

Formas Farmacéuticas, Mecanismos de Acción, Efectos Adversos e Interacciones de Drogas Inmunosupresoras: su Aplicación en la Atención Farmacéutica

Marcelo PERETTA * y Ester FILINGER

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica,

Dpto. Tecnología Farmacéutica, Cátedra de Farmacia Clínica.

Junín 95416, (1113) Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. Los avances logrados en el trasplante de órganos desde la década pasada, traducidos en un aumento considerable de la sobrevida del paciente, tienen mucho que ver con el descubrimiento de medicamentos inmunosupresores. En la actualidad se emplea una combinación de agentes inmunosupresores con el fin de prevenir la complejidad de la respuesta inmune en el rechazo del órgano. En el presente trabajo se describen las propiedades, los mecanismos de acción, los efectos adversos y las interacciones de los inmunosupresores habitualmente empleados en el trasplante de órganos, a saber: Ciclosporina, Azatioprina, Metilprednisolona y Prednisona (corticoides), Muromonab-CD₃ y Globulina antilinfocitos o antitímocitos. También se detallan las principales características de los nuevos fármacos inmunosupresores: Tacrolimus y Mofetil Micofenolato. En tanto el trasplante continúe siendo la terapia de elección para la enfermedad de órganos en etapa terminal y los agentes farmacológicos para lograr la inmunosupresión, los farmacéuticos deben colaborar con el manejo de la terapia con drogas y cumplir un papel importante brindando Atención Farmacéutica a los pacientes trasplantados.

SUMMARY. "Immunosuppressive Agents, Transplants and Pharmaceutical Care". Advances obtained in organ transplantation in the past decade, with an increase in patient survival, have mainly been reached through the discovery of immunosuppressive agents. At present, a combination of immunosuppressive agents is used to prevent the complexity of the immune response in graft rejection. The properties, mechanism of action, adverse effects and drug interactions of the immunosuppressive agents usually employed in organ solid transplantation are described. These are Cyclosporine, Azathioprine, Methylprednisolone and Prednisone, Muromonab-CD₃, and antilymphocyte and antithymocyte globulin. There are also detailed the main characteristics of the new immunosuppressive agents, Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil. As transplantation continues being the therapy of choice for end stage organ disease and pharmacologic agents to obtain immunosuppression, pharmacists should collaborate to manage the drug therapy of transplant patients and can play an important role providing Pharmaceutical Care to patients with solid organ transplantation.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de órganos, Inmunosupresores, Atención Farmacéutica.

KEY WORDS: Organ Transplantation, Immunosuppressive agents, Pharmaceutical Care.

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

A fines de los años 50 y principios de los 60 se inició la inmunosupresión por irradiación total del cuerpo, con el fin de prolongar la sobrevida del injerto realizado entre dos mellizos.

La inmunosupresión por medio de agentes farmacológicos comenzó recién en los años sesenta con el descubrimiento de Azatioprina (AZA), a la cual se combinaba con corticoides para lograr un mejor efecto ¹. En los años setenta se mejoró el tratamiento con transfusiones de sangre y globulinas antilinfocitos (ALG).

En la actualidad, el período promedio de sobrevida de los pacientes trasplantados ha aumentado considerablemente respecto de épocas iniciales. Este aumento en la sobrevida del paciente y del órgano injertado es atribuido al descubrimiento -en la década de 1980- de las propiedades inmunosupresoras de ciclosporina, al uso de bajas dosis combinadas de ciclosporina, corticoides y azatioprina y al empleo apropiado de anticuerpos policlonales y monoclonales contra linfocitos ².

En un trabajo publicado recientemente ³ se ha realizado una sucinta descripción de los métodos utilizados para la preservación de órganos y se han aportado nociones básicas sobre la inmunología del rechazo. En el presente artículo se describe la farmacología de los agentes inmunosupresores usualmente empleados en el trasplante de órganos, como así también las nuevas alternativas descubiertas. Todo, con el fin de aportar elementos que contribuyan a brindar una mejor Atención Farmacéutica a pacientes trasplantados.

INMUNOSUPRESIÓN

Como la respuesta inmune es muy compleja, para prevenir el rechazo del órgano se utiliza una combinación de agentes inmunosupresores que generalmente incluye ciclosporina, azatioprina y corticoides con o sin anticuerpos monoclonales contra linfocitos y globulina antilinfocitos o antitimocitos ⁴.

El inmunosupresor ideal es un agente capaz de inhibir en forma selectiva una respuesta inmune específica sin alterar ninguna otra función ⁵. Lamentablemente aún no se dispone de una droga que cumpla con estos preceptos.

A continuación se describen las propiedades farmacológicas (mecanismos de acción, formas farmacéuticas, efectos adversos e interacciones), de los agentes inmunosupresores más empleados en el trasplante de órganos, a saber: Ciclosporina, Azatioprina, Metilprednisolona y Prednisona, Muromonab-CD₃ y Globulina antilinfocitos y antitimocitos.

Ciclosporina

El agente inmunosupresor que mejores resultados ha ofrecido hasta el presente es la Ciclosporina (CsA) (Sandimune - SANDOZ). Este fármaco, que químicamente es un polipéptido cíclico no polar consistente en 11 aminoácidos, fue descubierto en el hongo del suelo *Tolypocladium inflatum* Gams ⁶. Desde que la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso en 1982, la sobrevida del injerto en el trasplante de órganos sólidos ha aumentado considerablemente.

Mecanismo de acción

La CsA previene el rechazo del injerto por inhibición de la síntesis primaria

de IL-2 e inactiva el paso de producción de células T con la disminución concomitante en el número de éstas y la posibilidad de atacar al órgano donante ⁷. La CsA se une a la ciclofilina, que es una proteína de unión a drogas ubicada dentro del citosol de las células T, la cual facilita la habilidad de CsA para inhibir la producción de IL-2 dentro del linfocito. La CsA tiene mínimos efectos sobre las células B y por lo tanto puede no ser efectiva para prevenir el rechazo humoral ⁸ (Tabla 1).

Dosis, presentación y conservación

El tratamiento se inicia 12 horas antes de la cirugía con 10 a 15 mg/kg/día repartidos en dos tomas. Se mantiene la dosis durante 7 a 14 días y luego se la reduce a una de mantenimiento de entre 2 y 6 mg/kg/día. Cuando se administra conjuntamente con otros inmunosupresores la dosis inicial de CsA podrá reducirse a 3 a 6 mg/kg/día. Para el caso en el que el paciente no tolere la vía oral, la alternativa es la infusión intravenosa a 1/3 de la dosis oral. El concentrado debe diluirse 1:20 a 1:100 en solución fisiológica 0,9% o glucosada al 5% y administrarse por infusión lenta de 2 a 6 horas. La solución diluída se almacena en recipientes de vidrio o de polietileno y la porción no utilizada se descarta al cabo de las 48 horas de preparada. Con el fin de evitar reacciones anafilácticas, se recomienda la administración por vía oral, cuando las condiciones del paciente lo permitan. En tanto que las cápsulas deben tragarse enteras y almacenarse a no más de 30 °C, la solución oral ha de conservarse entre 15 °C y 30 °C, pudiendo utilizarse hasta los dos meses de abierto el frasco ^{8,9} (Tabla 1).

Farmacocinética

Luego de su administración oral, la CsA se absorbe en forma errática e incompleta, alcanzando una biodisponibilidad promedio del 30%, con un pico de absorción 3 horas después de su administración oral ¹⁰. Dado que la CsA es una molécula larga y lipofílica su absorción aumenta con las grasas y la bilis y se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales. Su volumen de distribución es de aproximadamente 5 l/kg y se une a lipoproteínas en un elevado porcentaje (90%). Luego es metabolizada completamente por las enzimas P450_{3a} ^{11,12}. Se identificaron más de 21 diferentes metabolitos y aunque algunos de ellos poseen efectos inmunosupresores y nefrotóxicos, su contribución a los efectos farmacológicos de la CsA aún no está clara. Después de su administración oral e intravenosa, la CsA tiene una curva de eliminación bifásica y se excreta primariamente por la bilis ¹³ con una vida media inicial de entre 1 y 2 horas.

Monitoreo de las concentraciones de CsA

Al monitorear las concentraciones de CsA en los pacientes trasplantados, el farmacéutico puede informar las concentraciones del compuesto madre o de sus metabolitos. Cabe señalar que el rango de concentración terapéutica de CsA varía de un centro asistencial a otro, ya que cada centro de trasplante establece el nivel de concentración terapéutica de CsA en base a su propia experiencia, el que puede variar de acuerdo con la cantidad de inmunosupresión requerida para el trasplante. Dependiendo del grado de tipificación del donante con respecto del huésped, los pacientes con trasplante de médula ósea generalmente requieren la ma-

Droga	Indicaciones	Mecanismo de acción	Dosis / Vía	Presentación	NC. y Lab. prod.	Conservación y Advertencias
Ciclosporina	Prevención del rechazo del injerto.	Inhibición de la síntesis de IL-2.	12 hs. antes del Tx. 10-15 mg/k/d (VO) en 2 tomas. 3-6 mg/k/d (IV - en infusión).	Cápsulas de 25, 50 y 100 mg. Ampollas 50 mg/ml. Sol. oral	Sandimmun -SANDOZ-	Sol. oral: entre 15 y 30 °C, h/60 d. de preparada. Cápsulas y ampollas: <30 °C.
Azatioprina	Prevención del rechazo del injerto.	Se metaboliza a 6-mercaptopurina inhibiendo la síntesis de ADN y ARN. Inhibe la formación de linfocitos B y T.	3-5 mg/k/d (VO).	Comprimidos de 50 mg. Ampollas de 100 mg.	Imuran -WELLCOME- Azatioprina -AZOFARMA-FILAXIS-	A 25 °C. Todos los cuidados de los citostáticos.
Corticoides (Metilprednisolona-Prednisona)	Prevención y tratamiento del rechazo del injerto.	Disminución de linfocitos circulantes e inhibición de IL-1.	Mpred. 10-30 mg/k/d (IV-bolo) Pred. 0,4-1,7 mg/k/d (VO).	Ampollas 500 mg/ml Comprimidos de 5 y 50 mg.	Solumedrol -CILAG- Meticorten -SCHERING PL.-	A 25 °C
Muromonab-CD₃	Prevención y tratamiento del rechazo del injerto.	Bloquea la muerte de células T mediada por células y puede causar las células T residuales para que no ataquen al injerto.	Ad. 5 mg/d (IV- bolo) Ni. 2-5 mg/d (IV- bolo), durante 10 a 14 días.	Ampollas 5 mg/5 ml.	Ortolone -OKT3 -ORTHOBIOTECH-	Entre 2 y 8 °C. No agitar ni congelar antes de usar.
Globulina antilinfocitos y antitumocitos	Prevención y tratamiento del rechazo del injerto.	Se unen a células T, las inactivan y provocan su eliminación.	10-30 mg/k/d. (IV-infusión)	Ampollas 100 mg.	Linfoglobulina -MERIEUX-	Entre 2 y 8 °C. No agitar ni congelar antes de usar.
Tacrolimus	Prevención del rechazo del injerto de hígado. -alternativo de CsA-	Inhibe la activación de linfocitos T.	6 hs. después del Tx. 0,15-0,3 mg/k/d. (VO) en dos tomas. 0,05-0,1 mg/k/d (IV-infusión).	Cápsulas de 1 y 5 mg. Ampollas 5 mg/ml.	Prograf -FUJISAWA-	La infusión con GINA o dextrosa se almacena en envase de vidrio max. 24 hs. No debe utilizarse en forma conjunta con CsA.
Mofetil micofenolato	Prevención del rechazo del injerto de riñón. -alternativo de AZA- linfocitos T y B.	Inhibe la síntesis de ADN y ARN. Efecto citostático sobre linfocitos T y B.	72 horas después del Tx 2 g/d. (VO).	Cápsulas de 250 mg.	Cellcept -ROCHE-	A 25 °C. No deben ser apretadas ni abiertas. Todos los cuidados de los citostáticos.

Tabla 1. Parámetros farmacológicos de los inmunosupresores.

NC: nombre comercial, Tx: trasplante, Ad.: adultos, Ni: niños, VO: vía oral, IV: vía endovenosa, CsA: Ciclosporina, AZA: azatioprina.

yor inmunosupresión y los pacientes con trasplante renal la menor. La mayoría de los centros de trasplante de médula ósea se proponen alcanzar una concentración de compuestos madre de CsA de entre 300 y 500 ng/ml. Los centros que realizan trasplante renal tienen rangos de concentraciones deseables de CsA de entre 200 y 400 ng/ml. Los niveles de CsA requeridos un mes después de la cirugía son aún menores para minimizar la nefrotoxicidad inducida por esta droga ¹⁴.

Efectos adversos

Muchos efectos adversos están asociados al uso de CsA y aunque no toda su toxicidad depende de la concentración, el monitoreo de esta droga es imprescindible para minimizar los efectos adversos (Tabla 2).

Efectos renales. El mecanismo exacto por el cual la CsA induce nefrotoxicidad (40%) no está aún dilucidado, pero podría ocurrir a través de la vasoconstricción mediada por prostaglandinas ¹⁵. La nefrotoxicidad es dosis dependiente y se manifiesta inicialmente por la elevación del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y los niveles de creatinina sérica ¹⁶. Los tests de función renal (niveles de BUN y creatinina sérica) deben ser obtenidos diariamente mientras el paciente está hospitalizado y en forma regular durante el tratamiento ambulatorio.

Efectos metabólicos. La alteración metabólica más común es la hipomagnesemia, de ahí que se requiera magnesioterapia de reemplazo ¹⁷. La hipercalemia (26%) y la disminución del nivel de bicarbonato sérico están también asociados con el uso de CsA ¹⁸. Han sido reportados casos de gota agudos con el uso de esta droga.

Efectos cardiovasculares. El mecanismo exacto por el cual la CsA induce hipertensión (56%) aún no se conoce, pero se postula que puede ser debido a una vasoconstricción renal ¹⁹. La hipertensión aparece después de una semana de haberla consumido ²⁰. Algunos bloqueantes de canales de calcio han sido usados con éxito para controlar la hipertensión inducida por CsA, debido a los efectos vasodilatadores que exhiben esas drogas sobre la vasculatura renal.

Efectos dermatológicos. La CsA causa hirsutismo en el 25 al 45% de los pacientes que la usan e hiperplasia gingival en el 10 al 30%. Estos efectos adversos pueden contribuir a que el paciente no cumpla con el tratamiento. Por lo tanto, el Farmacéutico debe estar atento a estos casos y recomendar planes que aseguren el éxito de la terapia.

Efectos sobre el S.N.C. En aproximadamente el 10% de los pacientes ocurren temblores leves que pueden desaparecer espontáneamente o requerir una reducción de la dosis ²¹. Se han notificado convulsiones con muy elevadas concentraciones (> 1000 ng/ml) pero, aunque es menos probable, también pueden ocurrir con bajas concentraciones ²². La depresión también está asociada al uso de CsA.

Efectos hepáticos. A concentraciones elevadas de CsA se puede presentar hepatotoxicidad, que se manifiesta por la elevación de las enzimas hepáticas y los niveles de bilirrubina. La reducción de la dosis puede revertir los efectos hepatotóxicos.

Fármaco	Efecto adverso (frecuencia de aparición)	Interacción (droga - droga)
Ciclosporina	hipertensión (56%), nefrototoxicidad (40%), hipomagnesemia (38%), hirsutismo (35%), hiperplasia gingival (30%), hipercalemia (26%) y temblores (10%)	Ketoconazol, Eritromicina, Diltiazem y Verapamil (↓ el metabolismo) Fenitoína, Rifampicina y Fenobarbital (↑ el metabolismo) Anfotericina B, aminoglucósidos y Aciclovir (↑ la nefrototoxicidad), con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección).
Azatioprina	leucopenia (50%), náuseas y vómitos (12%), hepatotoxicidad (10%) y fiebre (2%).	Alopurinol (↓ el metabolismo), con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección).
Corticoides (Metil prednisolona-Prednisona)	leucopenia (30%), alteración del estado de ánimo (18%), edemas generalizados (16%), hiperglucemia -diabetes- (8%), hipertensión (3%) SINDROME DE SUPRESION: náuseas, vómitos, mareos, desmayos, dolor de cabeza, pérdida de peso.	Paracetamol (↑ la hepatotoxicidad), alcohol y AINE (↑ el riesgo de hemorragia y úlcera gástrica), con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección).
Muromonab -CD3	fiebre (73%), escalofríos (57%), disnea (21%), diarrea (20%), dolor de pecho (14%), náuseas y vómitos (11%) y temblor (10%).	Con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección). Debe verificarse la presencia de anticuerpos antes de un segundo tratamiento.
Globulina antilinfocitos y antitímocitos	fiebre (78%), escalofríos (60%), eritema (51%) y leucopenia (28%).	Con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección).
Tacrolimus	diarrea (72%), dolor de cabeza (65%), temblor (56%), hipomagnesemia (48%), fiebre (48%), hipertensión (47%), hiperglucemia (47%), náuseas (46%), hipercalemia (45%), nefrototoxicidad (40%), vómitos (27%).	Clotrimazol, Fluconazol, Cimetidina, Eritromicina y Metoclopramida, Diltiazem y Verapamil (↓ el metabolismo) Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina (↑ el metabolismo), con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección).
Mofetil micofenolato	hipertensión (37%), dolor no localizado (33%), diarrea (31%), constipación (23%), leucopenia (23%), dolor de cabeza (21%), fiebre (21%), náuseas (20%), disnea (16%), vómitos (13%), temblor (11%), acné (10%), rash cutáneo (8%).	Hidróxidos de aluminio y magnesio (↓ la absorción), Colestiramina y similares (↓ el metabolismo), con otros inmunosupresores (↑ la posibilidad de infección).

Tabla 2. Principales efectos adversos e interacciones de los inmunosupresores empleados en trasplantes de órganos. Debe tenerse en cuenta que la probabilidad de efectos adversos aumenta con la frecuencia y el período de utilización del fármaco. ↑: aumenta. ↓ disminuye.

Reacciones anafilácticas. Las reacciones de hipersensibilidad han sido asociadas con la forma endovenosa de CsA, presumiblemente como resultado de su diluyente a base de aceite de ricino ⁹. Si ocurriera una reacción anafiláctica, la infusión debe ser detenida y administrar epinefrina.

Hiperlipidemia. Teniendo en cuenta que la CsA incrementa los niveles de lipoproteínas, los pacientes que estén bajo tratamiento antihiperlipidémico pueden requerir ajustes en su terapia. Lovastatin, un agente frecuentemente utilizado para el tratamiento de la hiperlipidemia, puede interactuar con CsA causando un incremento de la incidencia de rbdomiolisis. Sin embargo, esta droga ha sido usada en forma segura en muchos pacientes trasplantados y no está contraindicada para pacientes que toman CsA.

Interacción con drogas

Toda droga que sea altamente metabolizada debe ser evaluada por su potencial posibilidad de modificar la concentración de CsA (Tabla 2). Ketoconazol y Eritromicina aumentan los niveles de CsA por inhibición de su metabolismo ^{23, 24}. Diltiazem y Verapamil también incrementan la concentración de Ciclosporina en sangre ^{25, 26}. En cambio, Fenitoína, Rifampicina y Fenobarbital disminuyen la concentración de CsA debido a su efecto de inducción enzimática ²⁷⁻²⁹. Las drogas que son nefrotóxicas pueden aumentar el efecto nefrotóxico de la CsA. Por lo tanto, la función renal debe ser cuidadosamente monitoreada en pacientes que toman CsA simultáneamente con Anfotericina B, Aminoglucósidos y/o Aciclovir ^{30, 31}.

Azatioprina

Azatioprina (Imuran - Burroughs Wellcome), prodroga de la 6-mercaptopurina (6-MP) es un análogo de purinas descubierto en 1942. El descubrimiento y el uso de 6-MP como inmunosupresor se produjo en los años 60, contribuyendo al éxito de los trasplantes renales.

Mecanismo de acción

La Azatioprina (AZA) se metaboliza a 6-MP en el hígado por la xantina oxidasa. Este metabolito inhibe la síntesis del ácido dexoxiribonucleico (ADN) y del ribonucleico (ARN), impidiendo la interconversión de los precursores de purina y suprimiendo la síntesis *de novo* de purinas ³². Por lo tanto, la AZA previene la formación de linfocitos B y T (Tabla 1). Además, estudios *in vitro* han demostrado que la AZA y la 6-MP inhiben la producción de IL-2 en la reacción mezclada de linfocitos. Se trata de un test *in vitro* que simula la respuesta inmune vista en el rechazo del órgano.

Dosis y presentación

Como la AZA se usa para la profilaxis del rechazo de órganos sólidos, los pacientes trasplantados deben tomarla por el lapso de vida del órgano trasplantado ³³. Del mismo modo que con CsA, la dosis terapéutica de AZA varía de un centro asistencial a otro. La dosis previa y durante la cirugía es de 3 a 5 mg/kg/día. La misma es usualmente disminuida de acuerdo con los índices hematológicos ³⁴. Se presenta en comprimidos de 50 mg y ampollas de 100 mg (Tabla 1).

Farmacocinetica

La concentración más elevada se observa 1 ó 2 horas después de su administración oral, con una biodisponibilidad del 50%. La AZA ejerce un efecto inmunosupresor de 12 a 24 horas, lo que permite una sola dosis diaria. La metabolización de AZA a 6-MP se realiza en el hígado por la xantina oxidasa y tiene distintos pasos metabólicos que incluyen el metabolismo eritrocítico que produce compuestos activos de ácido 6 tiinosínicos y 6 tioguanina ³⁵. La AZA y la 6-MP se unen en un 30% a proteínas del plasma y se eliminan por vía renal ³⁶. Los metabolitos inactivos, o sea el 70% restante, también se eliminan por vía renal. Los ajustes de dosis en casos de fallas renales son los siguientes: si la depuración de creatinina (CL_{CR}) es de entre 10 y 50 ml/min ajustar hasta aproximadamente el 75% de la dosis. Si el (CL_{CR}) es menor a 10 ml/min ajustar hasta aproximadamente el 50% de la dosis ³⁷.

Efectos adversos

El principal efecto adverso asociado con AZA es la supresión de la médula ósea, que se manifiesta con una reducción en el número de glóbulos blancos (50%), seguido de una disminución en la cantidad de plaquetas ³⁸. Dado que estos efectos son reacciones que dependen de la dosis, una reducción de la dosis puede revertir los efectos en el lapso de tres días. Cuando el número de glóbulos blancos disminuye a 4000 o 3000 mm^3 ó la cantidad de plaquetas a 50.000 o menos, se debe considerar seriamente el ajuste o la suspensión de la dosis de AZA. Como se puede observar en la Tabla 2, AZA puede causar molestias gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos (12%), que pueden ser minimizadas suministrando la droga con las comidas o dividiendo la dosis ³⁹ en varias tomas. Como el dolor o el malestar gastrointestinal pueden tener diferentes causas en pacientes trasplantados, es improbable que los síntomas severos sean sólo responsabilidad de la AZA. La pancreatitis ha sido asociada con el uso de esta droga y la hepatotoxicidad con la elevación de los niveles de la fosfatasa alcalina sérica, de la bilirrubina o de la amino transferasa. La hepatotoxicidad es un efecto adverso significativo provocado por la AZA durante los seis primeros meses de la terapia ⁴⁰. La elevación de la función de las enzimas hepáticas y los niveles de bilirrubina son reversibles con la reducción de la dosis. Del mismo modo que con los trastornos gastrointestinales, los cambios en los resultados de las pruebas bioquímicas pueden ser atribuibles no sólo a AZA. Una de las más serias, aunque raras, complicaciones asociadas con el uso de este inmunosupresor es la enfermedad hepática veno-oclusiva, que en caso de aparecer debe indicarse la suspensión inmediata y permanente de la droga ⁴¹. Otros efectos adversos menores incluyen: rush cutáneo (2%), fiebre (1%), diarrea (1%) y balance de nitrógeno negativo.

Interacción con drogas

La interacción con Alopurinol aumenta significativamente los efectos inmunosupresores y tóxicos de AZA ⁴². Si la combinación es absolutamente necesaria, la dosis de AZA debe ser disminuida al 75% y los índices hematológicos monitoreados cuidadosamente (Tabla 2).

Corticoides

Los corticoides han sido un componente importante en la prevención y el tratamiento del rechazo del injerto desde los primeros trasplantes exitosos en los años 50 y 60. Los corticoides comúnmente usados son Metilprednisolona (Ej.: Solumedrol - CILAG) y Prednisona, que se convierte en prednisolona (Ej.: Meticorten - SCHERING PLOUGH).

Mecanismo de acción

Aunque los corticoides han sido utilizados con éxito desde los inicios de los trasplantes de riñón, su mecanismo de acción aún no se ha dilucidado completamente. La habilidad de los corticoides para inhibir el proceso del rechazo parece ser multifacética. Disminuyen los linfocitos circulantes, aparentemente por su secuestro en la médula ósea. Además inhiben la IL-1 (citoquina involucrada en la inflamación que puede estimular la proliferación de células T) de los macrófagos y la IL-2 (Tabla 1). Los efectos antiinflamatorios no específicos de los corticoides incluyen la inhibición de la liberación del ácido araquidónico. Todos estos efectos contribuyen a las propiedades antirechazo de los corticoides ⁴³.

Dosis y presentación

Las dosis de corticoides varían entre un centro de trasplante y otro, de acuerdo con los protocolos establecidos. Generalmente las dosis de corticoides son elevadas inmediatamente después del trasplante y durante el tratamiento del rechazo del injerto. La dosis inicial de corticoide es disminuida de acuerdo con los protocolos de cada centro asistencial. Nunca se debe suspender abruptamente la dosis de corticoides. Para la mayoría de los pacientes, la dosis prolongada de prednisolona para prevenir el rechazo del órgano es usualmente menor a 10 mg/día. En la mayoría de los centros, la dosis en bolo intravenoso de metilprednisolona (10 a 30 mg/kg/día de droga base) ha sido usada con éxito como terapia de primera instancia para el tratamiento del rechazo agudo del órgano. La metilprednisolona se presenta en ampollas de 500 mg/ml y la prednisona en comprimidos de 5 y 50 mg (Tabla 1).

Farmacocinetica

Los corticoides son fácilmente absorbidos luego de su administración oral y son primariamente metabolizados en el hígado ⁴⁴.

Efectos adversos

Muchos efectos adversos están asociados con el uso de corticoides (Tabla 2). Los efectos colaterales iniciales incluyen alteración del estado de ánimo -depresión y euforia (18%)-, hiperglucemia (8%), hipertensión (3%) y aumento del apetito. Dado que gran parte de los pacientes trasplantados deben someterse a largos períodos de terapia con corticoides, pueden exhibir supresión del eje adrenal, cataratas, hiperglucemia, hipertensión, infección, miopatías, demora en la cicatrización de las heridas, osteoporosis y retención de agua y sodio. Como algunos de estos efectos colaterales son molestos para los pacientes, combatir el incumplimiento de la terapia es el mayor desafío para el farmacéutico que aconseja a pacientes tras-

plantados con uso de corticoides (Tabla 3). Algunos centros asistenciales están investigando alternar la dosis un día sí y otro no, o posteriores reducciones en la dosis de corticoide aplicada para minimizar los efectos colaterales. El uso de corticoides en niños es controvertido debido a sus efectos sobre el crecimiento. Algunos centros prescriben corticoides a niños día por medio, pero otros no lo hacen hasta tanto los signos del rechazo sean visibles ⁴⁵.

En la Tabla 3 se describe el papel del farmacéutico en el monitoreo de Ciclosporina, Azatioprina y Corticoides.

Monitoreo de parámetros de agentes inmunosupresores		
Agente farmacológico	Síntoma	Papel del Farmacéutico
Ciclosporina	Convulsiones y/o ictericia	Indicar al paciente la inmediata suspensión de la droga. Llamar al médico e informar la situación.
	ginecomastia, temblor, hirsutismo (aumento del crecimiento del pelo), fiebre y escalofríos, entumecimiento de las manos y los pies, nerviosismo y dolor de cabeza.	Indicar al paciente la continuación de la medicación y llamar inmediatamente al médico para informar la situación.
Azatioprina	Ictericia	Indicar al paciente la inmediata suspensión de la droga. Llamar al médico e informar la situación.
	Fiebre y escalofríos, dolor de garganta, poliuria, náuseas y vómitos, dolor abdominal severo.	Indicar al paciente la continuación de la medicación y llamar inmediatamente al médico para informar la situación.
Corticoides	Fiebre, escalofríos, dolor de garganta, poliuria, euforia y depresión, aumento del apetito, dolor de cabeza, aumento de peso, disminución de la visión, demora en la cicatrización de las heridas, fragilidad ósea.	Indicar al paciente la continuación de la medicación y llamar inmediatamente al médico para informar la situación.

Los síntomas estan listados en orden de aparición. (Adaptado de *American Pharmacy* vol. NS34, N°9)

Tabla 3. Detalle de los síntomas habituales en pacientes trasplantados que consumen inmunosupresores y la actitud que debe seguir el farmacéutico que brinda Atención Farmacéutica.

Muromonab - CD₃

A diferencia de los productos policlonales que contienen anticuerpos para diferentes antígenos, los medicamentos monoclonales contienen solo un tipo de anticuerpo para un antígeno específico. Muromonab-CD₃ (Ortoclone OKT₃ - Ortho Biotech) es uno de los primeros anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie de células T desarrollados para uso humano. Este inmunosupresor, descubierto en 1979, es un anticuerpo monoclonal de IgG_{2a} derivado de ratón que se usa para prevenir o tratar el rechazo del injerto ⁴⁶.

Mecanismo de acción

El rechazo celular involucra la activación de células T que orquestan un ataque sobre las células no propias (del donante). Muy a menudo las células T pueden reconocer antígenos asociados con productos unidos a la membrana del complejo mayor de histocompatibilidad diferentes a los del huésped. Cuando una célula presentadora libera un antígeno procesado hacia las células T, el receptor de la célula T se expresa en la superficie de la célula para facilitar el reconocimiento y el procesamiento de dicho antígeno. Sobre la expresión de la proteína receptora de la célula T se expresa otro complejo, el CD₃, que se compone de tres proteínas principales. Muromonab - CD₃ se une a una de las proteínas de 20 kDa y bloquea el funcionamiento de la célula T CD₃ (ubicada en el sitio receptor de la célula T). El complejo CD₃ impide la muerte de las células T mediada por células y la inhibición de la proliferación de las células T. Otro mecanismo propuesto sugiere que Muromonab - CD₃ puede cambiar las células T residuales dentro de un injerto dado, inactivándolas para atacar al órgano donante (Tabla 1).

Las células CD₃ son depuradas dentro de la primera hora de administración de Muromonab - CD₃. Este rápido clearance se piensa que es resultado de una marcación de las células del rechazo al injerto con anticuerpos que ayudan a identificarlas y removerlas del sistema retículo endotelial. Además, los complejos Muromonab - CD₃ pueden acumularse en espacios intervasculares para luego redistribuirse en los nodos linfáticos. Células CD₄ y CD₈ también pueden encontrarse en las primeras 24 horas de la administración de Muromonab - CD₃. Sin embargo, se postula que estas células son no funcionales e incapaces de causar rechazo ⁴⁷.

Dosis, presentación y conservación

La FDA ha aprobado el uso de Muromonab - CD₃ para el tratamiento del rechazo del injerto, con una dosis para adultos de 5 mg/día por vía endovenosa durante 10 a 14 días (Tabla 1). Aunque algunos centros asistenciales usan la dosis de adultos para niños, la FDA aprobó la dosis pediátrica de 2,5 mg/día o la mitad de la dosis de adultos. La solución debe ser extraída con una aguja filtrante de 0,2 mm y administrada como bolo endovenoso en menos de 1 minuto. Muromonab - CD₃ se presenta en ampollas de 5 ml conteniendo 5 mg de droga en una solución estéril. Debe ser almacenado entre 2 y 8 °C y no debe ser agitado y/o congelado antes de usar ⁴⁸.

Efectos adversos

Para minimizar el riesgo de edema pulmonar se deben valorar los fluidos pulmonares y realizar una radiografía de tórax antes de la administración de Muromonab - CD₃. Los pacientes con funciones cardíacas comprometidas, tales como las que ocurren en las fallas congestivas de corazón, también deben ser cuidadosamente monitoreados. La administración de Muromonab - CD₃ está asociada con los efectos adversos de la primera dosis (síntomas indefinidos, tipo gripales). Estos efectos adversos causan el denominado "síndrome de liberación de citoquina", ya que se piensa que estos síntomas tienen relación con la presencia de varias citoquinas liberadas durante la lisis de las células T. Se recomienda la administración de Metilprednisolona intravenosa (1 mg/kg), Acetaminofeno oral (650 mg), Dife-

nilhidantoína oral (50 mg) o Hidrocortisona endovenosa (100 mg), para reducir los efectos adversos de la primera dosis. Actualmente se investigan la pentoxifilina y la indometacina por su potencial habilidad para disminuir los efectos adversos relacionados con citoquinas que provoca Muromonab - CD₃. El síndrome de liberación de citoquinas disminuye generalmente después de la segunda dosis de Muromonab CD₃, debido a la falta de células T circulantes. La liberación de citoquinas inflamatorias después de la administración de Muromonab-CD₃ también puede causar pérdida capilar. Los efectos adversos más comunes asociados con Muromonab CD₃ son: fiebre (73%), escalofríos (57%), disnea (21%), diarrea (20%), dolor de pecho (14%), náuseas (11%), vómitos (11%) y temblor (10%). Otros efectos adversos de menor incidencia incluyen meningitis aséptica, anafilaxis, linfomas e infección (Tabla 2).

Dado que el Muromonab CD₃ es un producto derivado de ratón, se debe controlar en los pacientes la presencia de anticuerpos en caso que se deba repetir la terapia. Para interpretar los niveles de anticuerpo de Muromonab CD₃ se considera que si el título no es mayor de 1:100 o 1:1000, el paciente está preparado para tolerar un segundo tratamiento con esta droga. Cualquier paciente que reciba un segundo tratamiento con Muromonab CD₃ debe ser monitoreado cuidadosamente para prevenir reacciones alérgicas ⁴⁹.

Globulina antilinfocitos y antitimocitos

Las globulinas antilinfocitos (GAL) y antitimocitos (GAT) son moléculas de IgG estériles, usadas para la prevención y el tratamiento del rechazo del injerto. Estos agentes inmunosupresores son preparados extraídos de caballos, conejos o cabras que han sido inmunizadas con linfocitos humanos del timo ⁵⁰. Los anticuerpos contra linfocitos humanos son aislados del suero animal. La Linfoglobulina Merieux es una de las marcas disponibles en el mercado.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de GAL y GAT no ha sido aún establecido. Aparentemente se unen a células T inactivándolas y provocando su eliminación. (Tabla 1). Además GAL y GAT pueden alterar la habilidad de las células T de causar el rechazo del injerto. También se ha demostrado que se unen a las células B, decreciendo el rechazo humoral ⁵¹.

Dosis y presentación

Como todo agente inmunosupresor, la dosis de GAT y GAL varía de un centro asistencial a otro. En adultos el rango varía entre 10 y 30 mg/Kg/día (en infusión intravenosa con solución fisiológica) durante 5 a 14 días hasta mejora de los síntomas clínicos. La dosis pediátrica varía entre 5 y 25 mg/kg/día. La Linfoglobulina Merieux se presenta en ampollas de 100 mg (Tabla 1).

Efectos adversos

Como estos productos son derivados de animales y carecen de especificidad, GAL y GAT poseen muchos efectos adversos incluyendo las respuestas a la primera dosis: fiebre (78%), escalofríos (60%) y eritema (51%). Estos efectos pueden ser

minimizados por premedicación con Acetoaminofeno, antihistamínicos y corticoides. Otro efecto adverso asociado con GAL y GAT incluye prurito, leucopenia, trombocitopenia, artralgias y mialgias (Tabla 2). En raros casos han sido notificadas reacciones alérgicas severas tales como anafiláxis y enfermedad del suero ⁵².

NUEVAS DROGAS

Dentro de las nuevas drogas empleadas en el trasplante de órganos podemos mencionar a Tacrolimus y a Mofetil micofenolato.

Tacrolimus

Anteriormente conocido como FK-506, Tacrolimus (Prograf - FUJISAWA) es el inmunosupresor de elección en aquellos pacientes con trasplante hepático que no responden a la CsA. Este antibiótico del grupo de los macrólidos, aprobado por la FDA en 1995, tiene propiedades muy similares a las de la CsA ⁵³.

Mecanismo de acción

Aunque no se conoce su exacto mecanismo de acción, Tacrolimus previene el rechazo del injerto inhibiendo la activación de los linfocitos T (Tabla 1). Esta indicado para pacientes con trasplante alogénico de hígado y debe ser usado en forma concomitante con corticoides como Metilprednisolona para aumentar su efectividad. Su eficacia de utilización conjunta con otros inmunosupresores no ha sido aún evaluada. Las investigaciones preliminares indican que Tacrolimus es también efectivo para prevenir los rechazos de riñón, corazón y páncreas. Sin embargo, aún no está indicado para estos casos ⁵⁴.

Dosis, presentación y conservación

La dosis inicial de Tacrolimus se administra 6 horas después de la cirugía ⁵⁵. La dosis oral inicial recomendada es de 0,15 a 0,3 mg/kg/día dividida en dos tomas (cada 12 h). La dosis pediátrica es similar. En pacientes que no toleran la vía oral, la dosis inicial endovenosa de Tacrolimus es de 0,05 a 0,1 mg/kg/día en infusión continua. Se puede cambiar a la vía oral una vez que el paciente lo tolere (generalmente 2 ó 3 días después). En este caso la primera dosis oral deberá realizarse 8 a 12 horas después de discontinuar la infusión intravenosa. La inyección de Tacrolimus debe ser diluida con solución de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5%, a una concentración aproximada de entre 0,004 y 0,02 mg/ml. La infusión diluida debe ser almacenada en envases de vidrio o polietileno y las cantidades no usadas se descartan a las 24 horas. No debe ser almacenada en envases de policloruro de vinilo (PVC) porque pierde su estabilidad y por la posibilidad de que este material ceda ftalatos. Tacrolimus se presenta en cápsulas de 1 y 5 mg y en ampollas inyectables de 1 ml con 5 mg de droga activa (Tabla 1).

Farmacocinética

La absorción de Tacrolimus es variable luego de su administración oral. Las comidas reducen su absorción, por lo cual se recomienda su ingesta con el estómago vacío. Se metaboliza completamente en el hígado, primariamente en el sistema enzimático citocromo P-450 ⁵⁶.

Efectos adversos

Este medicamento aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección, el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, de formación de linfomas y de otras enfermedades malignas, particularmente sobre la piel (Tabla 2). El 40% de los pacientes que toma Tacrolimus sufre efectos nefrotóxicos por lo general inmediatamente después del trasplante, caracterizados por el incremento de la creatinina sérica y la disminución de la producción de orina. Los pacientes con fallas renales deben recibir dosis disminuidas de Tacrolimus y debe tenerse mucho cuidado con el uso concomitante de drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, Anfotericina B y antiinflamatorios no esteroideos). No debe ser usada en forma conjunta con CsA, o la CsA debe ser suspendida por lo menos 24 horas antes de iniciar la terapia con tacrolimus ⁵⁷. La neurotoxicidad de esta droga incluye: dolor de cabeza (65%), temblor (56%), náuseas (46%), vómitos (27%) y convulsiones (por sobredosis). Uno de los efectos cardiovasculares más comunes y que requiere tratamiento es la hipertensión (47%). La hipercalemia provocada por el tacrolimus (45%) requiere un cuidadoso monitoreo y evitar diuréticos ahorradores de potasio (Amiloride, Spiro-nolactona y Triamtirona). También se han detectado casos de hiperglucemia (47%), que requirieron terapia con insulina. Algunos efectos adversos gastrointestinales incluyen anemia (47%), dolores abdominales (59%) y diarrea (72%). Otros efectos adversos son hipomagnesemia (48%), fiebre (48%) y dolor no localizado (63%). Tacrolimus no causa hirsutismo ni hiperplasia gingival; atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Clasificada como clase C dentro de las drogas usadas en el embarazo, el Tacrolimus debe evaluarse en función del riesgo/beneficio antes de utilizarse en embarazadas. En caso de ser utilizado se debe evitar el amamantamiento del niño. Los efectos anafilácticos de Tacrolimus son muy escasos y tienen que ver con los solventes empleados en la forma farmacéutica inyectable, el polioxil 60 y el aceite de castor hidrogenado (HCO-60). Debido a este riesgo, la formulación inyectable debe ser utilizada sólo en caso que las cápsulas no sean bien toleradas. Cuando se emplea la forma inyectable el paciente debe estar bajo observación continua durante los primeros 30 minutos y luego a intervalos frecuentes ⁵⁸.

Interacción con drogas

Las drogas que incrementan la concentración de Tacrolimus en sangre son ciertos bloqueantes de calcio como Diltiazem y Verapamil, algunos agentes antifúngicos como Clotrimazol, Fluconazol y Ketoconazol, bloqueantes H₁ como Cimetidina, antibióticos como Eritromicina y Claritromicina y antieméticos como Metoclopramida.

Sin embargo, otras drogas pueden disminuir la concentración sanguínea de Tacrolimus por un aumento de su metabolismo enzimático. Estas drogas son: Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina. Cuando estas drogas son utilizadas en forma conjunta, las concentraciones sanguíneas de Tacrolimus deben ser monitoreadas y las dosis ajustadas según corresponda ⁵⁹.

Mofetil micofenolato

Conocido comercialmente con el nombre de Cellcept de Laboratorios Roche, este inmunosupresor derivado del ácido micofenólico (éster), está indicado para el

tratamiento profiláctico del rechazo en pacientes con trasplante renal alogénico. Puede ser usado en forma concomitante con CsA y con corticoides ⁶⁰.

Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo en forma selectiva la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa en el paso de síntesis de purinas *de novo*. Produce un potente efecto citostático sobre linfocitos T y B (Tabla 1).

Dosis, presentación y conservación

La dosis recomendada de Mofetil micofenolato (MM) es de 2 g/día dividida en dos tomas como parte de una farmacoterapia triple con CsA y corticoides. La dosis inicial debe ser administrada dentro de las 72 horas posteriores al trasplante. Se recomienda su ingesta con el estómago vacío. Su única presentación es en cápsulas de 250 mg ⁶¹. Como se han demostrado efectos teratogénicos en ratas y conejos, las cápsulas no deben ser apretadas ni abiertas. Se debe evitar el contacto del contenido de las cápsulas con la piel o las mucosas. Si esto ocurre, deben lavarse los ojos y la zona afectada con agua y jabón. La dosis pediátrica no ha sido aún establecida (Tabla 1).

Farmacocinética

Luego de su administración oral, el MM se absorbe rápidamente y se metaboliza completamente a ácido micofenólico. Este metabolito activo se transforma luego en un derivado glucurónido fenólico que no tiene actividad farmacológica. Aproximadamente el 87% de la dosis de MM se excreta en orina como ácido micofenólico.

Efectos adversos

Del mismo modo que cualquier otro inmunosupresor, esta droga aumenta la susceptibilidad a la infección y el posible desarrollo de linfomas. Los principales efectos adversos observados tras la administración de MM son: diarrea, leucopenia, sepsis y vómitos. Como se describe en la Tabla 2, el MM produce en el cuerpo dolor no localizado (33%), dolor abdominal (24,7%) y fiebre (21%). En la sangre y en el sistema linfático provoca anemia (26%), leucopenia (23%) y trombocitopenia (10%). En el sistema cardiovascular provoca hipertensión (37%); en el digestivo diarrea (31%), constipación (23%), náuseas (20%), dispepsia (18%) y vómitos (13%). Sobre el sistema nervioso central puede provocar temblor (11%), insomnio (9%) y dolor de cabeza (21%). Otros efectos adversos son: acné (10%), rash cutáneo (8%), infecciones respiratorias (22%) y dispea (16%).

Por su potencial teratogénico, su utilización durante el embarazo (droga clase C) debe ser considerada en función del riesgo para el feto, ya que atraviesa la placenta y se excreta en la leche. En caso de ser utilizado, debe evitarse el amamantamiento del bebé.

Interacción con drogas

Los estudios realizados muestran que los antiácidos como Hidróxido de magnesio y aluminio disminuyen la absorción de MM y las drogas que afectan la flora

gastrointestinal como la Colestiramina disminuyen su metabolismo (Tabla 2). Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de estas drogas con MM. Aciclovir, Ganciclovir, CsA, Trimetoprima sulfametoxazol y anticonceptivos orales no mostraron interacción con MM. No se ha utilizado en forma conjunta MM y AZA.

ALGUNAS DIFERENCIAS DE IMPORTANCIA

La CsA es el inmunosupresor que mejores resultados ha dado a los pacientes trasplantados. Sin embargo, con la aparición de TCs nace una alternativa farmacológica capaz de reemplazarla principalmente en trasplantes alogénicos de hígado.

Debe tenerse en cuenta que la aplicación de TCs se realiza 6 horas después del trasplante, a diferencia de la CsA que se aplica entre 4 y 12 horas pretrasplante. Si bien ambas drogas tienen similar mecanismo de acción y son igualmente nefrotóxicas, el porcentaje de pacientes que sufre hipertensión con TCs (47%) es considerablemente menor que con CsA (56%). A diferencia de la CsA, el TCs no causa hirsutismo ni hiperplasia gingival constituyendo una alternativa válida para pacientes que no cumplen el tratamiento debido a estos efectos adversos. La hipercalemia provocada por TCs (45%) es más frecuente que la correspondiente a CsA (26%), lo que obliga a controlar el uso de diuréticos ahorradores de potasio. Hasta el momento no se dispone de solución oral pediátrica de TCs, como la empleada con CsA. Una ventaja de TCs, principalmente útil en trasplante pediátrico, consiste en que pueden reducirse las dosis de corticoides empleadas; esto se debe al efecto sinérgico de ambas drogas.

El MM es la alternativa farmacológica para pacientes con trasplantes renales alogénicos que no toleran la AZA. Su única presentación es en cápsulas, a diferencia de los comprimidos y las ampollas disponibles de AZA. Si bien tiene un mecanismo de acción similar a la AZA, el MM se administra recién a las 72 horas posteriores al trasplante. El MM produce menor depresión de la médula ósea (leucopenia) que la AZA, pero a diferencia de ésta provoca hipertensión con elevada incidencia. Debido a que MM posee una mayor especificidad contra linfocitos T, constituye una esperanza para el tratamiento del rechazo resistente.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA DEL PACIENTE

Cualquier paciente que esté recibiendo terapia inmunosupresora debe ser monitoreado por los signos y síntomas de infección, incluyendo fiebre, escalofríos y dolor de garganta. Los parámetros a ser monitoreados en forma específica ordenados según la droga que los provoca; se detallan en la Tabla 3.

DIRECCIONES FUTURAS

Muchos agentes farmacológicos han sido y seguirán siendo desarrollados para su uso en trasplante de órganos. Otro derivado del grupo de los macrólidos, la Rapamicina⁶², se encuentra actualmente en investigación; se cree que puede tener más actividad sobre las células B con un mecanismo de acción diferente al de la CsA y el Tacrolimus. Además de los macrólidos se están estudiando otros análogos de purina y pirimidina.

Por medio de la biotecnología los péptidos serán desarrollados de forma tal

que se unirán a los antígenos clase I o II del complejo mayor de histocompatibilidad para prevenir las respuestas inmunes asociadas con el rechazo del injerto.

Los anticuerpos monoclonales específicos para estos tipos de células individuales están en investigación para prevenir el rechazo del órgano. Un anticuerpo monoclonal de rata anti - CD₄₅ es investigado por la Baxter Health Corporation. Actualmente los investigadores están estudiando una infusión pre-trasplante de anticuerpo monoclonal anti - CD₄₅ para el riñón del donante para unir leucocitos pasajeros (glóbulos blancos del donante en el injerto). Esta acción puede disminuir el potencial de inmunogenicidad del órgano trasplantado.

El concepto de usar agentes farmacológicos para prevenir el rechazo del injerto ha sido primariamente enfocado para prolongar la vida del injerto. Investigaciones recientes, sin embargo, están buscando caminos para facilitar el desarrollo de tolerancia en el trasplante. La tolerancia es la manipulación del sistema inmune del huésped para hacerlo que reconozca antígenos ajenos como propios, eliminando de este modo la necesidad potencial de usar inmunosupresores tóxicos. Las células que han procesado el antígeno del donante pueden luego reubicarse en el cuerpo (en el sistema linfático) para producir células que no reconocen los antígenos del donante como extraños. Los científicos están investigando el papel de las células individuales en el desarrollo de tolerancia en pacientes trasplantados.

En el futuro, la ingeniería genética ha de facilitar el trasplante celular con genes específicos para detener o corregir el avance de distintos estadios de la enfermedad, como los recurrentes cálculos renales que pueden producirse en el estado final de la enfermedad. Mientras tanto, trasplantes de órganos como: riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino o médula ósea pueden realizarse y mantenerse exitosamente con agentes inmunosupresores.

CONCLUSIONES

En tanto el trasplante de órganos continúe siendo la terapia de elección para el tratamiento de enfermedades terminales y el uso de agentes farmacológicos el medio para lograr la inmunosupresión, los farmacéuticos hospitalarios deben integrarse a los equipos de trasplante y colaborar activamente en el manejo de la terapia farmacológica de pacientes trasplantados. Los farmacéuticos oficinales, por su parte, pueden cumplir un papel importante involucrándose en el seguimiento farmacológico del paciente trasplantado durante el tratamiento ambulatorio, evitándole complicaciones inducidas por drogas y mejorando su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Garovoy, M.R., Garovoy, M.R., J.S. Melzer, N. Ascher, D. Magilligan Jr. & M. Bozdech (1991) "Clinical Transplantation" en "*Basic and Clinical immunology*" Appleton & Lange, (D.P. Stites and A.I. Terr ed.) EE.UU. pp. 889-910
2. Venkataramanan, R., K. Habucky, G.J. Burckart & R.J. Ptachcinski (1989) *Clin Pharmacokin* **16**: 134-61
3. Peretta, M. y E. Filinger (1997) *Acta Farm. Bonaerense* **16**: 53-8
4. Winkelstein A. (1991) "Inmunosupresive therapeutic" en "*Basic and Clinical immunology*" Appleton & Lange, (D.P. Stites and A.I. Terr ed.) EE.UU. pp. 911-25

5. Winkelstein, A. (1993) "Inmunofarmacología" en "*Farmacología*" (S. Reymon, ed.), Bs. As. Argentina, Editorial Médica Panamericana, pp. 908-926
6. Cohen, D.J., R. Loertscher & M.F. Rubin (1984) *Ann Intern Med.* 101: 667-682.
7. Bennet, WM. y DJ. Norman (1986) *Annu Rev Med.* 37: 215
8. Pharmacopeial Convention (1989) *United States Pharmacopeia -Drug Information-,* 1: 673-6
9. Sandimmune (cyclosporine) (1990) Product Information of SANDOZ Pharmaceutical, EE.UU.
10. Burckart, G.J., R. Venkataramanan, R.J. Ptachinsky, T.E. Starzl & C.J. Gartner (1986) *J. Clin. Pharm.* 26: 647-51
11. Atkinson K., J. Boland, K. Britton & J. Biggs (1983) *Transplant Proc.* 15: 2430-49
12. Alexander, D.F., L. Horning & L.D. Bowers (1988) *Transplant Proc.* 20: 499-508
13. Maurer, G. (1985) *Transplant Proc.* 17(suppl): 19-26
14. Shaw, L.M., L. Bowers, L. Demers, D. Freeman, T. Moyer, A. Sanghvi, H. Seltman & R. Venkataramanan (1987) Critical issues in cyclosporine monitoring: report of the task force on cyclosporine monitoring. *Clin Chem.* 33: 1269-88
15. Bennet, WM. y J.P. Pulliam (1983) *Ann. Intern. Med.* 99: 851-4
16. Myers, B.D. (1984) *N. Engl. J. Med.* 311: 699-705
17. Thompson, C.B, K.M. Sullivan, C.H. June & E.D. Thomas (1984) *Lancet* 2: 1116-20
18. Scott, J.P. & TW. Higenbottam (1988) *Med. Toxicol.* 3: 107-27
19. Gordjani, N. (1990) "Hypertension after renal Transplantation in Patients treated with Cyclosporin and Azathioprine". *Arch. Dis. Child.* 65: 275-9
20. Mark, A.L. (1990) *N. Engl. J. Med.* 323: 748-50
21. Gootrand, F. (1991) *N. Engl. J. Med.* 324: 1744-5
22. Joss, D.V. (1986) *Lancet* 1: 8486, 906
23. Ferguson, R.M., D.E.R. Sutherland, R.L. Simmons & J.S. Najarian (1982) *Lancet* 2: 8303, 882-3
24. Henricsson, S. & A. Lindholm (1988) *Transplant Proc.* 20: 569-71
25. Pochet, J.M. & Y. Pirson (1986) *Lancet* 2: 8513, 979
26. Lindholm, A. & S. Henricsson (1987) *Lancet* 1: 1262-3
27. Freeman, D.J., A. Laupalis, P.A. Keown, G. Thiel & F. Brunner (1984) *Br J Clin Pharmacol.* 18: 887
28. Cassidy, M.J.D. (1985) "Effect of rifampicin on cyclosporin A. Blood levels in a renal transplant recipient" *Nephron* 41: 207-8
29. Carstensen, H., N. Jacobsen & H. Dreperink (1986) *Br. J. Clin. Pharmacol.* 21: 550
30. Hows, J.M., P.M. Chipping, S. Fairhead, J. Smith, & A. Baughan (1983) *Br. J. Haematol.* 54: 69-78
31. Kennedy, M.S., H.J. Deeg, M. Siegel, J.J. Crowley & R. Storb (1983) *Transplant* 35: 211-215
32. Pharmacopeial Convention (1989) *United States Pharmacopeia -Drug Information-,* 1: 392-4
33. Ahmed, A.R. y R. Moy (1981) *Int. J. Derm.* 20: 461
34. Product Information Imuran (R), (1993) EE.UU., pp. 777
35. Chan, G.L.C., P.M. Canafax & C.A. Jhonson (1987) *Pharcother.* 7: 165-77
36. Lin, S.N., K. Jessup, M. Floyd, T.F. Wang & C.T. Van Buren (1980) *Transplant* 29: 290-94
37. Lennard, L., C.B. Braun, M. Fox & J.L. Maddocks (1984) "Azathioprine metabolism in kidney transplant recipient" *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18: 673-700
38. Lawson, D.H. (1984) "Adverse Effects of Azathioprine" *Adverse Drug React. Ac. Pois. Rev.* 3: 161-71
39. Martindale "*The extra Pharmacopeia*" (1994) 81: 599-601

40. Sherlock, S. (1986) *Lancet* **2**: 8504, 440-4
41. Read, A.E. (1986) *Ann. Inter. Med.* **104**: 651-55
42. Elion, et al. (1963) *Biochem. Pharmacol.* **12**: 85-93
43. Parillo, J.E. & A.S. Fauci (1979) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **19**: 179-201
44. Meuleman, J. & P. Katz (1985) *Med. Clin. North Am.* **69**: 805-816
45. Pharmacopeial Convention (1989) *United States Pharmacopeia -Drug Information-*, **1**: 826-56
46. Cosimi, A.B. (1987) *Transplant Proc.* **19**(suppl 1): 7-16
47. Todd, P.A. & R.N. Brogden (1989) *Drugs* **37**: 871-99
48. Pharmacopeial Convention (1989) *United States Pharmacopeia -Drug Information-*, **2**: 1593-4
49. Product Information Orthoclone OKT3 (Ortho Biotech) (1993) pp. 1553-4
50. Uemura, Y., Y.H. Joy Yang, C.M. Heldebrant, K. Takechi & K. Yokoyama (1994) "Inactivation and elimination of viruses during preparation of human intravenous immunoglobulin" *Vox Sang.* **67**: 246-54
51. Heyworth, M.F. (1982) *Inmunol. Rev.* **65**: 79-95
52. Webster, ADB (1991) *BMJ* **303**: 375-376.
53. New Drugs (1995) *Am. Pharm.* **NS 35**(3): 32-3
54. Yoshimura, N. (1989) *Transplantation* **47**: 351-6
55. Starzl, TE. (1993) *Transplant Proc.* **25**: 511-2
56. Venkataramanan, R. (1990) *Transplant Proc.* **22** (suppl 1): 57-9
57. Shapiro, R. (1990) *Transplant Proc.* **22**: 35-6
58. Fung, J.J. (1991) *Transplant Proc.* **23**: 3105-8
59. Yatscoff, RW. (1992) *Ther. Drug Monit.* **14**: 267-8
60. New Drugs (1996) *J. Am Pharm. Assoc.* **NS 36**: 175-6
61. Product Information Mycophenolate Mofetil (*CellCept* - Roche) (1996)
62. Morris, R.E. (1991) *Transplant Proc.* **23**: 2722-34