

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL USO DE INMUNOSUPRESORES EN EL TRANSPLANTE RENAL.

Miguel Rondón Nucete, Sarah Cedillo Vaz, Bernardo Fargier Delgado.
Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Instituto Autónomo
Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. rondonm@ula.ve

Introducción.

Los fármacos inmunosupresores en general producen inhibición en la actividad enzimática intralinfocitaria: La Cyclosporina (CyA) y el Tacrolimus ejercen su efecto sobre la calcineurina; el ácido micofenólico (AMF) sobre la IMPDH y el sirolimus sobre mTOR. Cualquiera sea su sitio de acción, todos convergen en un punto común: *Disminuir o bloquear la respuesta inmune*. Sin embargo, la notable actividad biológica de estos agentes entraña un riesgo que es la **toxicidad** y este riesgo adquiere mayor relevancia al tomar en cuenta que se trata siempre de terapias prolongadas y combinadas (1).

La respuesta inmunosupresora esta sujeta a variaciones en función de la farmacocinética del agente utilizado, de la forma farmacéutica empleada, de las características fisiopatológicas del paciente y de la presencia de otros fármacos administrados simultánea o casi simultáneamente. En consecuencia, la dosis del inmunosupresor puede ser insuficiente para algunos pacientes, adecuada para otros y tóxica en algunos casos y es esta variabilidad, la que justifica la individualización del tratamiento con la intención de prevenir el rechazo y evitar la nefrotoxicidad que es el efecto secundario de mayor importancia en los pacientes que han recibido un injerto renal (2).

Efectos secundarios al tratamiento inmunosupresor.

La nefrotoxicidad puede ser de varios tipos: La nefrotoxicidad funcional se presenta prácticamente en el 100% de los pacientes con un deterioro transitorio de la filtración glomerular, el cual mejora luego de iniciar el ajuste de la dosis. Otro tipo de nefrotoxicidad es la estructural, ésta es caracterizada por tubulopatía y arteriopatía (3). En la tabla I se muestran algunos casos de pacientes transplantados renales, quienes han presentado diversos efectos secundarios al tratamiento inmunosupresor .

Existen evidencias clínicas que muestran que los inmunosupresores se asocian con un incremento de la incidencia de cáncer siendo ésta 3,5 veces mas elevada que en los controles de la misma edad (4). Se considera que los efectos acumulativos de la inmunosupresión *per se*, son los mas importantes responsables para la incidencia aumentada de las neoplasias no cutáneas luego del transplante renal, mas que cualquier agente o agentes en particular (5). La Tabla II muestra algunos de los casos observados en nuestros pacientes.

Variabilidad individual en la respuesta inmunosupresora.

En nuestra experiencia, se ha dado importancia a la gran variabilidad individual en la respuesta a los inmunosupresores y para esto se ha tomado en cuenta tanto los factores farmacocinéticos como los farmacodinámicos. El monitoreo de los fármacos inmunosupresores, que en nuestro caso ha estado concentrado en la Cyclosporina, ha puesto de manifiesto la baja correlación entre dosis administradas y concentraciones sanguíneas obtenidas.

La Biodisponibilidad de un fármaco inmunosupresor indica la cantidad del principio activo, inalterado, que alcanza la circulación sistémica y esta disponible, en forma activa, para alcanzar el sitio de acción en los linfocitos y lograr una respuesta efectiva. De todos los parámetros farmacocinéticos, es el Área debajo de la Curva (AUC) la que permite una mejor evaluación de la biodisponibilidad alcanzada y su correlación con el efecto deseado. Sin embargo, su determinación esta sujeta a ciertos inconvenientes principalmente debido al número de muestras que requiere y el costo elevado de los análisis. Por esta razón, el control de los niveles sanguíneos se realiza a través del análisis de un solo dato: el nivel mínimo (C_{min}) ó nivel predosis, el cual usualmente se toma en las primeras horas del día previo a la administración de la primera dosis, este nivel era considerado el dato mas utilizado al momento en que fueron realizados los trasplantes renales que se analizan en el presente trabajo. La validez de este dato viene dada por el tiempo transcurrido desde el momento en que tuvo inicio el tratamiento; este lapso, debe ser de un mínimo de cinco veces la vida media de eliminación del fármaco. La razón de este requisito, es que una vez transcurridas cinco vidas medias el nivel sanguíneo del fármaco se encuentra en estado de equilibrio; es decir, la cantidad que ingresa al torrente sanguíneo es equivalente a la cantidad eliminada. La Tabla III muestra los parámetros farmacocinéticos de los inmunosupresores utilizados en el protocolo vigente al momento de realizar el presente trabajo(6).

En la década de los 90 fueron introducidos al mercado varios inmunosupresores entre los cuales puede mencionarse el ácido micofenólico, el tacrolimus y el sirolimus. Es a partir de ese momento que la Cyclosporina comienza a ser combinada con otros agentes con el fin de controlar la respuesta inmune de manera mas efectiva. En los pacientes trasplantados renales la combinación entre fármacos inmunosupresores constituye en la actualidad la base de la terapia. También en nuestra experiencia se continúan utilizando los inmunosupresores en terapia combinada y por esta razón los márgenes terapéuticos y el ajuste de dosis se basan, no solo en el tipo de trasplante, sino que toman en cuenta el tiempo post-trasplante y la terapia concomitante. Todo esto con el fin de llegar a obtener niveles de inmunosupresión que sean adecuados para cada paciente, en su condición individual, con el mínimo de toxicidad.

Interacciones medicamentosas. Experiencia Clínica.

Resulta de especial interés conocer entonces las posibles interacciones medicamentosas a las que la terapia combinada esta expuesta y en este sentido, se ha podido demostrar, en nuestra experiencia, que un sinnúmero de cuadros clínicos presentes en determinado momento, en el paciente transplantado, caracterizados por ser difíciles de controlar desde el punto de vista clínico, han cedido de manera inmediata, al averiguar que se trata de una interacción medicamentosa y corregir el tratamiento. En este sentido se muestran a continuación algunos de los casos estudiados:

CASO 1.-

Paciente: JZ

Tiempo de tratamiento: 22/5/98 al 9/6/98 (19 días)

Fármacos involucrados: Cyclosporina
Famotidina
Nifedipina (Adalatoros)^(SR)

Efectos: Famotidina (F) aumenta la biodisponibilidad de la Cyclosporina(CyA)
Cyclosporina (CyA) aumenta la toxicidad de la Nifedipina (N)
Famotidina (F) aumenta la toxicidad de la Nifedipina (N)

Resultado: Hipotensión severa , taquicardia, arritmia.

Tipo de interacción medicamentosa: Farmacocinética cruzada

Esquema de la Interacción:

CyA → ↑Niveles sanguíneos de **N** ← **F**

SOLUCION: Disminución progresiva de la dosis de nifedipina hasta eliminarla. Sustitución de felodipina por sucralfato administrado 2 horas después de la CyA (7,8,9,10)

En los pacientes transplantados renales resulta de gran interés conocer las interacciones medicamentosas para evitar la nefrotoxicidad en unos casos y el rechazo del injerto en otros. Sin embargo, en nuestro medio se ha podido controlar el uso de ciertos medicamentos que interactúan con la Cyclosporina A con el fin de utilizar una menor dosis de CyA y de esta forma disminuir el costo del tratamiento .En este sentido, se han realizado investigaciones con las cuales se ha demostrado que una dosis mínima de CyA conjuntamente con una dosis subterapéutica de Ketoconazol produce un AUC de CyA 2,5 veces superior que la obtenida con el tratamiento simple (11). En el siguiente caso se pone en evidencia lo planteado:

CASO 2.-

Paciente: E.R

Tratamiento: Prednisona 12,5 mg
Micofenolato de Mofetilo (MFM) 1,5 g vo /d

No Azatioprina por elevación de Transaminasas

Problema: No tolera el MFM , presenta síndrome diarreico.

SOLUCION: Cyclosporina 100mg/día
Ketoconazol 50 mg interdiario
Azatioprina 50 mg.

Respuesta: La combinación de CyA con dosis subterapéuticas de KT ajusta los niveles sanguíneos de la Cyclosporina a valores de C_{\min} 300ng/ml y un AUC= 3850ng/ml.h.

El tratamiento combinado permite la exposición del cuerpo a una dosis menor de CyA y produce un nivel sanguíneo medio estable (250 ng/ml), En nuestra experiencia, se ha concluido que la combinación de una dosis mínima de CyA (2-4 mg/kg) con una dosis subterapéutica de KT (50-100 mg/kg/día) resulta en un incremento de la eficacia de la terapia inmunosupresora así como también , un disminución del riesgo de rechazo, durante los primeros tres meses del período post trasplante. Igualmente, disminuye la incidencia de efectos colaterales y el costo del tratamiento (11).

El uso de la combinación de CyA con KT resulta útil dentro de ciertas condiciones; sin embargo, en la tabla IV se muestra un caso donde se produjo toxicidad aguda por el uso de dicha combinación. En esta tabla se observa que con niveles de 900 ng/ml y dosis de CyA de 150 mg (x mg/kg) conjuntamente con 100 mg/día de ketoconazol la Cr se elevó a 2,71 mg/dL).

Inmunosupresores en pacientes con hiperlipidemia.

En el caso siguiente se demuestra el comportamiento de la CyA en un paciente con una hiperlipoproteinemia, donde los niveles del inmunosupresor mostraron variaciones no relativas a la dosis, frente a una misma dosis de CyA.

Caso 3.

Tratamiento: CyA 300 mg (5mg/kg)
Cellcept 2g
Prednisona 12.5

Problema: Durante el lapso comprendido entre el 6/2/99 y el 15 /5/00 los niveles C_{\min} de CyA se mostraron irregulares e imposibles de ajustar de acuerdo a la dosis.

Solución: Dieta hipoglucídica y baja en grasas saturadas
Terapia para la hiperlipidemia con Benfluorex clorhidrato 150 mg (Lipascor®) (oid) y Maxepa (tid).

La literatura revisada ha demostrado que en caso de hipercolesterolemia se presenta gran dificultad para estabilizar los niveles sanguíneos de la CyA. Esto se manifiesta principalmente con niveles de colesterol por encima de 350-400 mg/dL, donde se requieren dosis elevadas de CyA. Este fenómeno se explica porque la CYA se une al corazón de la molécula de lipoproteína, donde se atrapa, entorpeciendo así su acceso al sitio de acción. La CyA es un fármaco de farmacocinética muy compleja y esto es debido a varios factores, entre los cuales debe mencionarse: En primer lugar la considerable acumulación en los eritrocitos y las lipoproteínas (HDL, LDL y VLDL) de aquí que la fracción de droga libre es solamente de un 2%. En segundo lugar, la redistribución hacia los tejidos profundos y finalmente y no por menos importante la secreción biliar, la depuración hepática que genera gran número de metabolitos y la depuración a nivel gastrointestinal que disminuye su biodisponibilidad oral. Sin embargo, tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de la CyA esta relacionada con su unión en el plasma, cualquier cambio que se produzca en el perfil de las lipoproteínas afecta no solo la habilidad de estas para asociarse con las formas hidrofóbicas, sino también la repartición de las moléculas del compuesto dentro de las diferentes clases de lipoproteínas, con alteración de su farmacocinética y farmacodinamia (12, 13).

REFERENCIAS

1. Brunet M. Farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos inmunosupresores. Avances en trasplante renal y pancreático. Curso Internacional 2002. Barcelona 2002. p. 1-10.
2. Danovich, GM, Farmacos Inmunosupresores y protocolos para el trasplante renal. In: Danovich, GM, edito. Transplante Renal 3ª ed. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2002. p.62-110.
- 3.- Oppenheimer Salinas F, Hernandez Marrero D, Inmunosupresión en el trasplante renal . In: Lorenzo Sellarés V, Torres Ramirez A, Hernandez Marrero D, Ayus J C, editors. Manual de Nefrología Madrid : Elsevier Science; 2002.p.725-42
- 4.- Penn I. De novo cancers in organ allograft recipients., Curr Opin Org Transplant.1998;3:188-96.
- 5.- Kasiske BL, Tratamiento a largo plazo y complicaciones del trasplante. In: Danovitch GM, editor. Transplante Renal. Madrid: Edit Marban; 2002. p.189-90
- 6.-Kenneth E, Thummel and Shen D D, Design and optimization of dosage regimens. In: Goodman, Gillman. editors. The Pharmacological Basis of Therapeutic. 10th . ed. The Mc Graw Hill Co. Inc. 2001. p.1917-2023.
- 7.- Mc Fadden JP, Pontin JE, Powles AV, Fry L, Idle JR, Cyclosporin decreases nifedipine metabolism., BMJ; 1989; 299: 1224.
- 8.- Reichenspurner H, Meiser BM, Muschiol F, Nollert G, Uberfuher P, Markewitz A, et al., The influence of gastrointestinal agents on resorption and metabolism of cyclosporine after heart transplantation: experimental and clinical results., J Heart Lung Transplant; 1993; 12: 987-992.
- 9.- Schwartz JB, Upton RA, Lin ET, Williams RL, Benet LZ., Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics., Clin Pharmacol Ther; 1988; 43: 673-680.
- 10.- Kham A, Langley SJ, Mullins FG, dixon JS, Toon S., The pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine at steady state during concomitant administration of cimetidine or high dose ranitidine. Br J Clin Pharmacol; 1991; 32:519-522.
- 11.- Rondon NM, Cedillo Vaz S, Fargier B, Villaquiran A, Guzman JL., Experiment in the use of Cyclosporine – Ketoconazol combination in two cohorts of renal transplant recipients. European Renal Association. Abstract XXXVI

Congress of The European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association. Sept. 1999. Madrid., Spain. P.361.

12. Aklaghi F, Trull AK, Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. Clin. Pharmacokinet; 2002.41: 615-637.

13. Verril HL, Girgis RE, Easterling RE, Malhi BS, Mueller WF. Distribution of cyclosporine in blood of a renal-transplant recipient with type V hyperlipoproteinemia. Clin. Chem; 1990. 36:423-428.

TABLA I
Casos de pacientes transplantados renales con efectos secundarios al tratamiento inmunosupresor.

| <i>FARMACO</i> | <i>Tiempo de Tratamiento</i> | <i>PACIENTE</i> | <i>Edad promedio</i> | <i>Sexo</i> | <i>Tipo de Transplante</i> | <i>Descripción de la complicación</i> | <i>Solución</i> |
|------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------|-------------|----------------------------|--|---|
| <i>Cyclosporina A</i> | > 6 meses | M V de R | 45 | F | Vivo | -Nefrotoxicidad aguda | Ajuste de la dosis |
| | < 6 meses | J C S C | 42 | M | Vivo | | |
| | > 6 meses | M A V | 32 | F | Cadáver | | |
| | < 6 meses | S C C | 52 | M | Cadáver | | |
| | > 6 meses | J L Z | 38 | M | Cadáver | -Hiperplasia gingival | Ajuste de dosis ó cambiar a Rapamune |
| | < 6 meses | M V de R | 45 | F | Vivo | -Hipertrichosis | Ajuste de dosis |
| | < 6 meses | M V B | 25 | F | Vivo | | |
| | | A R R | 44 | F | Cadáver | | |
| | | G R V | 69 | M | Cadáver | | |
| | | < 6 meses | J C S C | 47 | M | Vivo | -Neurológico (Temblor) |
| | < 6 meses | O R | 70 | M | Cadáver | | |
| | > 6 meses | E M | 50 | M | Cadáver | Hepatotoxicidad | Ajuste de dosis |
| | < 6 meses | R A Z | 62 | M | Cadáver | Distrofia refleja | Ajuste de dosis |
| <i>Prednisona</i> | < 6 meses | M V B | 25 | F | Vivo | Cushing | Cambiar a Deflazacort |
| | > 6 meses | C H R | 40 | F | Cadáver | | |
| | >6 meses | C H R | 40 | F | Cadáver | Necrosis aséptica de la cabeza femoral | -Prótesis |
| | >6 meses | A R R | 44 | F | Cadáver | | -Cambio a Deflazacort |
| | > 6 meses | J Z M | | M | Cadáver | Fractura del tendón de Aquiles | -Corrección quirúrgica -Cambió a Deflazacort |
| <i>Azatioprina</i> | < 6 meses | J C S C | 47 | M | Vivo | Hepatotoxicidad aguda | Ajuste de dosis |
| | > 6 meses | M D P | 55 | F | Cadáver | Leucopenia | Ajuste de dosis |
| <i>Mofetil</i> | > 6 meses | Z C | 48 | F | Cadáver | Hepatotoxicidad | Ajuste de dosis |
| | > 6 meses | R R de S | 55 | F | Cadáver | Síndrome diarreico | -Cambio a azatioprina |
| <i>Micofenolato</i> | > 6 meses | R R de S | 55 | F | Cadáver | Síndrome diarreico | Ajuste de dosis |

TABLA II

ENFERMEDADES MALIGNAS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS RENALES

| <i>TIPO DE ENFERMEDAD MALIGNA</i> | <i>TASA DE RIESGO según literatura (*)</i> | <i>PACIENTE</i> | <i>Cr¹</i> | <i>Tiempo de transplantado</i> | <i>Tratamiento</i> |
|-----------------------------------|--|-----------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------|
| <i>Linfoma no Hodgking</i> | 7.40 | V V | 1.2 | 1 año | CyA, Aza, Pr |
| <i>Adenocarcinoma de estómago</i> | 1.39 | E P de A | 1.2 | 3 años | CyA. Aza. Pr |

TABLA V

Comportamiento de la Ciclosporina A en un paciente con hiperlipidemia

| <i>Fecha</i> | <i>Niveles de CyA (ng/ml)</i> | <i>Dosis (mg/kg)</i> | <i>Creatinina sérica (mg/dL)</i> | <i>Colesterol (mg/dL)</i> | <i>Triglicéridos (mg/dL)</i> | <i>Peso (Kg)</i> |
|------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|
| 6/12/99 | 89.31 | 4.60 | 2.28 | 268 | 265 | 64.7 |
| 20/12/99 | 108.00 | 6.20 | 1.80 | - | - | 64.0 |
| 04/01/00 | 193.45 | 7.35 | 1.84 | 332 | 463 | 68.0 |
| 07/02/00* | 276.05 | 4.05 | 2.20 | 393 | 468 | - |
| 14/02/00 | 257.79 | 6.40 | 3.20 | 415 | 366 | 62.0 |
| 13/03/00 | 122.05 | 4.80 | 2.06 | 270 | 345 | 62.0 |
| 03/04/00 | 217.55 | 6.60 | - | 232 | 342 | 60.0 |
| 10/04/00 | 148.51 | 6.60 | 2.83 | 254 | 334 | 60.0 |
| 2/05/00 | 237.32 | 6.60 | - | 179 | 279 | 60.0 |
| 15/5/00 | 117.69 | - | - | 363 | 500 | - |

* Inicia la terapia con hipolipemiantes el 3/02/00.

TABLA IV
Toxicidad aguda a la ciclosporina

| <i>PACIENTE</i> | <i>FECHA</i> | <i>Creatinina (mg/dl)</i> | <i>Niveles de Cyclosporina A (ng/ml)</i> | <i>Dosis (mg) de Cyclosporina A</i> | <i>Dosis Ketoconazol (mg)</i> |
|-----------------|--------------|-------------------------------|--|---|---------------------------------------|
| <i>M V de R</i> | 10-11-99 | 2,71 | 900 | 150 | 100 |
| | 15-11-99 | 1,54 | | | |
| | 17-11-99 | | 263.95 | 100 | |
| | 22-11-99 | 1,22 | | | |

TABLA III
Parámetros farmacocinéticos

| <i>Droga</i> | <i>Biodisponibilidad (%)</i> | <i>Depuración (ml/min/kg)</i> | <i>Volumen de distribución (L/kg)</i> | <i>Vida media (horas)</i> |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| <i>Cyclosporina A</i> • | 73 | 5,7 | 4,5 | 10,7 |
| <i>Tacrolimus</i> | 21 | 0,9 | 0,91 | 12 |
| <i>Sirolimus</i> | 15 | 3,47 | 12 | 62 |
| <i>Acido</i> | 94 | 2,5 | 3,6 | 16,6 |
| <i>Micofenólico</i> | | | | |
| <i>Azatioprina</i> | 60 | 57 | 0,81 | 0,16 |

• Neoral