

Interacciones de los inmunosupresores

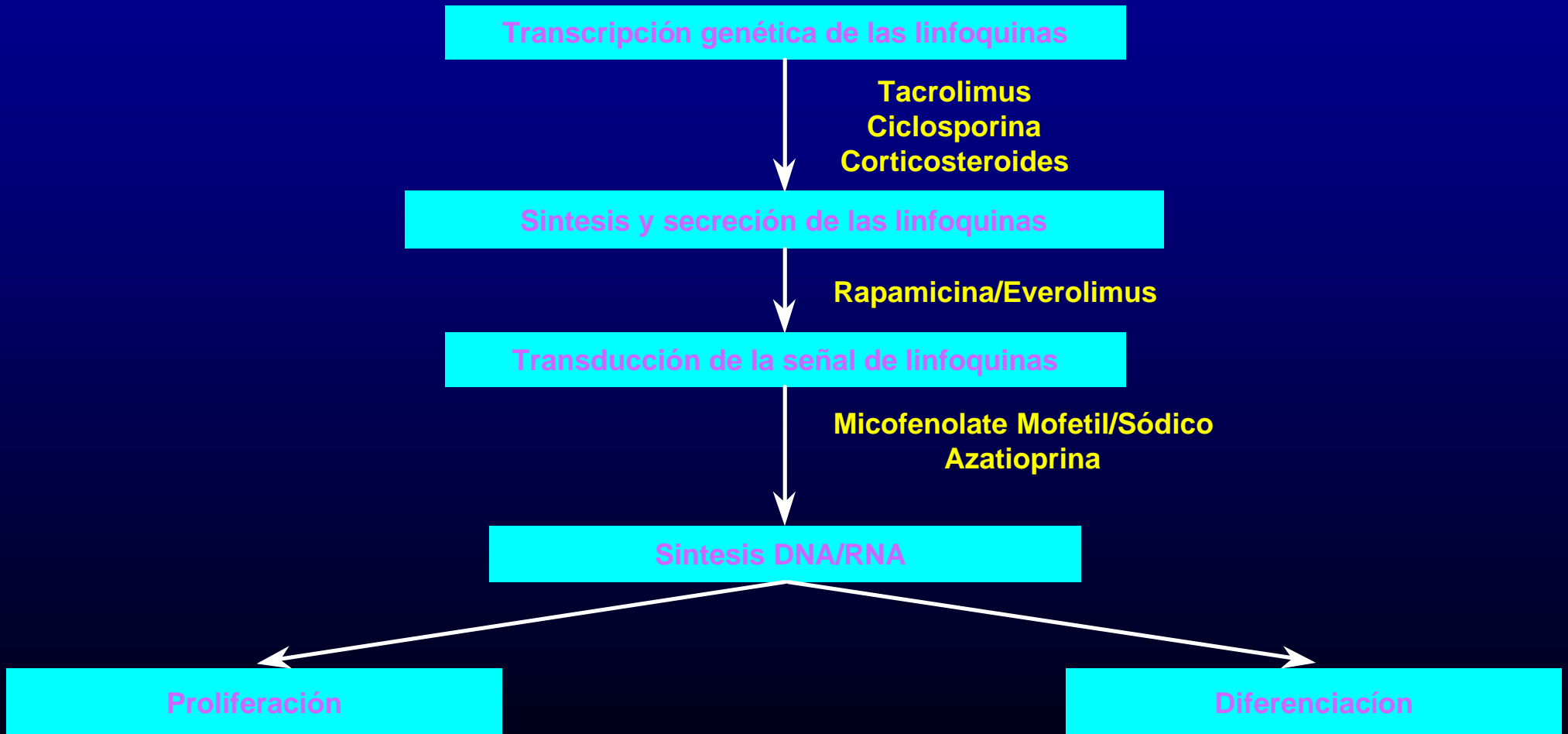
**Prof.Adj. Leticia Cuñetti
Depto. Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina UDELAR**

Inmunosupresores son medicamentos utilizados para modular o disminuir la respuesta inmune en las enfermedades autoinmunes o en el trasplante de órganos.

Tratamiento IS conlleva riesgo de infecciones, infecciones por oportunistas y aumento de incidencia de neoplasias.

El objetivo del tratamiento inmunosupresor es lograr la **TOLERANCIA INMUNE** es decir lograr el estado activo de falta de respuesta específica a un antígeno

Sitios propuestos de acción de los inmunosupresores



AZATIOPRINA
(Inmuran)

Mecanismo de Acción

- Inhibe la síntesis de DNA y RNA (interfiriendo su conversión a precursores de la síntesis de purinas)
- Suprime la síntesis de *novoo* de purinas
- Bloquea la producción in vitro de IL2

METABOLISMO Y EXCRESIÓN

- Absorción tracto gastrointestinal
- Disminuye C_p en minutos- mercaptopurina
- Metabolismo Hepático CYP3A4
- Se excreta en forma inactiva por orina

PERFIL DE SEGURIDAD

Leucopenia

Monitoreo de recuento leucocitario ($<3000 \downarrow$ dosis)

Anemia megaloblástica

Trombocitopenia

Hepatitis

Pancreatitis

Caída de cabello

INTERACCIONES

FC: Allopurinol bloquea a la oxidasa de santina que cataboliza los metabolitos de la AZA.

Ajuste de dosis

FD: otros fcos mielosupresores **MMF, CBZ, DFH**
o **IECA**

producen pancitopenia por mielosupresión

GLUCOCORTICOIDES

Mecanismo de acción

- Inhibe la inducción de genes que codifican citoquinas que amplifican la respuesta inmune
- Bloquea la producción de IL2
- Impide la inducción de los genes de IL1 y IL6 en los macrófagos

Metabolismo

- Rápida absorción en intestino
- C max 1-3 hs
- Metabolismo hepático por reacciones de reducción
- Vida media corta (60 min prednisona y 200 min prednisolona)

Efectos adversos

- Inhibición del eje
- Fascies cushingoides
- Retardo cicatrización
- Retardo en el crecimiento
- Diabetes
- Hiperlipidemia
- Osteopenia
- Necrosis aséptica
- Miopatía
- Hipertensión
- Trastornos psiquiátricos
- Cataratas
- Pancreatitis
- Cambios en la piel
- Úlcera péptica
- Obesidad
- Redistribución grasa

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

- MAYORES CBZ Fenobarbital DFH
 Bupropión
 Quetiapina
- MODERADAS
 Quinolonas
 Itraconazol
 Furosemide

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS:

Antihipertensivos

Hipolipemiantes

Antidiabéticos orales

AINE

Inmunosupresores

INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

CICLOSPORINA

TACROLIMUS

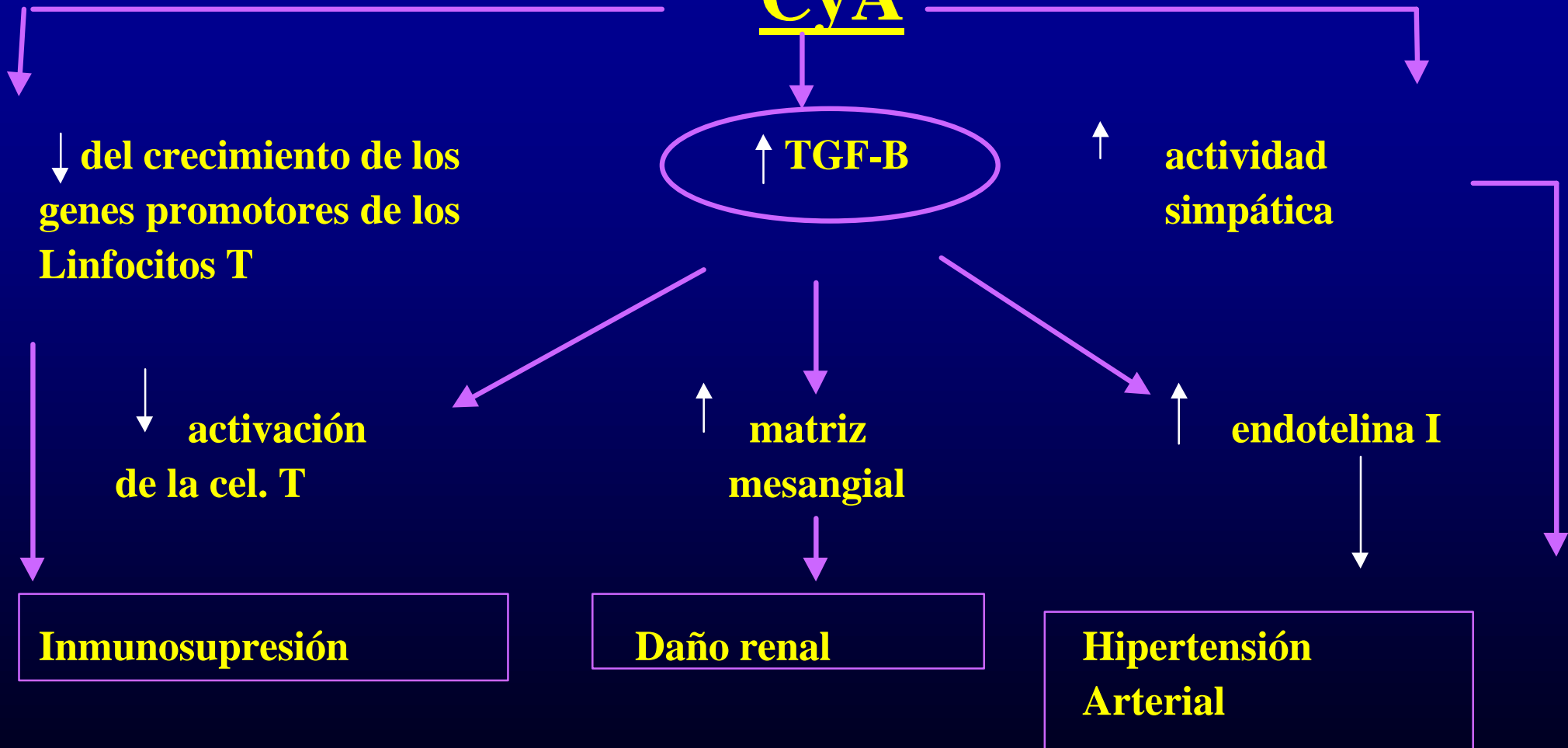
Mecanismo de Acción

- CYA se une a la ciclofilina A formando un complejo que inhibe a la Calcineurina
- Impidiendo la transcripción del gen de la IL2
- - TGF- β_1

MECANISMO DE ACCION FK

- Antibiótico macrólido que inhibe la respuesta inmune celular y humoral
- Se une a la FK binding protein – 12 impidiendo la actividad fosfatasa de la calcineurina
- Disminución de la síntesis de citoquinas (IL-2)
- Más potente que CYA (100 veces)

CyA



↓ del crecimiento de los genes promotores de los Linfocitos T

↑ **TGF-B**

↑ actividad simpática

↓ activación de la cel. T

↑ matriz mesangial

↑ endotelina I

Inmunosupresión

Daño renal

Hipertensión Arterial

Farmacocinética CYA-FK

- Se absorben bien a nivel intestinal
- 45% se unen a los eritrocitos
- 90% a 98% unión a proteínas plasmáticas (lipoproteínas)
- Vida media 5-18 hs.
- Metabolismo hepático CYP450 3A4
- Gran variabilidad interindividual
- Eliminación metabolitos bilis 95% , < 5% por orina
- Monitoreo por Cp

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

Aumento de Cp

- Ketoconazol
- Eritromicina
- Glucorticoides
- Diltiazem

Disminución de Cp

- Rifampicina
- Fenobarbital
- Fenitoína

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Antihipertensivos

Antidiabéticos

Antilipemiantes

Aumentan Nefrotoxicidad

Aminoglucósidos

Anfotericina B

Bactrim

Tabla 3. Interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la calcineurina.

Aumentan la concentración de los inhibidores de la calcineurina (toxicidad):	<ul style="list-style-type: none">- Azoles: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol- Eritromicina, josamicina, claritromicina, telitrocimina.- Cloranfenicol, metronidazol, estreptograminas- Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamilo- Metilprednisolona (altas dosis)- Cimetidina, omeprazol- Inhibidores de la proteasa- Antidepresivos: nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina- Hormonas: progestágenos, estrógenos- Lidocaína, quinidina
Reducen la concentración de los inhibidores de la calcineurina (riesgo de rechazo):	<ul style="list-style-type: none">- Fenitoína- Fenobarbital- Rifamicinas: rifampicina, rifabutina- Carbamazepina- Hierba de San Juan

MICOFENOLATOS

MMF/MFS

MECANISMO DE ACCIÓN

- Inhibidor no competitivo, irreversible de IMPDH (tipo2 presente en Linf activados)
- Depleción de Guanosina Monofosfato (GTP Y GDP) efecto selectivo antiproliferativo sobre Linfocitos.
- Disminuye la expresión de las moléculas de adhesión disminuyendo el agrupamiento de linfocitos , monocitos y neutrofilos en los sitios de inflamación

FARMACOCINETICA

- Buena absorción por vía oral
- Hidrolizado por esterasas a **Ácido Micofenólico**
- Concentración sérica y AUC $>$ a los 20 días.
- Variación interindividual (33%).
- La estabilización se alcanza a los 7 días.
- 97% se une a la albúmina.
- C_{max} de MPA \downarrow un 40% con alimentos.

Efectos adversos

Hematologicos :

Neutropenia (< 500):	3%
Leucopenia :	10%
Anemia :	4.2%

Gastrointestinales:

Nauseas:	4.2%
Gastroenteritis:	2.4%
Perforación intestinal:	1.2%
Hemorragia digestiva :	3%
Úlcera duodenal :	1.2%

Infecciones

CMV viremia :	15.8%
CMV	3 %
Herpes simplex:	14.5%
Herpes Zoster :	6.7%
Cándida :	9.7%

INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

- Otros medicamentos suprimen MO, antifolatos
- AINE, GC, alteraciones gastroduodenales
- Otros IS infecciones y neoplasias

INHIBIDORES mT-OR

SIROLIMUS-EVEROLIMUS

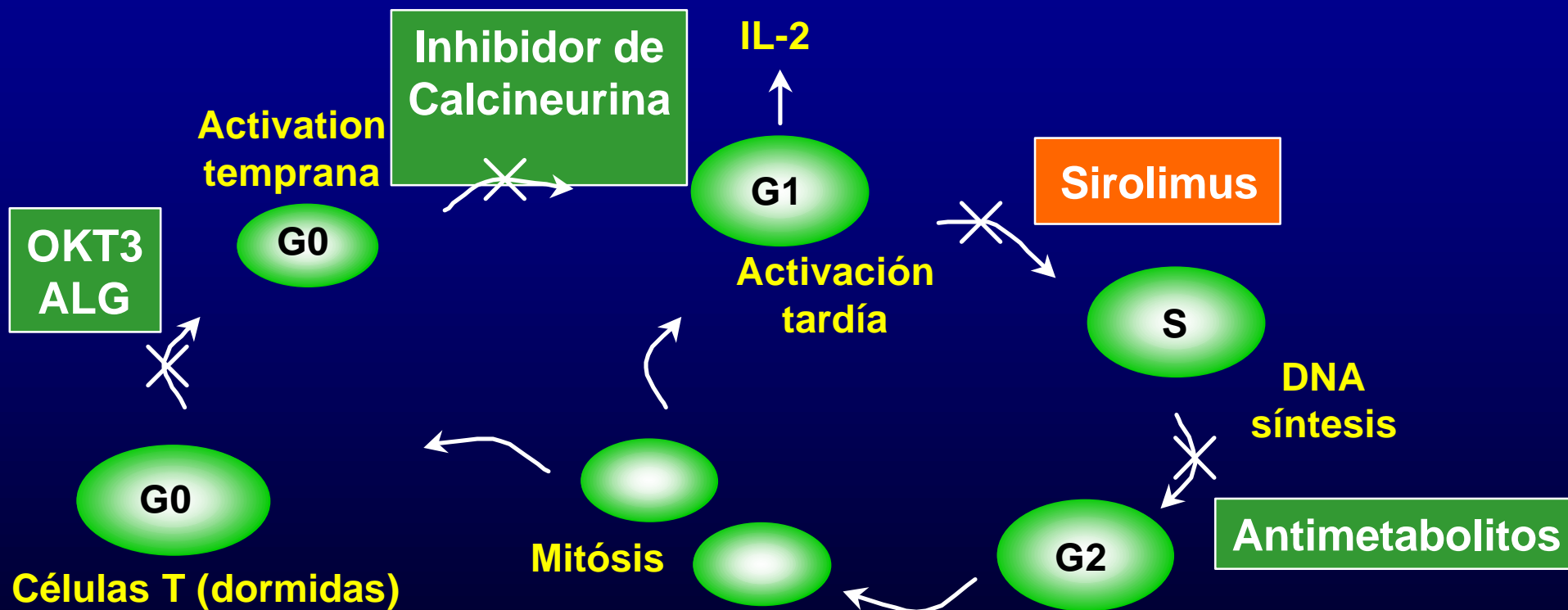
Consecuencias de la acción del mTOR

- Proliferación y diferenciación de linfocitos
 - células T y células B
- Producción de Anticuerpos
- Proliferación de células mesenquimatosas
 - Células vasculares del músculo liso
 - Células endoteliales
 - Fibroblastos

Propiedades de los I mT-OR

- Inhibe el mTOR
- No es nefrotóxica como los inhibidores de la calcineurina
- Antiproliferativo
- Antifibrótico
- Efectos antitumorales
- Actúan al comienzo del ciclo celular (G0-G1).

ESQUEMA DEL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS IS



Efecto de los inhibidores del mTOR sobre las acciones mediadas por mTOR

- **Inhibe** la respuesta inmune mediada por el mTOR
- **Acción sinérgica** con los inhibidores de la calcineurina
- **Inhibe** la proliferación de las células mesenquimáticas
- **Inhibe** la progresión del ciclo celular de **G₁** a **S**
- - **la apoptosis**

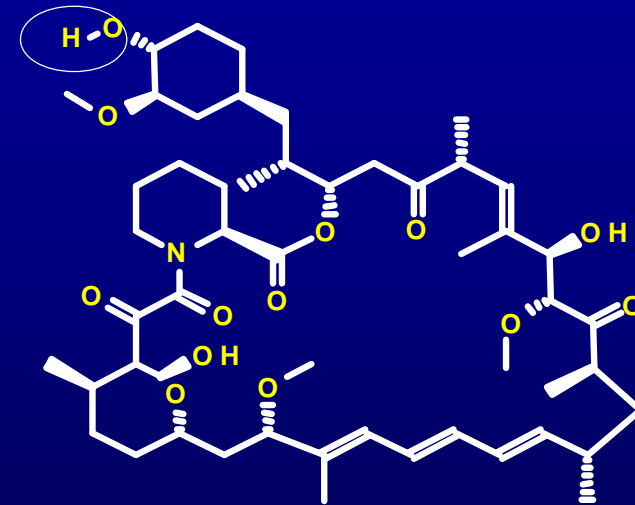
Estructura química

Everolimus (Certican™)



- T_{1/2}: 23 horas
- Estado de equilibrio: 4 días
- Administración concomitante con ciclosporina
- Farmacocinética menos variable
- Inter-individual: 35%
- Intra-individual: 24%

Sirolimus (Rapamune®)



- T_{1/2}: 60 horas
- Estado de equilibrio: 6 días
- Administración 4 horas después de la ciclosporina
- Farmacocinética más variable
- Inter-individual: 55%
- Intra-individual: 73%

Efectos Adversos

- Trombocitopenia
- Leucopenia
- Anemia
- **Hipercolesterolemia**
- **Hipertrigliceridemia**

Interacciones

FC CYA disminuye su Cp

FD hiperlipidemia- antihiperlipemiantes

GC cicatrización de las heridas

aumento de infecciones

digestivo MMF AINE

Anticuerpos Monoclonales y Policlonales

BASILIXIMAB Simulect®

- Anticuerpo monoclonal quimérico (IgG1k).
- 60% humano-40% murino.
- Se une al receptor de la IL-2 (ag CD 25), presente en la superficie de los linfocitos T activados.

DACLIZUMAB Zenepax®

- Anticuerpo monoclonal quimérico anti CD-25
- 90% humano 10% murino
- Se une al receptor de la IL-2 (ag CD 25), presente en la superficie de los linfocitos T activados.

CyA-FK / Basiliximab-Daclizumab

- **CYA y FK** inhiben a la calcineurina dentro de las células T en reposo, inhibiendo su activación.
- **Basiliximab-Daclizumab** son anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-2 al que se unen de un modo altamente selectivo y previenen, específicamente, la expansión clonal de las células T activadas y, en consecuencia, inhiben la respuesta inmune, sin afectar a las células T en reposo.
- Estas drogas poseen acción complementaria respecto de la ciclosporina o tacrolimus.

INTERACCIONES FC

Basiliximab

Aumenta concentraciones plasmáticas del

TACROLIMUS por inducción CYP3A4

INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

La principal interacción es potenciar el efecto IS de los otros IS que se administren conjuntamente

Infecciones y neoplasias

Efectos adversos más frecuentes de los fármacos inmunosupresores.

Puntos de posibles interacciones FD

Efecto adverso	CsA	Tacrolimus	Sirolimus Everolimus	MMF/MFS	AZA	EST.
Nefrotox.	++	++	no	no	no	no
HTA	++	+ / ++	no	no	no	+++
Dislipemia	++	+	+++	no	no	++ / +++
DBT	+	++ / +++	no	no	no	++ / +++
Neurotox	+	+	no	no	no	+
Hematol	no	no	++	+	+	+
GI	+	++	++	+++	+	+ / no