

# NUEVOS MEDICAMENTOS EN TRASPLANTE DE ORGANOS

*María Esperanza Jiménez Caballero*  
*Jefe Servicio de Farmacia*  
*Hospital La Paz*  
*Madrid*

El trasplante de órganos es una medida terapéutica cada vez más habitual en nuestros hospitales, la importancia que esta técnica ha alcanzado en la actualidad es consecuencia de un esfuerzo interdisciplinario que ha permitido mejorar sensiblemente las cifras de supervivencia y de calidad de vida de los trasplantes que dependiendo del órgano han variado en dos años desde el 30 al 60-80 %, cifras impensables en los años 50 cuando se inicia en Boston y París el trasplante renal humano.

El continuo avance en la comprensión de los obstáculos inmunológicos y el perfeccionamiento paralelo de los recursos para vencerlos han sido determinantes del progreso alcanzado en el campo de los trasplantes.

En este sentido el descubrimiento de la ciclosporina, inmunosupresor selectivo sobre determinadas funciones de los linfocitos T, los más activos y peligrosos en el rechazo, sin afectar a la médula ósea, puede considerarse un hito fundamental, habiendo contribuido de modo importante al resurgimiento de los trasplantes cardíacos en el mundo y al desarrollo de los de hígado, páncreas, pulmón y médula ósea.

Ofrece por ello gran interés el estudio y seguimiento de la utilización de la ciclosporina y de otros nuevos fármacos que aunque no con la misma repercusión, tenga importancia en el trasplante de órganos.

Así como la ciclosporina ha supuesto el resurgimiento y desarrollo de los trasplantes, los anticuerpos monoclonales, frente a determinados linfocitos T ofrecen interesantes perspectivas de futuro.

En el Hospital La Paz se están utilizando ambos para el tratamiento del rechazo; y para tratamiento y prevención de las infecciones tan frecuentes en estos pacientes; destacamos por su novedad las globulinas anticitomegalovirus [1,2] y el antibiótico  $\beta$ -lactámico tienamicina [3].

Los peligros más importantes del éxito del trasplante son:

El rechazo, la infección, los defectos de la técnica y los efectos secundarios del tratamiento; de éstos, los más señalados son: la acción nefrotóxica de los fármacos; el síndrome de Cushing, que aparece tras la administración de los corticoides, la arteriosclerosis y los linfomas.

Si la conservación del órgano y la técnica fueron correctas, la causa más frecuente del fracaso del trasplante es el rechazo inmunológico por el receptor.

El organismo humano posee un sistema inmunitario, potente, eficaz y bien desarrollado que reacciona ante la introducción de proteínas extrañas o de órganos, movilizand o defensas celulares y humorales capaces de destruirlas.

Todo este sistema creado y perfeccionado durante el desarrollo de las especies como un mecanismo de defensa, es incapaz de distinguir entre una introducción o invasión «amiga» (injerto, trasplante) de una bacteria enemiga y reacciona igualmente contra ella, procurando destruirla y rechazarla.

Medawar [4] hace más de 40 años estableció que el rechazo o destrucción de los injertos se producía por un mecanismo inmunitario de tipo antígeno-anticuerpo. Posteriormente se ha ido conociendo la enorme complejidad de este mecanismo que básicamente consta de dos partes:

Una humoral que actúa mediante los anticuerpos liberados por los linfocitos B y las células plasmáticas y que constituye la inmunidad humoral.

Y otra celular en que la destrucción de las células tiene lugar directamente por contacto de célula a célula y que se realiza a través de los linfocitos T. Inmunidad celular.

Conviene recordar que en la serie blanca de la sangre existen dos tipos de linfocitos morfológicamente idénticos cuando se examinan al microscopio óptico, pero con actuación inmunológica diferente: linfocitos B y T.

Ambos proceden de la médula ósea, pero los linfocitos T sufren una posterior diferenciación en el timo, son timodependientes, por ello se les conoce como linfocitos T.

En resumen los linfocitos B son productores de anticuerpos y por tanto responsables de la inmunidad humoral y los linfocitos T son los que provocan la inmunidad celular [5].

En el rechazo inmunitario pueden distinguirse dos fases:

Una de reconocimiento del trasplante como «no propio» en que las células pre-

sentadoras provocan la elaboración y multiplicación de los componentes humoral y celular de la respuesta inmunitaria: preparación de la defensa. Y una segunda fase: de ataque celular y humoral contra lo no propio. ¿Cómo reconoce el organismo el trasplante como no propio?

En la superficie de todas las células nucleadas existen unas proteínas llamadas inmunógenos que actúan por una parte como antígenos sobre los linfocitos B, que reaccionan formando anticuerpos y por otra, sensibilizando a los linfocitos T, los cuales se preparan y transforman en verdaderas «células asesinas» para destruir el trasplante.

Estos inmunógenos, llamados *antígenos del trasplante* constituyen el sistema HLA (Human Leukocyte Antigens) del complejo de histocompatibilidad humano, de extraordinario interés si se consigue tipar en donante y receptor antes de verificar el trasplante.

Los inmunógenos, como todos los genes, provienen de los cromosomas, y estos concretamente del brazo corto del cromosoma 6, donde constituyen el sistema HLA [6].

En la disectiva se ve su localización. Existen cuatro loci (sitios o lugares) conocidos por las letras A, B, C, y D. Los tres primeros constituyen la clase I de antígenos del grupo HLA y el locus D y su análogo el DR la clase II.

Cada locus del sistema HLA está constituido por una serie de inmunógenos (uno o dos) dispuestos de forma alternativa que reciben el nombre de alelos y que se heredan como una unidad haplotipo.

La incompatibilidad entre estos antígenos puede ser determinante del rechazo, aunque no todos tienen la misma importancia, parece que el HLA-A<sub>2</sub> de la clase I y el HLA-DR de la clase II son los más importantes y son los que se están tipificando antes del trasplante para comprobar la compatibilidad entre donante y receptor.

En el momento en que el órgano es trasplantado, los antígenos HLA pasan a los órganos linfoides y a la circulación general, donde tiene lugar la fase de reconocimiento, elaboración de anticuerpos por los linfocitos B y maduración de los linfocitos T a LTC o «asesinos», produciéndose la respuesta humoral y celular.

## **Respuesta humoral**

Se realiza a través de los linfocitos B.

Los linfocitos B, como ya hemos dicho, proceden de las células stem de la médula ósea que dan lugar a los pre-linfocitos B con apenas Ig. Estos generan millones de clones de linfocitos B con más anticuerpos específicos que aparecen recubriendo su membrana, a la que atraviesan.

Los linfocitos B, al reconocer como no propios los Ag del trasplante, forman anticuerpos específicos (inmunoglobulinas) que segregan a la circulación y que en presencia del complemento ejercen una acción lesiva muy importante contra las células del trasplante produciendo su destrucción. Además, los linfocitos B, y por influencia de determinados linfocitos T (los T Helper) se transforman en células plasmáticas, grandes productoras de anticuerpos [7].

## Respuesta celular

Los antígenos del órgano trasplantado se encuentran además en el órgano linfóide con otros tipos de linfocitos, los linfocitos T, que se llaman así por depender para su función del timo.

En el timo los linfocitos inmaduros que proceden de la célula madre de la médula ósea, se transforman en los distintos grupos de linfocitos T que son capaces de reaccionar con los antígenos del órgano trasplantado para lo que adquieren los receptores adecuados que no son inmunoglobulinas sino unas moléculas especiales llamadas «disulfide-Linked-Heterodimer».

En el timo los linfocitos incorporan diferentes moléculas (llamadas T moléculas) en su superficie, conocidas con un número que va del 1 al 12. T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>... y que determinan las diferentes subpoblaciones de linfocitos T que se comportan como antígenos; son los antígenos de superficie. Su conocimiento facilitará mediante la obtención de anticuerpos monoclonales específicos la lucha selectiva contra el rechazo [22].

En el proceso de inmunidad celular participan 3 grupos fundamentales de linfocitos T:

- 1.º Linfocitos T Helper o cooperadores, o LT<sub>4</sub>, constituyen el 65 % de los linfocitos T; están programados preferentemente para reaccionar con los HLA-II de las células del trasplante.

Se llaman cooperadores porque cooperan con otros grupos a realizar sus funciones:

- a) Segregan linfoquinas que activan a los macrófagos una vez madurados.
  - b) Cooperan con los linfocitos B promoviendo su crecimiento y proliferación.
  - c) Segregan interleucina II, que es la que provoca la transformación y proliferación de los LTC (LT<sub>8</sub>).
- 2.º Linfocitos T, citotóxicos o LT<sub>8</sub>. Son capaces de reconocer y reaccionar con los HLA-clase I del trasplante; constituyen el 35 % de los linfocitos.

Una vez que conocen a las células del trasplante a través de los antígenos del trasplante HLA-I y después de ser activados por la interleucina II, segregada por los LT Helper, adquieren capacidad tóxica y destructiva para las células del trasplante, son los LT o asesinos.

La acción destructora la ejercen mediante su unión al antígeno de la célula que van a matar con un contacto directo, a veces muy breve, que se ha llamado «beso de la muerte».

- 3.º Linfocitos T supresores. Parecen ser un subgrupo de los linfocitos T cooperadores y su misión sería frenar la proliferación y la acción de los linfocitos T citotóxicos e inhibir la producción de anticuerpos por los linfocitos B, para lo cual segregarían un factor especial llamado factor supresor.

Según esto, los linfocitos T supresores serían beneficiosos y ayudarían a la aceptación del trasplante y de ahí el interés de los anticuerpos monoclonales sobre determinadas subpoblaciones de linfocitos T [8].

Transcurridas las fases de reconocimiento se pasa a la fase de ataque humoral y celular. Todo este mecanismo puede observarse en la diapositiva.

El interés de la ciclosporina radica en que actúa de forma selectiva en ese proceso y no como los inmunosupresores clásicos que dejan al organismo sin defensas.

## Lucha contra el rechazo

Los rechazos pueden disminuirse o evitarse mediante una serie de procedimientos entre los que citamos:

- 1.º Selección adecuada pareja enfermo receptor–cadaver donante.
- 2.º Utilización transfusiones sanguíneas previas.
- 3.º Empleo sueros antilinfocitarios.
- 4.º Uso de medicamentos anti-rechazo clásicos.
- 5.º Empleo de los nuevos medicamentos anti-rechazo: ciclosporina y anticuerpos monoclonales [31].

## CICLOSPORINA

La aparición de la ciclosporina y su disponibilidad sin restricciones a partir de noviembre de 1983 en Estados Unidos y de 1984 en España, ha contribuido de modo importante al resurgimiento de los trasplantes en todo el mundo y, como ya hemos dicho, a que el trasplante de órganos empiece a ser algo cotidiano.

Fue introducida en la terapéutica inmunosupresora por Borel y col., de los laboratorios Sandoz de Basilea. Borel se llevó de sus vacaciones en Noruega en 1970 el hongo microscópico *Tolypocladium inflatum* en una muestra de suelo, el cual producía unas sustancias polipeptídicas insolubles en agua de escasa ac-

tividad antifúngica, pero que resultaban desprovistas de efectos tóxicos en experimentación animal, y en 1972 se encontró que uno de esos metabolitos presentaba una evidente acción inhibitoria de la proliferación linfocitaria.

Aislada por Dreifus en 1972, posteriormente se ha sintetizado. La ciclosporina ha aparecido como el nuevo gran inmunosupresor [9,10].

Es un péptido cíclico formado por la condensación de 11 aminoácidos, algunos de ellos muy específicos y poco habituales en Bioquímica, uno de ellos el C 9-N desconocido con anterioridad, no se ha observado en ningún otro organismo vivo, al menos en forma aislada. Tiene una estructura un tanto extraña, tratándose de un ácido de cadena media con un doble enlace al final de la cadena. Se trata del ácido (2S, 3R, 4R) (E) 3-hidroxi, 4-metil 2 (metilamino), 6-oxotenoico.

Merece también destacarse la D-alanina, ya que la forma estereoquímica más frecuente en la naturaleza es la forma L para los aminoácidos. Si bien es sabido que la D-alanina es uno de los constituyentes de la pared bacteriana. Asimismo, otra peculiaridad reside en la N-metilación de 7 de los 11 aminoácidos. No es frecuente este alto índice de metilación en el nitrógeno amídico, que parece ser el responsable máximo de la estabilidad de la ciclosporina en el aparato digestivo frente a los jugos gástricos y peptidasas pancreáticas. Su fórmula empírica en  $C_{62}H_{111}O_{12}$ , y la desarrollada [11]. Diapositiva.

Muy lipofílica e hidrofóbica, no es soluble en agua y sí en grasas y disolventes orgánicos y etanol [12].

Sus formulaciones galénicas han sido muy difíciles de desarrollar. Se presenta en dos formas farmacéuticas: oral e I.V. La oral contiene 100 mg/ml de disolvente (aceite de oliva) y se administra con leche, chocolate o zumo. La forma I.V. contiene 50 mg/ml y lleva como disolvente Cremophor-E<sub>1</sub> (aceite de castor polioxietilado) capaz de provocar reacciones anafilácticas graves.

## Farmacocinética

*Absorción.* A pesar de tratarse de una molécula de alto peso molecular (1.002 daltons) y de su elevada lipofilia, la ciclosporina puede ser administrada por vía oral. No obstante, este tipo de absorción es lenta y bastante incompleta, los niveles máximos se alcanzan entre 1 y 8 horas después de la administración, teniendo una biodisponibilidad oral absoluta que varía entre un 5 y un 89 %, aunque en la mayoría de los casos se sitúa en torno a un 30 %.

En ciertos pacientes, especialmente tras un trasplante de hígado, pueden producirse episodios de mala absorción oral (es decir, con una biodisponibilidad inferior al 10 %). No obstante, estos episodios acaban remitiendo en la mayo-

ría de los pacientes; más rápidamente en niños, por lo que es preciso un reajuste continuo de la dosificación, durante las semanas posteriores a la intervención quirúrgica [13].

Dos de los niños con trasplante de hígado en La Paz, frente a una dosificación media de 17,5 mg/Kg/día, están recibiendo a los 6 meses del trasplante 9,5 mg/Kg/día y 35 mg/Kg/día respectivamente, como se ve, las diferencias son enormes. Burckart y col. (1985) refieren en niños tras trasplante hepático una absorción de 5 a 19 % en el postoperatorio inmediato.

La administración de ciclosporina con alimentos puede alterar la biodisponibilidad, influyendo en ello el tipo de dieta y el tiempo de la administración en relación con la ingestión (diapositiva).

Las enfermedades gastrointestinales y el drenate biliar pueden también influir en la absorción.

## **Distribución**

Tras la administración I.V. exhibe un comportamiento multicompartmental.

La Ciclosporina se une en gran proporción a los eritrocitos y a las proteínas sanguíneas. Para una concentración en sangre de 500 ng/ml, el 58 % estaba unida a los eritrocitos, 4 % a granulocitos, 5 % a linfocitos y el 33 % restante dentro del plasma (Le Maire, 1982) [14]. En personas sanas la relación sangre:plasma (B:P) es aproximadamente de 2,0 indicando una mayor afinidad por los hematíes que por las proteínas plasmáticas.

Al hacer las determinaciones debe tenerse en cuenta que la temperatura es un factor que afecta a la distribución de ciclosporina entre los hematíes y el plasma. Cuando la temperatura baja de 37° C a 21° C, alrededor del 50 % de ciclosporina difunde del plasma a los hematíes, donde se une a la hemoglobina; este proceso es reversible y se reequilibra en 2 horas a 37° C (Niederberger y col., 1983) [15].

El volumen aparente de distribución es bastante elevado, se encuentra entre 7 y 9 l/Kg, indicando que la ciclosporina tiende a ser concentrada en ciertos tejidos antes que en la sangre.

De hecho, se ha constatado una captación preferencial por hígado, páncreas y tejidos grasos.

## **Metabolismo**

La ciclosporina es metabolizada por el hígado en su práctica totalidad. Es resistente a las peptidasas humanas.

Los 9 metabolitos conocidos hasta ahora en el hombre derivan de la transformación de los radicales del péptido, mayoritariamente del aminoácido estructuralmente más complejo AA<sub>1</sub>.

La mayoría de estos metabolitos son productos de reacciones de oxidación (hidroxilación, N-desmetilación, etc.) que son realizados mediante la intervención de los sistemas enzimáticos que forman el citocromo P 450; motivo por el cual la ciclosporina interacciona con diversos fármacos, inhibidores específicos de dicho sistema metabólico.

La velocidad con que se produce este metabolismo es muy variable, de acuerdo con el tipo de trasplante, el estado metabólico del paciente y otras numerosas variables entre las que debe destacarse el consumo adicional de otros fármacos (las indicadas interacciones). La edad es otro factor que afecta a la cinética del fármaco, metabolizándose más deprisa en niños.

Así pues, el aclaramiento total varía entre cifras considerablemente diferentes (5-2 ml/min/Kg) siendo menos rápido en los pacientes trasplantados de hígado (salvo en niños) que en los trasplantados de corazón, médula ósea, riñón [13].

## **Excreción**

La excreción mayoritaria es fecal, fundamentalmente como metabolitos. La urinaria es mínima, no más del 10 % de la dosis oral. Del total sólo una octava parte se excreta en forma inalterada.

## **Mecanismo de acción**

La ciclosporina, como ya hemos dicho, es inmunosupresor selectivo, que no afecta a la médula ósea, se comporta como un agente antilinfocitario y su víctima principal es el linfocito T; pero su modo de operar es completamente distinto al de los inmunosupresores clásicos.

¿En qué punto rompe la ciclosporina la cadena inmunitaria? Repasemos primero cuáles son sus pasos.

Como ya comentamos antes, la función de los linfocitos T citotóxicos sólo se desencadena tras una serie de acontecimientos biológicos, una cadena de activación que comporta un sistema de alerta con dos llaves, dos señales. La primera es específica y viene dada por el propio enemigo, el antígeno extraño. Este es presentado a una célula T Helper por un macrófago, célula de inmunidad no específica. El T Helper, ya alertado informa a la célula precursora del linfocito T citotóxico, llamada TCP, y ésta forma a su vez linfocitos T citotóxicos que se multiplican por división celular (clones). He aquí como el antígeno lleva a la producción en el huésped de una familia de células T específicas contra él mismo: Inmunidad específica.



La segunda señal no es específica, viene dada por las interleucinas. La interleucina I es producida al parecer por el macrófago, y es indispensable para la activación del T Helper. Este fabrica a su vez la interleucina II, esencial para la maduración y proliferación del linfocito T citotóxico.

¿Cuáles son los engranajes de este mecanismo biológico que ataca la célula hasta romper la cadena inmunitaria?

Precisamente las dos señales que controlan las operaciones.

Por un lado se interpone en la transmisión de la interleucina I del macrófago al linfocito T Helper, borrando por así decirlo el mensaje de llamada a las armas. Por otro lado impide la producción de Int. II por los T Helper. Pero no tiene poder sobre los linfocitos T citotóxicos ya maduros y en circulación, de ahí la importancia en el tiempo de la administración del medicamento.

Hay un margen muy estrecho antes del trasplante para que su eficacia pueda manifestarse.

En suma, la molécula de ciclosporina frena o detiene por completo la respuesta inmunitaria del organismo, impidiendo la proliferación de células T. Es una actividad suave, reversible, más bien inmunomoduladora que abiertamente inmunosupresora. En vez de destruir el sistema inmunitario sin discernimiento se contenta con modificar su equilibrio [16].

## Interacciones

Como consecuencia de su marcado metabolismo hepático es susceptible de interactuar con una gran diversidad de medicamentos. Reseñamos por su interés práctico [12] [13].

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Aminoglicósidos    |         |
| Anfotericina B     | Nefrot. |
| Sulfametrimetropin |         |

## Efectos secundarios

No es ni mucho menos un fármaco inocuo, se han descrito como efectos secundarios: la producción de linfomas, nefrotoxicidad, lesiones hepáticas, hipertrofia, hiperplasia gingival, hipertensión, convulsiones y temblores.

La nefrotoxicidad es la complicación más frecuente. Esta complicación ha hecho que se reduzcan las dosis todo lo posible, que se controlen bien los niveles (monitorización) y que se tengan extremos cuidados cuando la medicación se mantiene durante mucho tiempo [10].

Los efectos nefrotóxicos aparecen en el 80 % de los trasplantes renales, aunque son dosis-dependiente mejoran al bajar la dosis.

En el trasplante cardíaco los trastornos aparecen con bastante frecuencia, por lo que debe controlarse la creatinina en plasma.

El grupo de Stanford aconseja reducir la dosis a 10 mg/Kg/día oral e I.V. 4 mg/Kg/día.

Utilizando ciclosporina y corticoides se consigue una sinergia terapéutica. Menos dosis con menores efectos tóxicos sobre el riñón y poca reducción de la inmunidad general con lo que existen menores riesgos de infección.

Dentro de los estudios de utilización de ciclosporina hemos resumido en las diapositivas las experiencias en TR y la supervivencia en comparación con los tratamientos inmunosupresores clásicos y los valores de supervivencia ofrecidos por diferentes centros de trasplante, para los de corazón e hígado, en los que si bien no se trata de estudios randomizados como el de trasplante renal, tienen suficiente valor como estudios de su utilización y repercusión en los % de supervivencia [10, 12, 16, 17, 18, 19, 20].

En las siguientes diapositivas se muestran los distintos protocolos de diferentes hospitales en que se comprueba se han ido modificando y reduciendo las dosis de ciclosporina para conseguir la inmunosupresión, pero sin que se produzcan efectos de toxicidad.

Las siguientes diapositivas corresponden a los protocolos de trasplante renal y hepático del hospital La Paz. El del trasplante cardíaco, como todavía no se ha utilizado, he preferido recoger el de la Clínica Puerta de Hierro por tener experiencia con el mismo.

Esta última diapositiva pretende ofrecer una pauta en cuanto a su dosificación, si bien los niveles terapéuticos todavía no están establecidos, por los múltiples factores ya citados.

Como resumen, a través de estos estudios de la utilización de la ciclosporina en trasplantes, podemos concluir que la ciclosporina no es una panacea desprovista de efectos tóxicos y que la determinación de niveles y monitorización del fármaco se muestra imprescindible en el manejo.

Sin embargo, no existe homogeneidad en los datos que se tienen sobre el rango terapéutico y el nivel tóxico; por lo que es preciso un trabajo conjunto y muy solapado con el clínico para mantener niveles de inmunosupresión óptimos y reducir los tóxicos.

## **Anticuerpos monoclonales**

¿Qué son los anticuerpos monoclonales?

Anticuerpos específicos contra determinadas subpoblaciones de linfocitos T.

Un anticuerpo monoclonal es el producto de una proliferación plasmacitaria monoclonal, es decir, derivados de una sola célula plasmática.

Habitualmente la actividad anticuerpo de la inmunoglobulina monoclonal se desconoce.

Esta limitación ha sido superada con la introducción por Midlstein de la técnica de hibridación en 1976, técnica que permite obtener inmunoglobulinas monoclonales con una función anticuerpo previamente elegida. En este sentido es posible cultiva de forma prolongada células de ratón híbridas procedentes de la fusión de plasmocitos de un mieloma con capacidad de multiplicarse sin parar y de células B del bazo de ratón inmunizados con un determinado antígeno. Ambas poblaciones linfoides se fusionan, por ejemplo, con polietilenglicol, y se origina un hibridoma en el que las células inmunizadas aportan la información genética necesaria para la síntesis del anticuerpo deseado y las células mielomatosas confieren la capacidad de multiplicarse y sobrevivir en cultivo. Los plasmocitos mielomatosos poseen un déficit metabólico por lo que tras la fusión se eliminan, por paso a un medio de cultivo selectivo, en el que sólo los híbridos se multiplican, sintetizando grandes cantidades de anticuerpos monoclonales [21].

Por este sistema que representa uno de los progresos más espectaculares de la inmunología en los últimos años, se puede obtener a voluntad anticuerpos monoclonales con una especificidad anticuerpo previamente elegida.

Su aplicación en trasplante es conseguir una inmunomodulación, de forma que se supriman los linfocitos responsables del rechazo, pero conservando aquellos precisos para la defensa inmunológica del organismo.

## **Inconvenientes**

Como se trata de proteínas heterólogas, la sensibilización frente a ellas supone una limitación, de forma que como tratamiento del rechazo sólo pueden usarse una vez.

Desde el punto de vista de utilización de anticuerpos monoclonales en el trasplante, interesan los que actúen selectivamente sobre determinados timocitos.

Los linfocitos T, como ya dijimos, poseen en su superficie unas moléculas marcadoras, glicoproteínas, que ofrecen carácter antigénico, son las moléculas T ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_{12}$ ).

El grupo de Pittsburgh está utilizando los anticuerpos OKT-3; y Strom, en el Beth Israel Hospital de Boston, los anticuerpos  $T_{12}$  [22].

La mayor experiencia se tiene con el OKT-3, que ha sido aceptado por la FDA para revertir los episodios de rechazo.

## **Mecanismo de acción**

Parece ser que bloquea todas las células T que juegan un importante papel en el rechazo agudo. Probablemente reacciona y bloquea la función de la molécula  $T_3$  en la membrana de las células T, que ha sido asociado «in vitro» con el antígeno de reconocimiento de la estructura de las células T y esencial como señal de transducción. «In vivo» reacciona como la mayoría de las células periféricas sanguíneas T y las células T de los tejidos; pero no se ha visto que lo haga con ningún otro elemento hematopoyético.

Se ha comprobado un rápido descenso de los linfocitos  $T_3$ ,  $T_4$  y  $T_8$  a los pocos minutos de la administración. Entre 2 y 7 días después reaparecen células  $T_4$  y  $T_8$  positivas y sólo al suspender el tratamiento reaparecen las  $T_3$  [22] [23].

## **Estudios de utilización**

Se introduce en la clínica por Cosimi y col. en 1981 [24] [25]. A partir de entonces se realizan estudios controlados de utilización en los diferentes centros de trasplante. Citamos los realizados en trasplante hepático por Starzl [26]. Th de la Universidad de Pittsburgh que lo utiliza en rechazo de trasplante hepático tras tratamiento con ciclosporina y prednisona, sin suspender como Goldsteins el tratamiento básico de ciclosporina, con lo que obtiene mejores resultados [27].

El estudio lo realiza desde noviembre de 1984 a febrero de 1986 en 130 pacientes que presentaron rechazo agudo tras trasplante hepático.

Los resultados fueron positivos para revertir el rechazo en el 85 % de los trasplantados. Diapositiva.

En trasplante renal los estudios de utilización de OKT-3 se han realizado en Boston por A.P. Monaco, y en Portland por D.J. Norman.

En trasplante cardíaco estos estudios se llevan a cabo por M.R. Bristow, en la Universidad de Utah, y los resultados se han presentado en el último congreso sobre trasplantes celebrado el pasado agosto en Helsinki, pero la presentación de los resultados excede con creces mi tiempo disponible de esta mesa, por lo que termino; y si alguien está interesado, con mucho gusto se los mostraré. Únicamente añadir las condiciones de uso en el Hospital La Paz, que son los reflejados en la diapositiva.

## BIBLIOGRAFIA

1. RALEIGH, A. y col., «Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood-products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation», *The New England Journal of Medicine*, vol. 314, **16**: 1.006-1.010, 1986.
2. BLACKLOCK, H. A. y col., «Specific hyperimmune globulin for cytomegalovirus pneumonitis», *The Lancet*, **152**: 53, 1985.
3. IPC- TEN-IF-1185, nov. 1985.
4. MEDAWAR, P. P., «The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits», *J. Anat.*, **78**: 176-199, 1944.
5. BODWER, W. F., *The HLA system*, Histocompatibility testing 1984. Springer Verlag Heidelberg, 1984, pp. 11-12.
6. McDEVITT, H. O., «El sistema HLA y su relación con la enfermedad», *Hospital Practice*, vol. 1, **2**: 93-115, 1986.
7. STOBO, J. D., Lymphocytes. Ontogeny of B cell responsiveness, Basic and Clinical Immunology, ed. Stites, D. P., Estobo y col., 83-84, 1982.
8. GERMAIN, R. N. y col., «Helper and suppressor T cell factors», *Semin Immunopathol.*, **3**: 93, 1980.
9. SHEVACH, E. M., «The effects of cyclosporin a on the immune system», *Ann. Rev. Immunol.*, **3**: 397-423, 1985.
10. WHITE, D. J. G., «Ciclosporin A. Clinical Pharmacology and Therapeutic Potential», *Drugs*, **24**: 322-334, 1982.
11. *Ciclosporina*, *Drugs of today*, vol. 19, **12**: 659-674, 1983.
12. PTACHCINSKI, R. J. y col., «Ciclosporine», *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, **19**: 90-100, 1985.
13. PTACHCINSKI, R. J. y col., «Clinical pharmacokinetics of cyclosporin», *Clinical Pharmacokinetics*, **11**: 107-132, 1986.
14. LEMAIRE, M. y col., «Rôle of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of ciclosporin A in the blood», *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **34**: 715-718, 1982.
15. NEIDERBERGER, W. y col., «Distribution and binding of cyclosporine in blood and tissues», *Transplantation Proceedings*, **15**: 2.419-2.421, 1983.
16. LLOVERAS MACÍA J., «Ciclosporina A», *Med. Clin.*, **83**: 381-391, 1984.
17. STARZL, T. E. y col., «Inmunosupresion and other non surgical factors in the improved results of liver transplantation-Seminars on liver disease», vol. 5, **4**: 334-343, 1985.
18. BEVERIDGE, T., «Cyclosporin A: An evaluation of clinical results», *Transplantation Proceedings*, vol. 15, **1**: 433-437, 1983.
19. ANDREU, J., «El trasplante renal», *Med. Clin.*, **86**: 254-260, 1986.
20. BALLESTER RODES, M. y col., «Ciclosporina en el trasplante cardíaco: un tratamiento en evolución», *Med. Clin.*, **86**: 600-603, 1985.
21. ROTHSCHILD, E. y col., «Intérêt présent et futur des anticorps monoclonaux en néphrologie», *La Presse Médicale*, **14**, **35**: 1.833-1838, 1985.
22. STROM, T. B., «Immunosuppressive agents in renal transplantation», *Kidney International*, **26**: 353-365, 1984.
23. LOWDER, J.N. y col., «Monoclonal antibodies. Therapeutics and diagnostic uses in malignancy», *The Western Journal of Medicine*, **143**, **6**: 810-818, 1985.
24. COSIMI, A. B., *Clinical development of Orthoclone OKT-3*, XI International Congress of the Transplantation Society Helsinki, August 1986.

25. Ortho Multicenter transplant study group. COSIMI, A. B., NORMAN, D. y col., «A randomized clinical trial of OKT-3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants», *The New England Journal of Medicine*, vol. 316, 6: 337-342, 1985.
26. STARZL, T. E., *Clinical experience with Orthoclone OKT-3 in liver transplantation rejection*, XI International Congress of the transplantation Society Helsinki, August 1986.
27. GOLDSTEIN, G., *Overview of the development of Orthoclone OKT-3*, XI International Congress of the transplantation Society Helsinki, August 1986.
28. MONACO, A. P., *Use of Orthoclone OKT-3 Antibody for reversal of acute renal allograft rejection un responsive to conventional immunosuppressive treatments*, XI International Congress of the transplantation Society Helsinki, August 1986.
29. NORMAN, D. J., *U.S. Clinical experience with orthoclone OKT-3 in the treatment of renal rejection*, XI International Congress of the transplantation Society Helsinki, August 1986.
30. BRISTOW, M. R., *Efficacy of Orthoclone OKT-3 in the treatment of cardiac transplantation rejection*, XI International Congress of the transplantation Society Helsinki, August 1986.
31. FIGUERA AYMERICH, D., «El trasplante cardíaco. Dificultades en España: sus causas, remedios y futuro», *Clínica Vascular*, vol. 3, 6: 297-326, 1985.

**Estudios de utilización clínica de ciclosporina  
en el trasplante renal: supervivencia**

|   | <i>Supervivencia (tpo)</i>        |
|---|-----------------------------------|
| CALNE (78-79)<br>Ciclosporina 25 mg/kg/d  | 14 % (1 Año)                      |
| FERGUSON Y NAJARIAN (Minnesota) Multic<br>Ciclosporina 14 mg/kg/d preop.<br>12 mg/kg/d postop.  | 93 % (1 año)                      |
| Azatioprina<br>Suero antilinfocitario<br>Prednisona   | 81 % (1 año)                      |
| CANADA (multicentrico 1983)<br>Ciclosporina 20 mg/kg/d + Prednisona<br>(ajust. niv. 100-400 mg/ml plasma)<br>Azatioprina + Prednisona | 80 % (1 año)<br>64 % (1 año)      |
| EUROPEO (Multicentrico 1983)<br>Ciclosporina<br>d. inicial 17 mg/kg/d<br>d. manten. 6-8 mg/kg/d<br>Azatioprina + Prednisona           | 94 % (1 año)<br>92 % (1 año)      |
| UNIVERSIDAD DE INSBRUCK (Austria)<br>Ciclosporina<br>d. inicial 17 mg/kg/d<br>d. manten. 15 mg/kg/d<br>Azatioprina                    | 100 % (9 meses)<br>93 % (9 meses) |
| CAMBRIDGE (1984)<br>Ciclosporina<br>Tratamiento convencional  | 86 % (4 años)<br>76 % (4 años)    |

**Estudios de utilización clínica de ciclosporina  
en trasplante cardíaco: supervivencia**

|                            | <i>Supervivencia (tpo)</i> |
|----------------------------|----------------------------|
| <b>SCHUMWAY</b>            |                            |
| Inmunosupresores clásicos  | 20 % (5 años)              |
| Globulinas antitímocíticas | 40 % (5 años)              |
| Ciclosporina               | 70 % (5 años)              |
| <b>STANDFORD</b>           |                            |
| Ciclosporina               | 80 % (1 año)               |
|                            | 78 % (2 años)              |
| <b>CAMBRIDGE</b>           |                            |
| Ciclosporina               | 80 % (7 meses)             |
| <b>PITTSBURGH</b>          |                            |
| Ciclosporina               | 61 % (1 año)               |
|                            | 41 % (2 años)              |
|                            | 79 % (9 meses)             |



### Utilización de ciclosporina en trasplante de médula ósea

Royal Marsden  
(Reino Unido)

Royal Postgraduate Medical  
School (Reino Unido)

Hospital Universitario  
de Basilea (Suiza)



Han presentado resultados en los que parece que la Ciclosporina es más apropiada que el metotrexato convencional.

Universidad de Washington  
(USA)

Baltimore (USA)



No creen que la Ciclosporina mejore los resultados actuales con metotrexato.

### Utilización de ciclosporina en trasplante de páncreas

Minneapolis (USA)

Lyon (Francia)



Sin estandarizar dosificación y solucionar técnica quirúrgica, no es posible hacer un estudio de utilización.

Huddinge (Suecia)



Dificultades en el control de las glucemias

## **Regímenes de dosificación**

### **INICIAL**

4-12 h. pretrasplante: 10-20 mg/kg/d oral  
2,5-5 mg/kg/d I.V.

Factores a considerar: edad, tipo de trasplante, otras enfermedades y otros fármacos.

### **MANTENIMIENTO**

- Dosis altas durante las dos primeras semanas hasta concentraciones altas en sangre (evitar rechazo).
- Disminución progresiva dosis hasta menos de 3 mg/kg/d oral.  
En algunos trasplantes hepáticos preciso I.V. por mala absorción.

## **Protocolo de inmunosupresión en el trasplante hepático Hospital La Paz**

### **CICLOSPORINA**

17,5 mg/kg oral (3-6 h. antes del trasplante, si es posible).

o

2 mg/kg IV (durante 2-3 h.), justo después de revascularización del injerto.

2 mg/kg IV, c/8h. o c/12h. (durante 2-5 días).

Determinación de niveles 100-250 ng/ml (RIA).

17,5 mg/kg/d oral (en dos dosis).

### **METILPREDNISOLONA**

250 o 500 mg IV intraoperatoriamente, tras revascularizar el injerto.

100 mg/d.

Reducir diariamente la dosis en 20 mg/d (durante 5 días)

Dosis de mantenimiento/10 mg/d.

**Protocolos de inmunosupresion en el trasplante renal  
Hospital La Paz**

| PROTOCOLO A   | PROTOCOLO B   |
|---|---|
| <b>PREOPERATORIO</b>  |   |
| CICLOSPORINA, 5 mg/kg IV en 3 h.<br>(2 h. antes bajada a quirófano)<br><br>METILPREDNISOLONA (3 mg/kg) IV   | CICLOSPORINA 5 mg/kg IV<br><br>METILPREDNISOLONA 3 mg/kg IV<br><br>AZATIOPRINA 3 mg/kg IV                 |
| <b>DESCAMPLAJE</b>  |   |
| METILPREDNISOLONA 3 mg/kg IV  |   |
| <b>POSTOPERATORIO</b>   |   |
| <b>CICLOSPORINA</b>   |   |
| 2. <sup>a</sup> dosis 2,5 mg/kg IV (a las 12 h. del trasplante)<br>3. <sup>a</sup> dosis 2,5 mg/kg IV (a las 24 h. del trasplante)<br>4. <sup>a</sup> dosis 2,5 mg/kg IV (a las 36 h. del trasplante)<br>A partir de las 48 h.: |   |
| 7 mg/kg/d oral (en dos dosis)   | 15 mg/kg/d oral (en dos dosis)  |
| <u>Dosis de mantenimiento:</u>  |   |
| Reducir 2 mg/kg/d cada dos semanas<br>8 primeras: Niv. séricos 150-250 ng/ml<br>9 en adelante: Niv. séricos 50-150 ng/ml  | Reducir 1 mg/kg/d cada dos semanas<br>A partir de 8 semanas 3 mg/kg/d<br>No reducir salvo niveles tóxicos |
| <b>METILPREDNISOLONA</b>  |   |
| <u>Dosis inicial</u>  |   |
| 1 mg/kg/d   | 0,5 mg/kg/d   |
| <u>Dosis mantenimiento</u>  |   |
| Reducir<br>A partir del sexto mes 0,1 mg/kg/d   | Reducir<br>Retirar al duodécimo mes   |
| <b>AZATIOPRINA</b>  |   |
| Dosis inicial y mantenimiento: 1 mg/kg/d  |   |