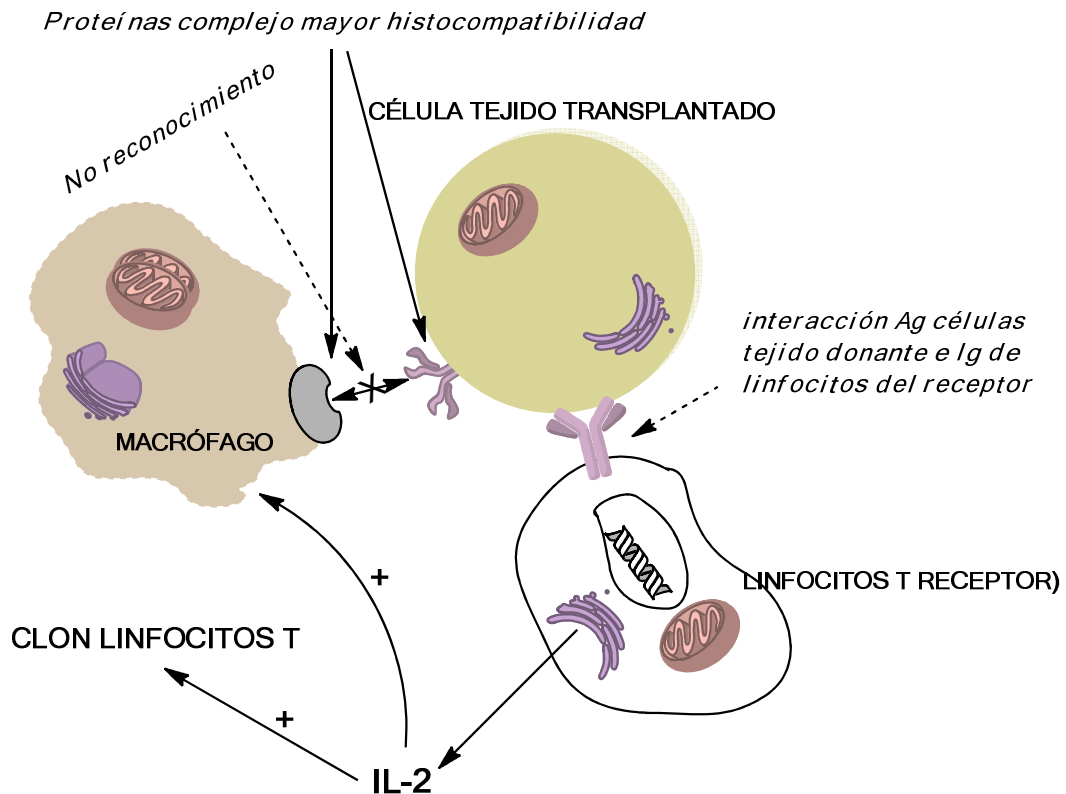


## CORTICOSTEROIDES COMO INMUNOSUPRESORES

Aunque la técnica quirúrgica para llevar a cabo los trasplantes está perfectamente desarrollada desde hace muchos años, la supervivencia de los pacientes ha estado limitada por los problemas derivados del rechazo del órgano transplantado.



Las células T que llevan en su superficie los receptores CD4 (linfocitos T CD4+) reconocen antígenos anclados en la membrana de las células del órgano transplantado. Este reconocimiento entre los anticuerpos expresados en los linfocitos T CD4+ y los antígenos expresados en las células del órgano transplantado no es directo, sino mediado por células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas principalmente). Estas “células presentadoras de antígeno” solo actúan como tales cuando las moléculas de superficie del “complejo mayor de histocompatibilidad” no reconocen a las células del tejido transplantado como “propias” (ver dibujo adjunto). Las células T CD4+ activadas comienzan a sintetizar y liberar interleucina-2 (IL2). Y esta citoquina induce la proliferación de las células T. Además, las células T activadas incrementan la actividad de otras células involucradas en la respuesta inmunológica, tales como las células B, las células T citotóxicas (células T CD8+) y los propios macrófagos. Así pues, la reacción inmunológica es cooperativa.

Los medicamentos inmunosupresores varían en sus mecanismos de acción. Deben administrarse varios de estos fármacos para lograr un efecto aditivo óptimo, ajustando las dosis de cada medicamento al objeto de que los efectos adversos sean aceptables.

Los glucocorticoides actúan en varios puntos de la cascada inmune, incluyendo el reconocimiento y producción de linfoquinas (citoquinas linfocitarias).

La Ciclosporina y los polipéptidos inmunosupresores, tales como Tacrolimus, previenen la formación de células T citotóxicas (linfocitos T CD8+), efecto que se consigue por medio de la inhibición de la [calcineurina](#). La inhibición de la calcineurina inhibe la síntesis de interleucina-2 (IL2) por las células T coadyuvantes (T “helper”).

Los anticuerpos monoclonales (muromonab-CD3) y los anticuerpos policlonales (anticuerpos anti-linfocitos) se unen y tienen efectos deletéreos sobre las poblaciones de células T.

Basiliximab y Daclizumab funcionan como antagonistas del receptor para la interleucina-2 (IL2).

Los medicamentos anti-proliferativos (Azatioprina y Micofenolato de mofetilo) actúan bloqueando la división (mitosis) de los linfocitos.

Sirolimus (en un principio denominado Rapamicina) actúa inhibiendo la respuesta de las células T a las citoquinas.

Los regímenes de tratamiento inmunosupresor se dividen según el fin buscado:

- 1) Prevención del rechazo en los primeros días tras el trasplante.
- 2) Tratamiento para la prevención del rechazo mediante mantenimiento a largo plazo.
- 3) Tratamiento de los episodios de rechazo agudo (“medicación de rescate”).

En el trasplante de médula ósea, donde tejido inmunológicamente competente es transplantado, son las células del donante las que atacan a las células del receptor del trasplante (enfermedad “[graft-versus-host](#)”).

Debido a la naturaleza crítica de las primeras horas y días tras el trasplante, durante las cuales el órgano transplantado debe comenzar a trabajar en su nuevo receptor, a la vez que se perfila cuál será la tolerancia a largo plazo del trasplante, los medicamentos inmunosupresores se prescriben a dosis más elevadas que las que se instaurarán durante el tratamiento de mantenimiento.

Los protocolos estándar se establecen alrededor de dos medicamentos, Ciclosporina o Tacrolimus, combinados con corticosteroides y fármacos antiproliferativos (“triple terapia”). Cuando es adecuado, se añaden a esta “triple terapia” los anticuerpos anti-linfocíticos, denominándose “terapia cuádruple”. Esta terapia basada en 4 inmunosupresores solo se requiere en pacientes con un riesgo especialmente elevado de rechazo agudo. Tal es el caso de los niños, los pacientes que ya han sido sometidos a un trasplante previo, sin resultado favorable, aquellos que han sufrido múltiples transfusiones de sangre, o bien los

que tienen muy poca homología entre sus antígenos HLA y los del donante (muy baja homología de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad). Por otra parte, el uso de anticuerpos (monoclonales o policlonales) también permite retrasar la introducción en el tratamiento de Ciclosporina o Tacrolimus (con su moderado riesgo de nefrotoxicidad); así como el empleo de regímenes con dosis bajas de corticosteroides, que faciliten su retirada paulatina.

Dado que los tratamientos inmunosupresores deben administrarse durante el resto de la vida del paciente, se deben tener en consideración los aspectos relacionados con la toxicidad a largo plazo de los medicamentos prescritos como tratamiento de mantenimiento; riesgos que incluyen: mayor incidencia de infecciones y neoplasias, diabetes *mellitus* post-transplante, hiperlipidemias y osteoporosis. Los corticosteroides tienden a eliminarse del régimen terapéutico tan pronto como sea factible, por los efectos adversos asociados a su uso continuado. La enfermedad cardiovascular post-transplante es una de las principales causas de rechazo del órgano transplantado y muerte. Este riesgo depende del tipo de transplante, de la homología de los antígenos HLA entre donante y receptor, y de la profilaxis farmacológica realizada.

El uso de regímenes de tratamiento menos intensivos debe confrontarse con el riesgo de que se presente un episodio de rechazo agudo, y la posibilidad de controlarlo farmacológicamente. La administración de dosis elevadas de corticosteroides y la terapia con anticuerpos monoclonales anti-linfocíticos, juegan muy a menudo un papel trascendental como “medicación de rescate”. Pero, la posibilidad de éxito depende mucho de la gravedad de la reacción, así como de que se hayan presentado episodios con anterioridad.

Una de las líneas de investigación actual va dirigida hacia los xenotransplantes (transplantes de órganos de animales) modificados genéticamente, para incrementar la homología antigénica, haciendo posible la selección de tratamientos inmunosupresores menos tóxicos y mejor tolerados.

#### Bibliografía recomendada.-

1. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. [Semin Nephrol 2000; 20: 108–25.](#)
2. Chapman LE, Bloom ET. Clinical xenotransplantation. [JAMA 2001; 285: 2304–6.](#) .
3. Monaco AP. The beginning of clinical tolerance in solid organ allografts. [Exp Clin Transplant 2004; 2: 153–61.](#)

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza