

V02B. INMUNOSUPRESORES

E

El grupo de los inmunosupresores está constituido por medicamentos indicados en la prevención o reversión del rechazo en los trasplantes de órganos. Posteriormente han sido ensayados en patologías caracterizadas por procesos de autoinmunidad.

Los fármacos fueron seleccionados al comienzo por criterios empíricos, pero el grupo ha entrado en un ciclo en el que la investigación de inmunosupresores hace avanzar los conocimientos sobre los mecanismos biológicos de la respuesta inmunitaria, y estos conocimientos sirven a su vez de base para nuevos medicamentos.

Este proceso ha servido para aumentar la *especificidad* de los inmunosupresores, tanto en lo que respecta a su objetivo biológico (que se centra casi exclusivamente en los linfocitos T), como en el mecanismo de acción. De los fármacos tradicionales, sólo los corticoides y la azatioprina permanecen como medicamentos de acción multifactorial y en parte mal conocida. En el resto del grupo el mecanismo de acción está bastante bien caracterizado. Esto no quiere decir que la especificidad sea completa: de hecho los efectos secundarios debidos al propio mecanismo farmacológico sigue siendo uno de los principales factores limitantes de los tratamientos. Pero sí nos permite hacer una clasificación un poco más racional de los inmunosupresores.

A estos efectos haremos una descripción muy somera de la cadena de eventos que se producen en la reacción inmunitaria mediada por células. La acción del complejo formado por el antígeno y elementos del sistema inmunitario (células y gammaglobulinas) sobre receptores en la superficie de los linfocitos T provoca una reacción bioquímica en cadena que termina en la expresión genética de citokinas, especialmente *interleucina 2* y en el estímulo de la división celular. Las citokinas actúan sobre otros linfocitos T estimulando la división y el resultado final es la proliferación de células de defensa inmunitaria.

Los medicamentos del grupo se dividen de acuerdo con su mecanismo de acción en los apartados siguientes:

- Interfieren la acción del antígeno en el receptor del linfocito T.
- Interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo.
- Interfieren con la división celular.

Medicamentos que interfieren en la acción antígeno–receptor

Es un mecanismo poco usual. Tiene por ejemplo esta acción los anticuerpos específicos contra linfocitos.

Los **anticuerpos monoclonales OTK3** son específicos del complejo CD3, presente en la membrana en estrecha asociación con el *receptor del linfocito T* (TCR). El complejo CD3 está encargado de transmitir al interior de la célula la reacción iniciada por el acoplamiento del antígeno en el TCR. Al unirse el anticuerpo monoclonal al complejo CD3 se produce la *internalización* del complejo y del receptor. Al desaparecer el receptor de la superficie celular no es posible reconocer al antígeno.

Las **globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas** se obtienen sensibilizando animales con linfocitos y timocitos humanos. La acción es mucho más compleja que la anterior al generarse anticuerpos contra una gran variedad de estructuras celulares. De hecho la falta de especificidad es un problema importante porque es difícil obtener preparados antilinfocíticos puros. La mayoría tiene actividad residual contra plaquetas, macrófagos y otras células sanguíneas. Por este motivo están siendo sustituidos por anticuerpos monoclonales como el OTK3 (muromonab–CD3).

Hay que advertir que estos preparados no se desarrollaron pensando en una acción sobre receptores TCR, sino simplemente como una forma de *extranjerizar* a los linfocitos T para que sean eliminados por otros mecanismos inmunitarios. El resultado *in vivo* más prominente es linfopenia. En este aspecto los anticuerpos son inmunosupresores muy potentes y una de las razones del aumento del éxito de los trasplantes. Se usan para la profilaxis del rechazo y en la reversión de episodios de rechazo resistentes a los corticoides. Apenas tienen aplicaciones no relacionadas con trasplantes (se han usado por ejemplo en anemia aplásica).

La eficacia de los dos medicamentos del grupo parece semejante, pero las globulinas tienen mayor variabilidad entre lotes y los efectos adversos derivados de su inespecificidad y de ser proteínas heterólogas. El anticuerpo monoclonal ATK3 tiene acción más constante y las reacciones derivan de una liberación masiva de citokinas que se manifiestan muy frecuentemente como *un efecto de primera dosis* y que en raros casos da lugar a disfunciones renales o sintomatología neurológica.

Por su parte, **bisiliximab** es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico (mixto) humano y murino, que se une selectivamente a la cadena alfa (α) del receptor de interleucina 2 (IL-2), bloqueando la activación de los linfocitos T inducida por IL-2. Este efecto se produce sin afectar prácticamente al número de linfocitos T circulantes. Es un agente con una excelente tolerabilidad, que se utiliza siempre en asociación a terapias inmunosupresoras estándar (ciclosporina/corticosteroides) y su eficacia preventiva del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón es razonablemente alta (en torno a un 70% a seis meses, frente a un 56% con placebo). Sin embargo, la supervivencia del injerto al cabo de un año no mejora significativamente.

Medicamentos que interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo celular

El resultado final de la acción suele ser la inhibición de la expresión genética que debería conducir a la producción de interleucina 2 y otras citokinas. Tienen este mecanismo los dos puntales de los tratamientos inmunosupresores actuales: los corticoides y los inhibidores de la calcineurina. Están en investigación avanzada, pero no disponibles aún, fármacos que bloquean la respuesta proliferativa al estímulo por la interleukina 2.

La acción inmunosupresora de los **corticoides** es muy compleja y está relacionada con sus propiedades hormonales generales: los corticoides se unen a un receptor en el citoplasma y el complejo corticoide-receptor penetra en el núcleo y se acopla al DNA modulando la expresión de diversos genes.

Los corticoides tienen aplicación en casi todos los procesos donde se requiere inmunosupresión. Se suele usar **prednisona** por vía oral o **metilprednisolona** por vía IV. El principal inconveniente es la bien conocida panoplia de efectos adversos en uso continuado.

Los **inhibidores de la calcineurina** (ciclosporina y tacrólimo) tienen un mecanismo de acción mucho más selectivo que los corticoides. Interfieren la cadena de reacciones bioquímicas, altamente dependiente del ión Ca^{++} , que llevan a la síntesis de interleucina 2 (IL-2) como respuesta al estímulo en el receptor TCR. La **ciclosporina** es muy efectiva y posiblemente es la principal causa del aumento del éxito de los trasplantes. Se une a una proteína citoplasmática llamada una *immunofilina* y el complejo así formado inhibe la *calcineurina*, uno de enzimas claves de la cadena de activación de la síntesis de IL-2.

El **tacrólimo** ha sido introducido pensando en que evitaría el principal inconveniente de la ciclosporina: los efectos secundarios, sobre todo nefrotoxicidad. Pero aunque tiene una estructura química totalmente diferente de la ciclosporina y se une a una immunofilina distinta, el paso siguiente de inhibición de la calcineurina es idéntico y no parecer haber grandes diferencias entre los dos fármacos. De la experiencia actual se deduce que la eficacia es semejante en términos de supervivencia del paciente y del injerto. Tacrólimo puede ser algo mejor que la ciclosporina en incidencia de rechazo agudo y refractario, y es algo peor en términos de efectos adversos.

De hecho, se ha autorizado la indicación de inmunosupresión primaria en receptores de aloinjerto de riñón y rechazo de aloinjerto de riñón resistente a regímenes de inmunosupresión convencionales.

A pesar de los efectos secundarios, la ciclosporina se ha ensayado sistemáticamente en todas las patologías donde se sospecha origen inmunitario. Se han obtenido resultados favorables en cirrosis biliar primaria, anemia aplásica primaria y uveítis endógena. Otros procesos como la psoriasis y la artritis reumatoide responden también, pero suele preferirse el metotrexato por razones de experiencia y tolerancia. Ha dado resultado insatisfactorios en diabetes insulino-dependiente, esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn.

Medicamentos que interfieren con la división celular

La mayoría de los fármacos de este grupo fueron originariamente antileucémicos, que se utilizan a dosis más bajas. El problema de la inmunosupresión es básicamente el mismo que el de la leucemia; inhibir la proliferación de un tipo de células blancas (en este caso los linfocitos T) afectando lo menos posible a otras células.

Los productos más específicos y de mayor éxito aprovechan una característica peculiar de los linfocitos. Al sintetizar DNA y RNA las células utilizan componentes elementales (nucleótidos) de dos procedencias: bien son sintetizados *de novo* para este fin o bien reutilizan nucleóticos procedentes del metabolismo de cadenas de ácidos nucleicos en desecho. Todas las células hacen uso de los dos mecanismos, pero los linfocitos son extraordinariamente dependientes de la síntesis *de novo*, de tal forma que puede inhibirse selectivamente su proliferación interfiriendo la biosíntesis de nuevos nucleóticos.

La **azatioprina** es otro de los pilares de la inmunosupresión. Un antineoplásico reconvertido, es en realidad un profármaco que se metaboliza a *6-mercaptopurina*, la cual interfiere la biosíntesis de bases púricas. En la realidad el mecanismo de acción es más complejo, porque al parecer las dos fracciones en que se disocia la azatioprina tienen acción inmunosupresora por causas diferentes.

En cualquier caso la falta de especificidad para linfocitos T es su inconveniente principal: la leucopenia es frecuente, especialmente granulocitopenia.

El **micofenolato de mofetilo** es otro profármaco que permite la absorción del *ácido micofenólico*, un viejo antibiótico nunca usado como tal pero que ha resultado ser un inhibidor muy selectivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), el enzima clave de la síntesis *de novo* de las bases púricas. A pesar de la mayor selectividad bioquímica, en la práctica la incidencia de anemia y leucopenia es del mismo orden que la azatioprina y la de reacciones gastrointestinales es mayor. Sin embargo en términos de eficacia los regímenes con micofenolato parecen tener una incidencia de rechazo agudo menores que los que incorporan azatioprina.

Los dos medicamentos se han ensayado en otras patologías. El **micofenolato de mofetilo** ha sido estudiado extensamente en psoriasis. La **azatioprina** en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso.

El **metotrexato** es un antagonista del ácido fólico, que actúa como cofactor enzimático necesario para la síntesis *de novo* de purinas. Tiene muy poca utilización en trasplantes, pero el grado razonable de eficacia y la relativa ausencia de efectos adversos le han convertido en el inmunosupresor preferido en patologías de real o supuesto origen autoinmune.

Los **agentes alquilantes** se unen al DNA formando complejos que no pueden replicarse. La acción es totalmente inespecífica: son selectivos de linfocitos sólo porque se multiplican con mayor rapidez que otras células del organismo. Se usan poco como inmunosupresores debido a sus efectos adversos. Sólo la **ciclofosfamida** tiene alguna aplicación, rara vez en trasplantes y algo más en procesos autoinmunes como la granulomatosis de Wegener, amiloidosis renal y varios tipos de glomerulonefritis.

CRITERIOS DE USO DE INMUNOSUPRESORES EN TRASPLANTES.

El fármaco central en casi todo tipo de trasplantes es la ciclosporina, pero para minimizar sus inconvenientes (y los de los demás inmunosupresores) se usan combinaciones que permiten sumar efectos con dosis relativamente bajas de sus componentes. El régimen de uso general es **ciclosporina+corticoide+azatioprina**, con muchas variaciones en lo que respecta a las dosis y pautas. Puede sustituirse la ciclosporina por **tacrólimo** o la azatioprina por **micofenolato de mofetilo**, pero no existen aún criterios sobre cuando son aconsejables dichas sustituciones.

Los **anticuerpos** pueden usarse para inducir la inmunodepresión antes del trasplante, una práctica frecuente en Estados Unidos y cada vez más en Europa, aunque todavía es corriente usar la triple terapia antes citada para la inducción y el mantenimiento. En caso de rechazo agudo la primera línea de actuación es aumentar la dosis de corticoide. Los cuadros de rechazo resistentes a corticoides se suelen tratar con anticuerpos monoclonales.

Administración local de inmunosupresores en la prevención del rechazo agudo

Trabajos experimentales sugieren que el tratamiento inmunosupresor dirigido específicamente al órgano trasplantado puede presentar ventajas frente a la administración sistémica en cuanto a eficacia y aparición de complicaciones.

Desde el punto de vista de la terapia dirigida, el pulmón, como órgano trasplantado, es fácilmente asequible mediante la inhalación y una dosis alta inhalada estaría relativamente exenta de complicaciones sistémicas. Los **corticoides** nebulizados inhalados han demostrado su eficacia en la prevención de la bronquiolitis obliterativa en pacientes de alto riesgo. De forma similar, la **ciclosporina** inhalada también resulta más efectiva que por administración oral, con concentraciones plasmáticas mucho menores.

Estos avances en la terapia inmunosupresora dirigida podrían tener ventajas específicas en cuanto a la terapia a largo plazo de los pacientes con trasplantes pulmonares o cardiopulmonares e incluso podría ser útil en otro tipo de trasplantes de órganos sólidos.

Optimización del tratamiento a largo plazo con inmunosupresores

La incidencia de procesos tumorales asociados al empleo de inmunosupresores ha sido un factor olvidado durante mucho tiempo. Son cada vez mayor el número de especialistas que consideran que este riesgo potencial debería tenerse más en cuenta al diseñar pautas de tratamiento a largo plazo en trasplantes como el renal, en que el fallo del injerto es relativamente fácil de compensar.