

## Mecanismo de acción de los inmunosupresores

Vernaza-Kwiers A, Moscoso J, Gutiérrez Y, Ortiz L, Blake E.  
Laboratorio Nacional de Trasplante, Caja de Seguro Social.  
Panamá, República de Panamá  
Email:al\_ve\_rnaza@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

La terapia utilizando inmunosupresores post-trasplante ha sido utilizada para prevenir el rechazo de un órgano lo que ha mejorado la sobrevivencia de los trasplantes de corazón, hígado, riñón y células progenitoras hematopoyéticas y para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.<sup>1</sup>

La acción de los inmunosupresores está dirigida a bloquear la respuesta inmune y puede actuar en dos niveles: sobre la célula presentadora del antígeno, para evitar que realice su función y sobre las células responsables de la acción de ataque inmune: los linfocitos, impidiendo su activación o proliferación, acción de la mayoría de los inmunosupresores.

Los inmunosupresores se dividen en dos grandes grupos:

1. Los medicamentos clásicos que inhiben la activación o proliferación de los linfocitos o bien los eliminan y que incluyen: agentes citostáticos (azatioprina, inhibidores de la síntesis de nucleósidos, ciclofosfamida y metotrexato (MTX); glucocorticoides (prednisona) y los medicamentos que actúan sobre las inmunofilinas: como los inhibidores de la enzima calcineurina (ciclosporina (CsA) y Tacrolimus (FK506); inhibidores mTOR (Sirolimus o rapamicina o Everolimus).<sup>2-5</sup>
2. Anticuerpos como los anticuerpos policlonales (timoglobulina) y los anticuerpos monoclonales. anti-linfocitos (anti-CD20, Rituximab, anti-IL-2R, Daclizumab), anti-citoquinas (anti-TNF, Remicade), anti-quimiocinas.

En la actualidad, se utilizan terapias combinadas, normalmente inmunosupresión triple: ejemplo: esteroides, inhibidor de calcineurina y anticuerpos. Ello permite actuar a tres niveles diferentes y reducir la dosis de cada uno de ellos, al producirse un efecto sinérgico secundario y riesgos como

hipertensión, hiperglucemia, daños al hígado o al riñón o la pérdida de la capacidad de resistir a infecciones y a la expansión de células cancerosas

El Laboratorio Nacional de Trasplante de Panamá, es el responsable nacional del monitoreo de los agentes inmunosupresores que inhiben la enzima calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) y del inhibidor mtOR (sirolimus). El instructivo del Laboratorio ha permitido controlar todos los factores que pueden afectar los niveles sanguíneos, debido a conducta del paciente y apego al tratamiento. Este control y el mantener una base de datos de cada paciente facilitan conocer cambios periódicos debido a alteraciones en la absorción y metabolismo o la interacción con otros medicamentos que pueden afectar su comportamiento.

**CICLOSPORINA:** Es un decapeptido cíclico de un hongo y es un potente inmunosupresor,<sup>1</sup> utilizado como agente primario durante terapia de inmunosupresión y que actúa sobre la transcripción del receptor del gene IL-2 de la célula T. Se administra oral o intravenosa y su absorción del tracto gastrointestinal es variable, poco predecible e incompleta.

Su biodisponibilidad aumenta con el tratamiento oral de allí que la dosis debe ser reducida gradualmente para mantener una concentración constante en sangre. El monitoreo exacto de la concentración en sangre ayuda en los ajustes de dosis, y evita dosis baja o la sobredosis que ocasiona toxicidad.

Muchas drogas afectan la concentración en sangre actuando en su metabolismo o su absorción y su uso está asociado con efectos tóxicos, primariamente nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.

**TACROLIMUS:** Se une a un grupo de proteínas, denominadas proteínas captadoras de FK506 (tacrolimus). La formación de un gran complejo pentamérico, que comprende FKBP, tacrolimus, calmodulina y calcineurinas A y B, provoca la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina. El tacrolimus se metaboliza en gran parte en el hígado y en los microsomas del intestino delgado utilizando las enzimas del citocromo P-450. Su uso se relaciona con efectos secundarios tóxicos graves, principalmente, nefrotoxicidad

**SIROLIMUS:** Es una lactona macrocíclica producida por fermentación de un hongo. Se usó inicialmente en combinación con ciclosporina y corticoesteroides y se demostró un buen efecto profiláctico del sirolimus en el tratamiento de mantenimiento una vez retirada la ciclosporina.

Tiene efectos potencialmente tóxicos asociadas con concentraciones elevadas. Por lo cual se recomienda la monitorización del fármaco.

Presenta sinergia con los inhibidores de la calcineurina aunque su mecanismo de acción es diferente. El sirolimus se une a la proteína ligante inmunofilina FK 12 y el complejo resultante se une a la proteína mTOR, la cual regula el ciclo celular e inhibe su activación. Esta inhibición de la proteína mTOR suprime la proliferación de linfocitos T inducida por citoquinas, inhibiendo la fase G1 a la fase S del ciclo celular (4). Estudios farmacocinéticos indican que el sirolimus se concentra principalmente en los eritrocitos y que la sangre es la muestra adecuada para determinar el sirolimus.<sup>5</sup>

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### *Instructivo a todo paciente sometido a inmunosupresión:*

Se le informa que la ciclosporina es un medicamento difícil por su rango terapéutico estrecho, por lo cual para mantener dosis ideal es necesario la determinación periódica de los niveles en sangre. Las muestras de sangre se extraen en tubo con EDTA a las 8:00 a.m. sin haber ingerido el medicamento; es decir, 12 horas después de la ingestión de la dosis a las 8:00 p.m. Es importante la extracción de las sangres sin haber ingerido el medicamento, para conocer la concentración basal de Co, a las doce horas post ingestión.

Principios del procedimiento: Para la determinación cuantitativa utilizamos el ensayo ARCHITEC que es un inmunoanálisis que utiliza la tecnología CMIA con protocolos de ensayo denominado Chemiflex.

El procedimiento incluye pretratamiento manual para extracción en la muestra de sangre con reactivo de precipitación. El sobrenadante se decanta en tubo de precalentamiento para técnicas de inmunosupresores.

La muestra, el diluyente del ensayo (salina) y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpos (monoclonales de ratón) anti-inmunosupresor se combinan para crear una mezcla de reacción, a la cual luego se añade el conjugado marcado con acridinio, Este conjugado marcado compete por los sitios de unión disponible en las micropartículas paramagnéticas.

La mezcla se incuba, se lavan y se añaden las soluciones preactivadoras y activadoras a la mezcla de reacción.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación indirectamente proporcional entre la cantidad del inmunosupresor presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del Architec.

## RESULTADOS

Desde el año de 1985, el Laboratorio ha monitoreado los niveles de inmunosupresor ciclosporina en sangre total, en 2000 de tacrolimus y en 2010 del inmunosupresor sirolimus.

A cada paciente se le ha creado una base de datos que incluye: nombre, cédula, fecha de la extracción, dosis del inmunosupresor, y concentración en sangre total. Se presentan varios casos de pacientes en los cuales el monitoreo frecuente y la base de datos ha permitido determinar factores que producen variaciones debidas a absorción, metabolismo, interacción con otros medicamentos, toxicidad y conducta.

## CONCLUSIONES

1. Los resultados periódicos del monitoreo de los inmunosupresores permiten conocer la cinética del inmunosupresor para cada paciente, incluyendo absorción, metabolismo e interacción con otros medicamentos.
2. La base de datos de cada paciente permite ajustar la dosis a su nivel óptimo en función del tiempo del trasplante.
3. El centro de monitoreo permite controlar los factores que alteran los niveles en sangre que no dependen de la cinética sino de la conducta del paciente.
4. El monitoreo frecuente permite conocer la variación en la absorción del medicamento que se traduce en variaciones niveles séricos de un paciente aún con la misma dosis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abbas AK Lichtman AH. Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009.
2. Kahan BD. Cyclosporine, a powerful addition to the immunosuppressive armamentarium. Am J Kidney Dis. 1984;3 (6):444-5.

3. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. *Clin Pharmacokinetic*. 1996, 30(2): 141-79.
4. Yokoyama I, Uchida K, Fakao K, Ochiai T, Takahashi K, Endo T, et al. FK506: long term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27(1):818-21.
5. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):573-85.