un conteo inferior a  $100 \times \text{mm}^3$ .

**Indicaciones y contraindicaciones:** su uso se limita a terapias de inducción, prevención y tratamiento del rechazo agudo celular corticoreistente. Las terapias de inducción con anticuerpos policlonales se deben restringir para receptores de elevado riesgo inmunológico definido por: hipersensibilización (PRA > 20%), segundos o terceros trasplantes, o trasplante combinado riñón-páncreas, en trasplantes con sospecha de daño por isquemia reperfusión, casos con riesgo de retraso en la función inicial del injerto como son los donantes añosos, donantes con fracaso renal agudo o donantes en parada cardíaca (criterios extendidos).

**Efectos adversos:** los más frecuentes y graves se producen después de la primera infusión: liberación de citoquinas con presencia de escalofríos, fiebre, hipotensión, taquicardia, vómitos, disnea. Además reacciones adversas locales con dolor en el lugar de perfusión y tromboflebitis periférica. Reacciones alérgicas retardadas: enfermedad del suero, pueden aparecer entre 7 y 15 días después del inicio del tratamiento. Se debe infundir por una vía central con premedicación con corticoides y antihistamínicos, disminución de velocidad de perfusión o la utilización de un volumen mayor de infusión.

Efectos adversos por la presencia de anticuerpos que inducen reacciones cruzadas: neutropenia y trombocitopenia. Pueden producirse durante los dos primeros días del tratamiento o al finalizar la terapia.

Efectos adversos por inmunosupresión excesiva: infecciosos (bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias), con especial riesgo de infección por CMV, neoplásicos, particularmente síndrome linfoproliferativo, con mayor riesgo cuando se asocia con otros inmunosupresores.

## ANTICUERPOS MONOCLONALES

**Anticuerpo monoclonal anti CD3 (OKT3):** desactivan el complejo CD3 del linfocito T, convirtiéndolo en una célula no efectiva, la cual es opsonizada y removida rápidamente de la circulación por el sistema retículo endotelial. El OKT3 también bloquea las células NK que tienen un papel importante en el rechazo. Su preservación no es fácil, tiene un periodo de caducidad corto y presenta marcados efectos adversos, entre ellos el síndrome de liberación de citoquinas que se manifiesta por fiebre, escalofríos, edema pulmonar, falla respiratoria, deterioro transitorio de la función renal, cefalea y encefalopatía por lo que las primeras dosis deben ser administradas en UCI con estricta monitorización hemodinámica y respiratoria. Los efectos adversos pue-

den minimizarse si el paciente está libre de edemas, tiene una radiografía de tórax sin congestión pulmonar y con la administración previa de esteroides, antihistamínicos y analgésicos. Está contraindicado en pacientes con edema 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.

**Anticuerpos monoclonales anti CD25:** anticuerpos contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-2 (CD25+). Son basiliximab y daclizumab (este último ya no está en uso). Los dos son anticuerpos monoclonales preparados en base a linfocitos de ratón, el primero es quimérico 75% humano y el segundo humanizado 90%. Tienen una vida media mayor a los 7 días, disminuyen la incidencia de rechazo agudo al utilizarse en combinación con ICN y esteroides, y pueden permitir diferir el inicio de ICN, incluso si hay función retardada del injerto renal.

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 de 4 a 5 semanas. Está indicado 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.

**Anticuerpo monoclonal anti CD52 Alemtuzumab:** aprobado para uso en leucemia linfocítica crónica. Es un anticuerpo humanizado contra el antígeno CD52 ampliamente representado en linfocito T, B, 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. No ha sido aprobada su utilización para trasplante por la FDA.

Cuando se utiliza como inductor al momento del trasplante produce una depleción profunda, rápida y efectiva de poblaciones celulares reactivas y aumenta la proporción de linfocitos T 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, y puede tomarles meses en regresar a los niveles pretrasplante. Puede ofrecer una excelente cobertura en el período de NTA de los injertos, permitiendo un inicio retardado de los ICN evitando una segunda agresión a los túbulos renales.

Utilizado como único inmunosupresor no induce tolerancia y puede ocurrir episodios de rechazo agudo. Su uso facilita la minimización de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, el retiro de esteroides y el uso de dosis bajas de ICN. Se ha estudiado su uso en pacientes altamente sensibilizados habiéndose descrito aumento de T reguladores en el período de recuperación de las células linfáticas.

El uso de alemtuzumab no es universal, y su indicación en trasplante renal aun permanece "off label". Se recomienda en receptores altamente sensibilizados, en

sujetos de raza negra, en donantes límites con alto riesgo de función retardada del injerto. Se ha descrito en el tratamiento de rechazo resistente a esteroides con excelentes resultados.

Sus efectos adversos son: moderado síndrome de liberación de citoquinas, pancitopenia, trombocitopenia autoinmune, enfermedad tiroidea, linfopenia persistente, neutropenia febril. Se ha descrito una incidencia similar a otros anticuerpos anti-linfocitos T en relación con infecciones oportunistas (CMV, Epstein Barr, etc.) y malignidades postrasplante.

**Anticuerpo monoclonal anti CD20 Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal quimérico que elimina la mayor parte de las células B aunque no tiene acción directa sobre plasmocitos productores de anticuerpos. Tras la administración endovenosa, ocurre una depleción rápida y sostenida de células B periféricas y titulares que tardan aproximadamente 6 meses en recuperarse. Ha sido aprobado su uso en linfoma no Hodgkin de célula B y en varias enfermedades inmunes para suprimir la formación de anticuerpos. La mayor experiencia con rituximab en trasplante se ha hecho en el tratamiento del rechazo humoral agudo y en protocolos para el rechazo humoral crónico (en este último con poco éxito). En el tratamiento de enfermedad linfoproliferativa postrasplante CD20+. Recientemente se han mostrado ensayos clínicos de trasplante en receptores sensibilizados en los que interesa disminuir drásticamente la producción de aloanticuerpos, y reducir los niveles elevados de anticuerpos preformados anti-HLA. En protocolos combinado con IVIG para facilitar el trasplante con donante vivo en situaciones con pruebas cruzadas positivas, pacientes altamente sensibilizados o incompatibilidad ABO.

**Efectos adversos:** se ha descrito en pacientes con LES tratados con rituximab la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC. Puede producir prurito, angioedema, dolor abdominal, náuseas, cefalea, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia.

**Belatacept (LEA29Y):** es una inmunoglobulina de fusión (CTLA4-Ig) que antagoniza la coestimulación o señal 2, (CTLA-4 vs CD80 y CD86) durante el proceso de presentación antigénica al inicio del trasplante, evitando la activación completa de la célula T. En los estudios realizados los pacientes reciben además basiliximab, esteroides y micofenolato mofetilo, pero no ICN. En estas condiciones los resultados inmunológicos (incidencia de rechazo agudo) son iguales a cuando se utilizan ICN (rechazo agudo 6% en un año), pero mejora significativamente la filtración glomerular comparado con ICN, a expensas de una disminución de la nefropatía crónica del injerto y encaminado a lograr la tolerancia donante específica del injerto.

**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 el linfocito T. El bloqueo de la coestimulación B7-1/B7-2 y CD28 del linfocito T es una potente maniobra que frena la generación de linfocito T efectores y propicia la producción de linfocito T reguladores y supresores.

**Posología:** 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. No debe administrarse esteroides ni ICN para evitar los efectos adversos de estos inmunosupresores.

**Indicaciones y contraindicaciones:** en la actualidad se evalúa la eficacia y las indicaciones de belatacept. Por ahora se ha administrado en receptores de bajo riesgo inmunológico, en los que se puede eliminar el uso de ICN.

**Efectos adversos:** no se han descrito efectos adversos con la administración de belatacept, pero si una mayor incidencia de enfermedad linfoproliferativa, principalmente en receptores con estatus de Epstein barr virus negativo y donante positivo.

**Fingolimod FTY720:** aprobado su uso en esclerosis múltiple, no está aprobado en trasplante renal. Se metaboliza a fosfato de fingolimod (metabolito activo), un antagonista funcional de la esfingosina-1-fosfato derivado de la miriocina análogo de esfingosina. Después de su fosforilación, se une al receptor esfingosina-1-fosfato del linfocito y altera profundamente el tráfico de linfocitos, conduce al linfocito T a los tejidos linfoides, y les impide salir y retornar al injerto. Su uso con ICN en reemplazo de micofenolato, en estudios de fase 3.

**Efectos adversos:** cefalea, diarrea, osteomalgias, tos, elevación de enzimas hepáticas, induce bradicardia reversible, bloqueo auriculoventricular, bronquitis, linfopenia, leucopenia, y gastroenteritis.

**Inhibidores de JAK 3:** las quinasas JAK se asocian con varios receptores de citoquinas y son responsables de la transducción de señal por citoquinas. Janus cinasa CP-690.550 (JAK-3) se asocia específicamente con la cadena  $\gamma$  ( $\gamma c$ ) que es un componente compartido por receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Debido a esta interacción específica con  $\gamma c$ , JAK3 tiene un papel esencial en la transducción de señal dependiente de  $\gamma c$  en el desarrollo linfocitario y en la homeostasis del sistema inmune. JAK3 se expresa sólo en células del sistema hematopoyético como células T, B, NK, timocitos y plaquetas. El compuesto CP-690,550 de Pfizer, el R348 de Rigels y el INCB18424 de Incyte se encuentran en fase de ensayos clínicos.

Su lugar en el arsenal de inmunosupresores sería para evitar los ICN. Se ensaya administrado por vía oral con basiliximab, micofenolato y esteroides. Los resultados iniciales sugieren que su administración conjunta con micofenolato produce una inmunosupresión excesiva, con aumento de las infecciones por virus BK y CMV.

Todos los nuevos agentes con diferentes mecanismos, permiten realizar combinaciones alternativas para disminuir el riesgo de rechazo, reducir las complicaciones como toxicidad renal, riesgo cardiovascular, infecciones, intolerancia a la glucosa y así mejorar la calidad de vida, la supervivencia del injerto y del paciente y evitar mayores costos al sistema de salud.

## BIBLIOGRAFÍA.

**HALLORAN PF.;** *Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med* 2004; 351:2715-29.

**ORTEGA SUÁREZ F.;** *Protocolos de Inmunosupresión. Trasplante Renal primera edición 2007;* 137-151.

**GASTON RS.;** *Current and evolving Immunosuppressive regimens in Kidney Transplantation. Am J Kidney Dis* 2006; 47(S2); S3-S21.

**DANOVITCH GM.;** *Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation in Danovitch (ed): Handbook of kidney transplantation fourth edition 2005;* 72-134.

**URIBE MATURANA M.;** *Drogas Inmunosupresoras. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante primera edición 2010;* 67-78.

**OFFERMAN G.;** *Immunosuppressive for long term maintenance or renal allograft function. Drugs* 2004; 64 (12): 1325-1336.

**WEBSTER AC ET AL.;** (2005) *Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ* 331: 810-820.

**BODZIAC K, HRICIK D.;** *Minimizing the side effects of immunosuppression in kidney transplant recipients. Transplantation* 2003; 76:10-15.

**HANAWAY MJ.;** *Alemtuzumab Induction in Renal Transplantation. N Engl J Med* 2011;364:1909-19.

**SALAMA AD.;** *Drug Insight: rituximab in renal disease and transplantation. Nature Clinical Practice Nephrology;* 2006; 2 (4): 221- 230.