Fármacos inmunosupresores más usados en TOS

Objetivo general

Inducir tolerancia frente a antígenos externos para evitar la respuesta del sistema inmunitario frente al órgano trasplantado.

INMUNOSUPRESOR	ACCIÓN Y MECANISMO	INDICACIÓN Y RECOMENDACIONES DE USO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS *
CORTICOIDES (ATC H02AB) **Prednisona** **Prednisolona** **Metilprenisolona**	Acción inmunosupresora potente e inespecífica: inhibición de la quimiotaxis y actividad de las células del sistema inmunitario, así como la liberación y efecto de mediadores de la inflamación (interleucinas y quimiocinas) mediante la regulación de la expresión de genes relacionados.	• 1ª línea para tratar y prevenir el rechazo agudo celular del aloinjerto durante los primeros meses postrasplante en dosis progresivamente descendentes. • Regímenes posológicos variables según centro y tipo de trasplante. • Vía de administración oral en la fase de mantenimiento. Administrar con alimentos para reducir la irritación gástrica (dispepsia). • Administrar una dosis matutina suprime menos el eje hipotalámico-hipofisario que dosis divididas. • No suspender de forma brusca sin desescalado de dosis.	Múltiples efectos secundarios agudos y crónicos de carácter multiorgánico (presencia de receptores de esteroides en casi todos los tejidos). Los más frecuentes son: - Metabolismo: hiperglucemia y **diabetes, dislipemia,** etc. - Sistema endocrino: síndrome de Cushing, cara de luna llena, aumento de apetito y de peso, etc. - Dermatológicos: acné, retrasos en cicatrización de heridas, hirsutismo. - **Hipertensión** arterial. - Osteoporosis y atrofia muscular. - Trastornos oculares: glaucoma, cataratas, etc.
INHIBIDORES DE CALCINEURINA (ATC L04AD) **Tacrolimus** **Ciclosporina** Formulaciones no intercambiables por vía oral (liberación inmediata, retardada o sostenida)	Inhiben la formación de linfocitos citotóxicos (principales responsables del rechazo del injerto), la proliferación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores, la síntesis y liberación de linfocinas y la expresión del receptor de la IL-2. Son los **inmunosupresores más potentes**: similar eficacia, pero menor riesgo de rechazo agudo, pérdida de injerto y mortalidad con tacrolimus.	• Conforman el eje de la inmunosupresión de pacientes TOS, sobre todo de mantenimiento. • No son citotóxicos y pueden usarse durante el embarazo. • Alta variabilidad farmacocinética intra e interindividual. Estrecho margen terapéutico que requiere monitorizar la variabilidad de niveles y adherencia, en especial con cambios de medicamentos. • Administrar en ayunas para óptima absorción (1 h antes o 2 h después de la comida), siguiendo un horario fijo. Si existen intolerancias gastrointestinales, tomar con alimentos. • Tacrolimus: en formas orales de liberación inmediata, administrar dosis más alta por la noche para evitar variabilidad diurna. Conversión: 0,5 mg/12 h Prograf® = 1 mg/24 h Advagraf® = 0,7 mg/24 h Envarsus®	Perfil de efectos adversos dosis-dependiente. - **Neurotoxicidad** (mayor con tacrolimus): temblor, insomnio, irritabilidad, pérdida de memoria, etc. - **Nefrotoxicidad** (común a ambos, mayor con tacrolimus) y hepatotoxicidad (mayor con ciclosporina). - **Hipertensión** e **hipercolesterolemia** (mayor con ciclosporina). - Hiperglucemia y diabetes (mayor con tracrolimus) - Hiperplasia gingival. - Hipomagnesemia.
INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS (ATC L04AA)			
ACIDO MICOFENÓLICO **Micofenolato de mofetilo** (MMF) **Micofenolato sódico** (MS)	Interfiere con la síntesis de *novo* de base purínicas: inhibe la proliferación y las respuestas proliferativas de linfocitos T y B por reducción de la síntesis del nucleótido guanosina (inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa). Menor potencia inmunosupresora que los anticalcineurínicos y menor riesgo de nefro-, neuro- y hepatotoxicidad.	• Suele usarse junto con anticalcineurínicos o con corticoides en la prevención del rechazo agudo, o en monoterapia en el manejo a largo plazo si se retiran los anticalcineurínicos por efectos secundarios (nefrotoxicidad). • Vía oral en mantenimiento e intravenosa en inducción, postrasplante inmediato o en pacientes con problemas de deglución. • Administrar con o sin comidas siempre a la misma hora; no abrir las cápsulas. • MMF: hidrólisis rápida al metabolito activo; MS: recubrimiento entérico que permite la liberación retardada en intestino. Conversión entre fármacos: 500 mg MMF = 360 mg MS.	- **Mielosupresión** (leucopenia) y anemia. - **Trastornos gastrointestinales:** dispepsia, diarrea, náuseas y dolor abdominal. - Teratogénico: contraindicado en embarazo. - Dolor generalizado, astenia. - Mayor riesgo de infección por citomegalovirus. - MS suele tener mejor tolerabilidad que MMF.

INMUNOSUPRESOR	ACCIÓN Y MECANISMO	INDICACIÓN Y RECOMENDACIONES DE USO	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS *
INHIBIDORES DE mTOR **Everolimus** **Sirolimus** (solo TOS renal)	Inhiben la activación de la mTOR y bloquean la progresión del ciclo celular → interfieren con la estimulación inducida por IL-2 e IL-5 de linfocitos T y, en menor medida, de linfocitos B. Afectan a las fases tardías de la activación de linfocitos T, produciendo también efectos antiproliferativos y antifibróticos.	• Alta variabilidad intra e interindividual. • Administrar con o sin comidas de forma consistente. • Por vía oral mayoritariamente. • Permiten evitar o reducir las dosis de los inhibidores de calcineurina para reducir toxicidad: se pueden tomar junto a tacrolimus o ciclosporina (excepto sirolimus: administrar 4 h tras ciclosporina). • Incrementan la nefro- y neurotoxicidad de anticalcineurínicos. • Su empleo debe retrasarse al menos 1 mes tras la cirugía por el riesgo de retraso en la cicatrización de heridas (riesgo de trombosis arterial hepática). • Se ha planteado que pueden ser preferentes en pacientes que desarrollan tumores o infecciones virales que pueden producir fibrosis del órgano.	- **Citopenias** por mielotoxicidad: trombocitopenia, leucopenia y anemia. - **Dislipemias** (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) e hiperglucemia. - Retraso en cicatrización de heridas. - Trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento). - Nefrotoxicidad: proteinuria. - Acumulación de fluidos: edema periférico, linfoedema, edema de pulmón, etc. - Sirolimus: hipertensión y hepatotoxicidad. - Everolimus: insomnio, cefalea y neumonitis intersticial (esta última puede provocar su suspensión).
FÁRMACOS BIOLÓGICOS – indicación solo en trasplante renal (pero uso *off label* en otros tipos de trasplantes)			
BASILIXIMAB (ATC L04AC - INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA)	Anticuerpo monoclonal murino/humano que actúa frente al receptor de la IL-2 (CD25) sobre la superficie de los linfocitos T, y detiene su proliferación.	• Por vía intravenosa en niños (> 1 año y adultos): como terapia de inducción, es capaz de reducir la incidencia del rechazo agudo, combinado con inmunosupresión de mantenimiento.	Bien tolerado, con perfil similar a placebo: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos), hipertensión y reacciones de hipersensibilidad. Se ha combinado con la mayoría de los fármacos inmunosupresores empleados en el TOS sin aumentar la incidencia de efectos adversos.
TIMOGLOBULINA (ATC L04AA - INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS)	Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos que depleciona los linfocitos T de forma selectiva.	• En pacientes de alto riesgo inmunológico: indicada en prevención del rechazo (inducción de la inmunosupresión) y el tratamiento del rechazo agudo renal (también *off label* en otros trasplantes), sobre todo si hay resistencia a corticoides. • Requiere premedicación con antihistamínico, corticoides y antipirético. • Perfusión lenta en vena de gran calibre, con ajustes de dosis si aparece trombocitopenia o leucopenia.	- Nefrotoxicidad. - Reacciones relacionadas con la perfusión (cefalea, náuseas, escalofríos, artralgias y mialgias, fiebre y escalofríos). - Infecciones. - Reacciones anafilácticas.

* Se puede asumir que todos los inmunosupresores tienen un riesgo de favorecimiento de infecciones (incluidas recidivas virales) y procesos tumorales malignos con su uso a largo plazo.

Estrategias terapéuticas

- **Variables según centros y equipos de trasplante**
- **Tendencia a combinar varios fármacos**
- **Recomendaciones variables según órganos trasplantados**

Tipaje de moléculas CMH donante-receptor

Si donante hipersensibilizado

Desensibilización

- Métodos extracorpóreos: plasmaféresis o inmunoadsorción, más
- Ig intravenosas, y/o
- Rituximab

Periodo pre y perioperatorio y postrasplante inmediato

Inducción

- En pacientes con alto riesgo de rechazo o que van a recibir dosis bajas de mantenimiento.
- Objetivo: depleción de células T para reducir rechazo agudo.
- Combinación más aceptada (vía intravenosa): **glucocorticoide (metilprednisolona) + anticuerpo policlonal (Ig antitimocítica) o monoclonal (basiliximab o alemtuzumab)**

Mantenimiento

- Por lo general, en todos los pacientes trasplantados, de por vida.
- Objetivo: atenuar la respuesta inmunitaria al aloinjerto y prevenir el rechazo en el medio-largo plazo.
- Pauta más aceptada (vía oral): **glucocorticoide (metilprednisolona/prednisona) + anticalcineurínico (tacrolimus) + antiproliferativo (micofenolato de mofetilo).**
  ** Everolimus o sirolimus son una alternativa útil en pacientes con intolerancias/contraindicaciones a los anteriores o con efectos secundarios graves (nefrotoxicidad).*
- **Ajustable** en el tiempo según pacientes, para lograr equilibrio entre prevención de rechazo y efectos adversos (infecciones): lo más normal es ir reduciendo gradualmente las dosis e incluso retirar alguno de los fármacos según evolución.

Si **RECHAZO** *en cualquier momento...*

- **Rechazo agudo** *o exacerbación de rechazo previo → dosis altas -pulsos- de corticoides (metilprednisolona vía intravenosa, 2-4 días) o intensificación de terapia de mantenimiento.*
- *Si es un rechazo celular resistente a corticoides (10 % de casos) → Ig antitimocítica (vía intravenosa, máx. 15 días).*
- *Si se demuestra rechazo humoral (mediado por anticuerpos) → pulsos de metilprednisolona + 5-10 ciclos de plasmaféresis + rituximab (vía intravenosa, 3 días).*
- **Rechazo crónico** *→ intensificación de terapia inmunosupresora de mantenimiento (posible adición de everolimus o sirolimus) o re-trasplante si no hay respuesta.*

junTOS
Cuidado farmacéutico al paciente trasplantado

sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Farmacéuticos
Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España