



INMUNOSUPRESORES I:

CICLOSPORINA

TACROLIMUS

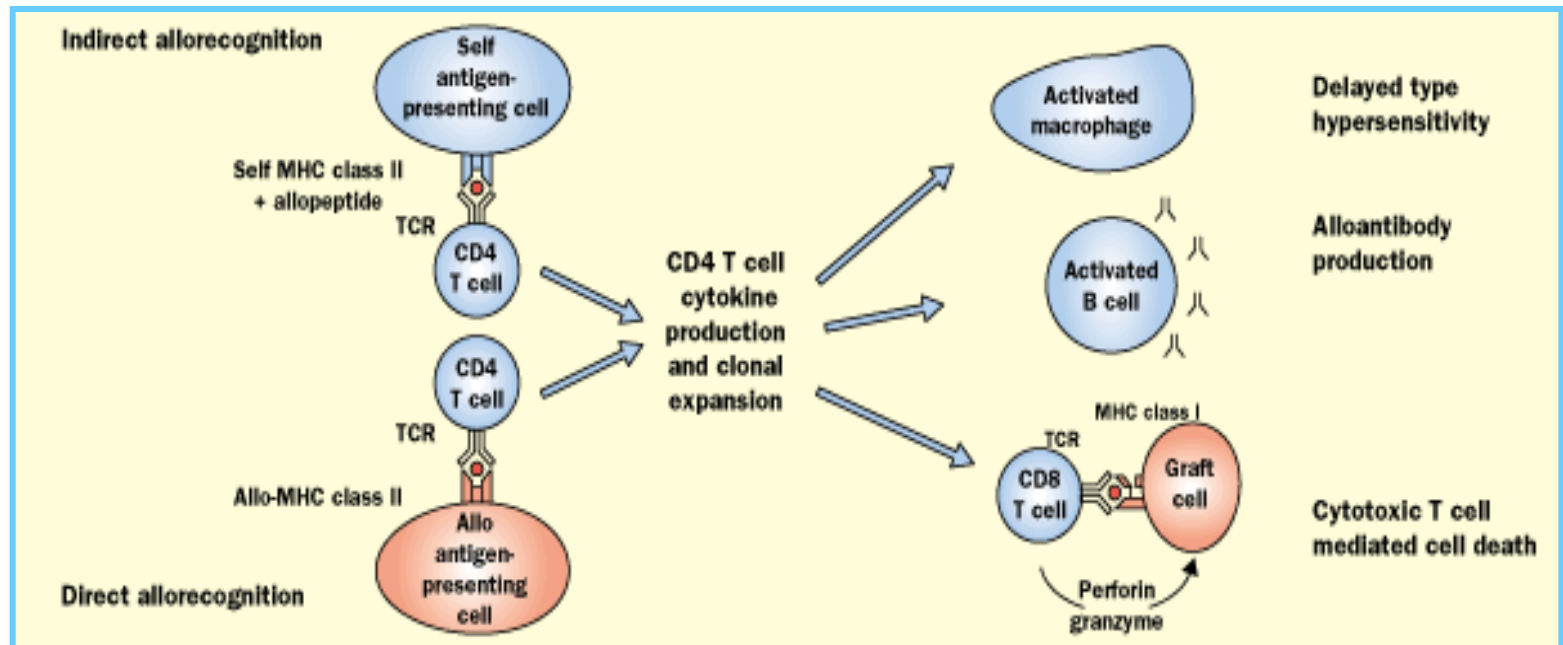
MOFETIL MICOFENOLATO

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

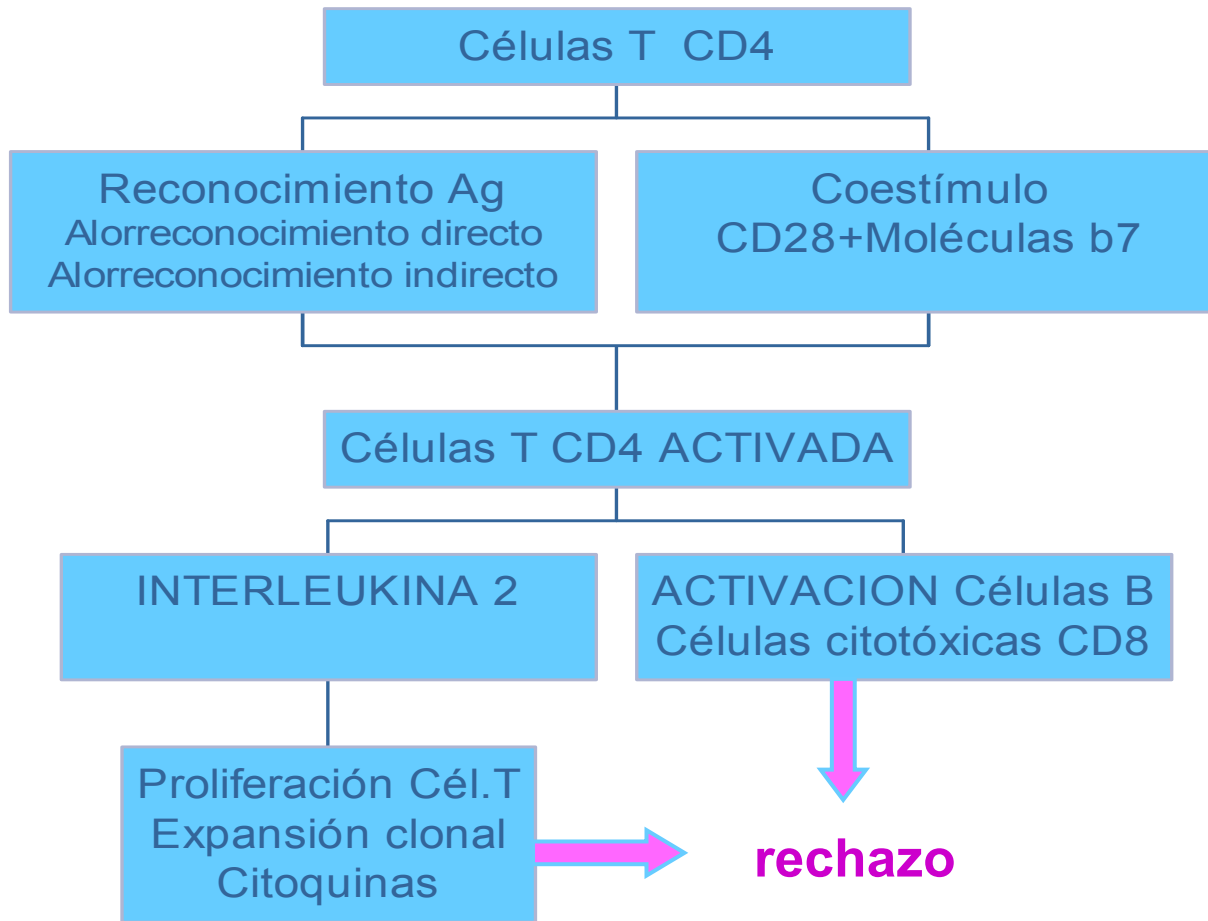
- Trasplantes
- Enfermedades autoinmunes: uveítis, psoriasis, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, dermatitis atópica,....

INMUNOLOGÍA BÁSICA DE LOS TRASPLANTES

- Elementos básicos del sistema inmune
 - Células: linfocitos T, linfocitos B y otras
 - Sustancias solubles: interleucinas, sistema complemento, inmunoglobulinas
- Producción de la respuesta de rechazo
 - Reconocimiento directo e indirecto

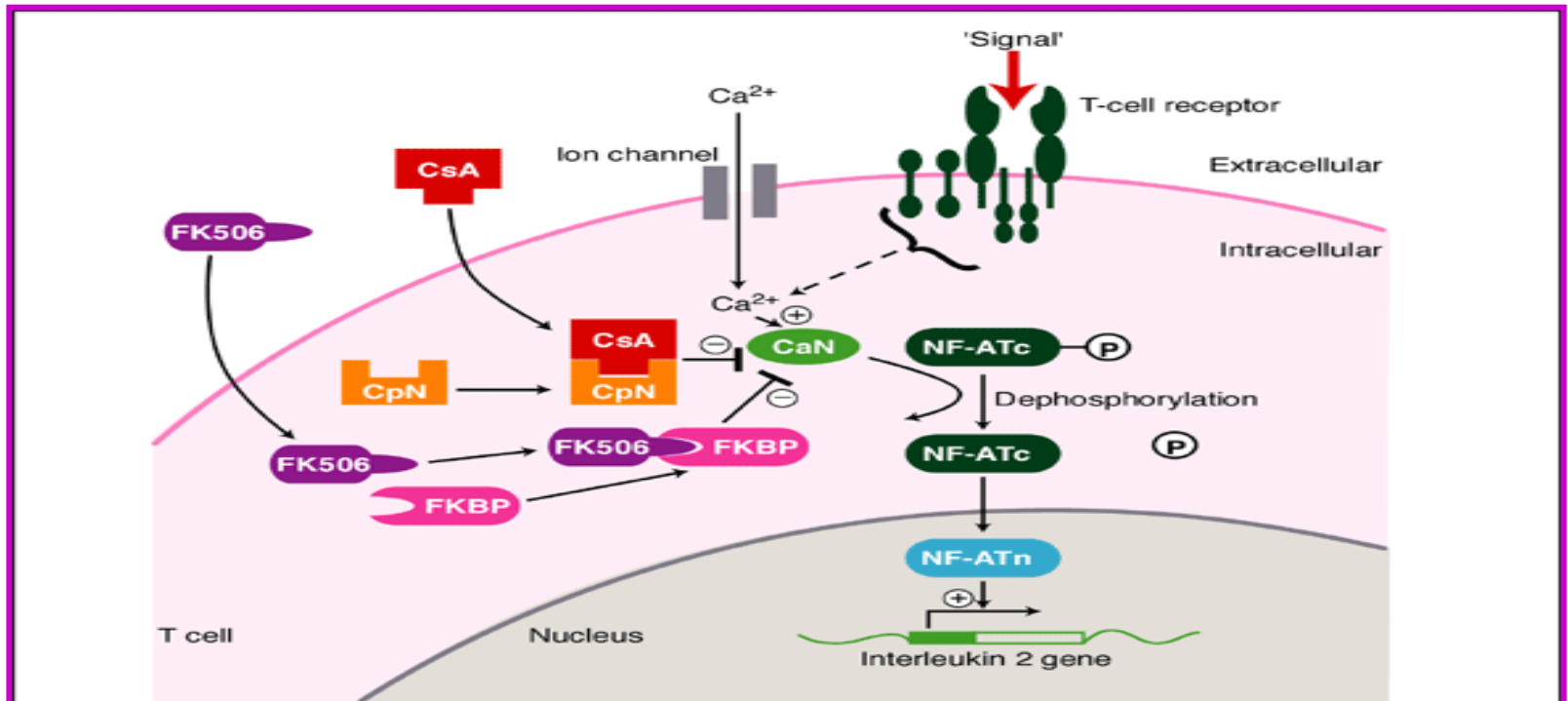


MECANISMO RECHAZO

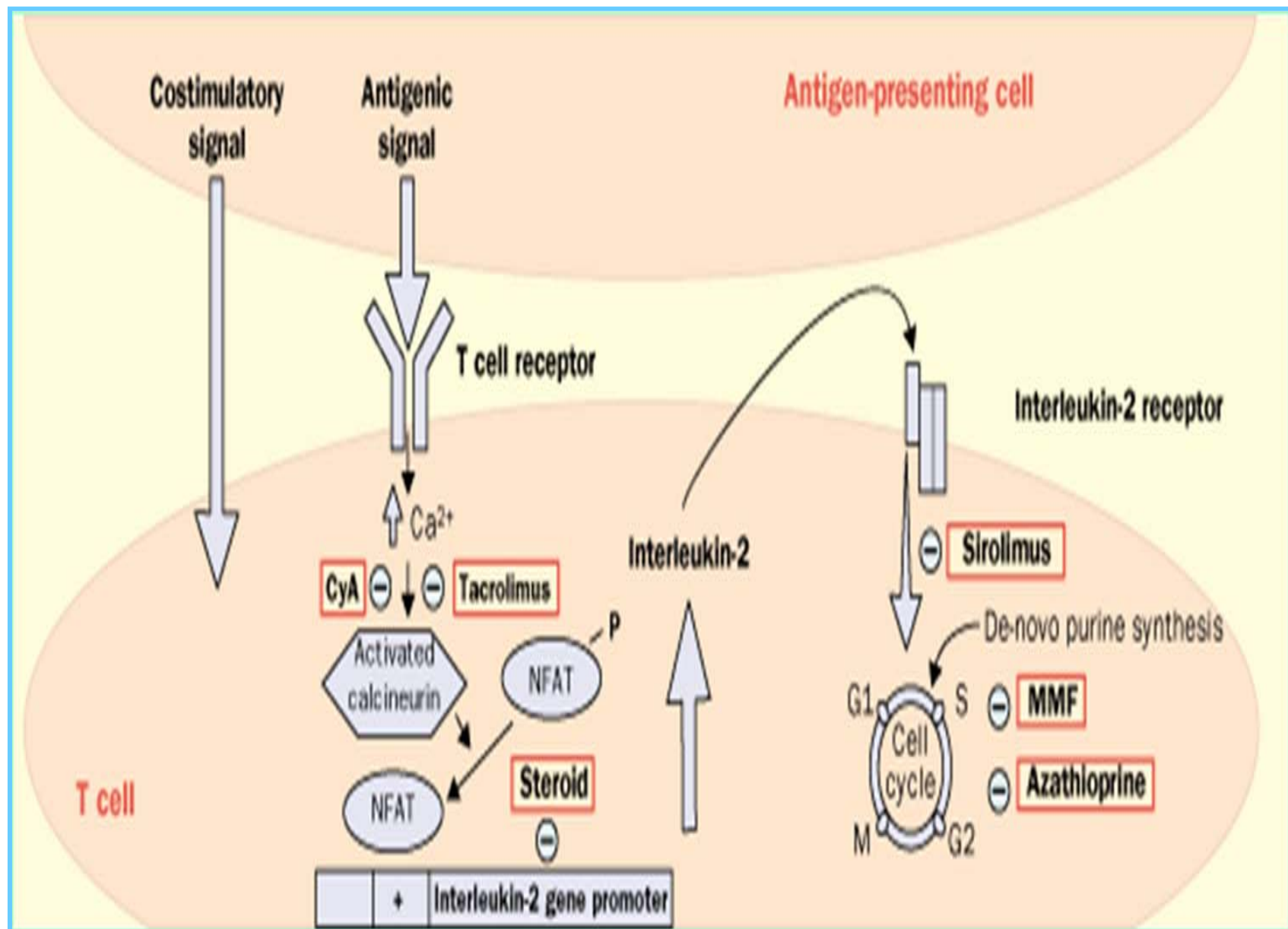


CICLOSPORINA A

- o Efecto inmunosupresor bloqueando la activación de linfocitos T por formación de un complejo con inmunofilinas y posteriormente con calcineurina



Mechanism of action of cyclosporine or tacrolimus (FK506)



CICLOSPORINA A

FARMACOCINÉTICA

- Administración:
 - Intravenosa
 - Oral como microemulsión
- Absorción variable e incompleta (interferida por la alimentación). $t_{1/2}$ 18 h
- Biodisponibilidad: 20 - 50%
- En sangre periférica:
 - 40-60% unida a hematíes
 - 10% a leucocitos
 - lipoproteínas
- Metabolismo hepático a nivel del citocromo P-450 3A4
- Excreción biliar; existe recirculación enterohepática y menos del 10% se elimina por la orina

Interacciones medicamentosas con la ciclosporina

Aumentan los niveles de ciclosporina	Antibióticos: Eritromicina , claritromicina, docicilina, Antifúngicos: ketoconazol , itraconazol, fluconazol Bloqueadores del calcio: verapamil, diltiazem, nifedipina Diuréticos: furosemida, diuréticos tiazidicos Glucocorticoides: metilprednisolona Otras: alopurinol, bromocriptina, danazol, metoclopramida, cimetidina
Disminuyen los niveles de ciclosporina	Anticonvulsivantes: fenitoína , fenobarbital , Carbamacepina Antibióticos: rifampicina , isoniacida, Trimetroprim-sulfametoxazol, nafcillina., Otras: ticlopidina, octreotido
Aumentan nefrotoxicidad	Antibióticos: aminoglicosidos, Trimetroprim-sulfametoxazol Antifúngicos: Anfotericina B, ketoconazol Antineoplásicos: melfalan Medicaciones gástricas: Cimetidina, ranitidina Inmunosupresores: Tacrolimus AINES: diclofenac

CICLOSPORINA A

CONDICIONES PARA EL ANÁLISIS DE MUESTRAS

SANGRE (EDTA)

150 μ L

+ 50 μ l SOLUBILIZANTE

+ 300 μ l PRECIPITANTE

VORTEX 10 s

CENTRIFUGACIÓN 10 m
a 10800 rpm

TDxM Abbott



FPIA

Immunofluorescencia
de luz polarizada con
Ac monoclonales

CICLOSPORINA A

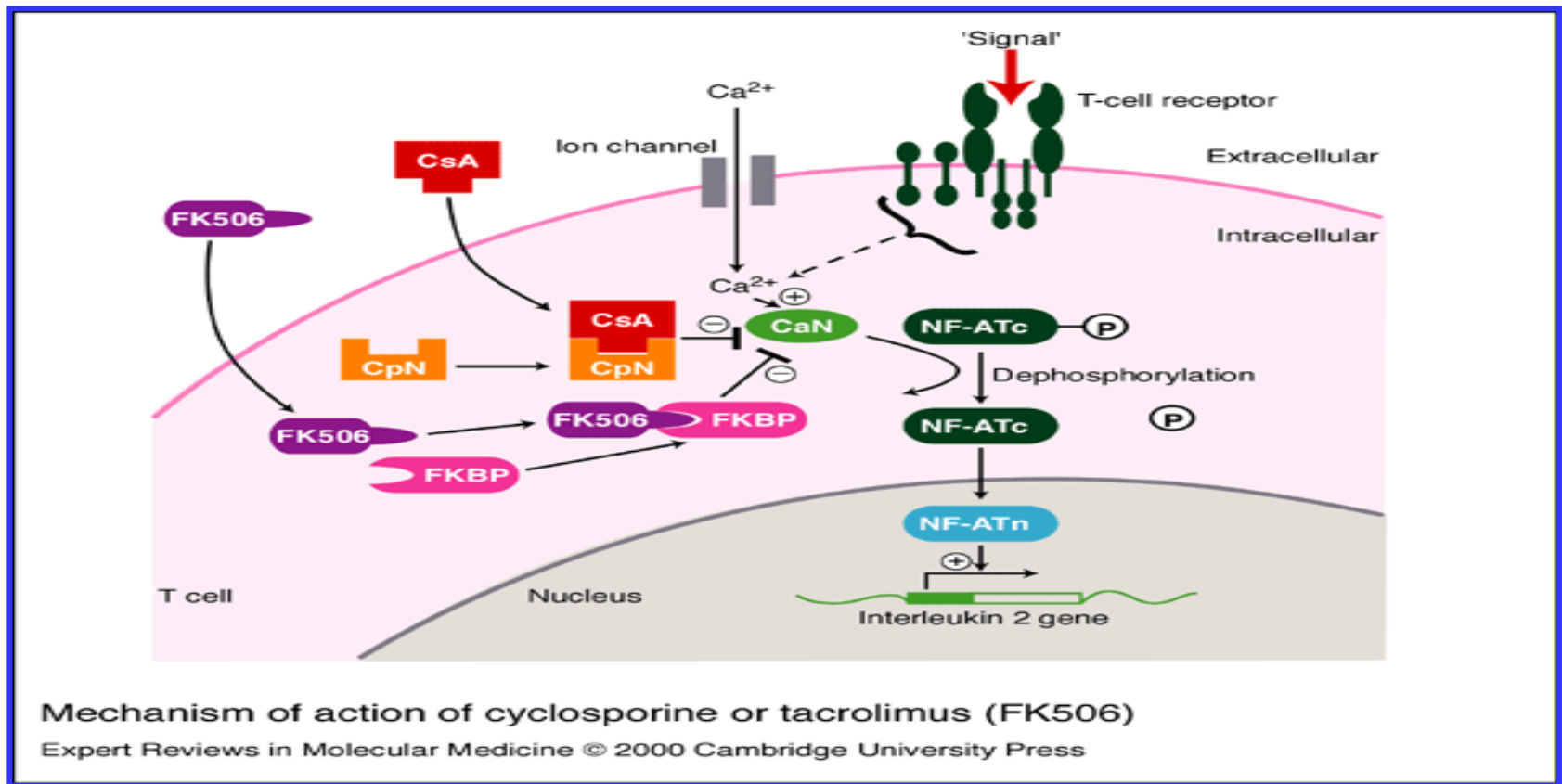
- Intervalo terapéutico: 100-200 ng/mL.
- Monitorización a partir de las concentraciones del fármaco en sangre a las **dos horas** de la administración en lugar de la monitorización del nivel valle

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Alteraciones hepáticas y renales
- Alteraciones metabólicas: Diabetes Mellitus Postrasplante
- Alteraciones cardiovasculares: HTA
- Alteraciones neurológicas: temblor, cefaleas, insomnio, parestesia....
- Alteraciones gastrointestinales e inmunológicas
- Hirsutismo, hiperplasia gingival, hipercaliemia, ...

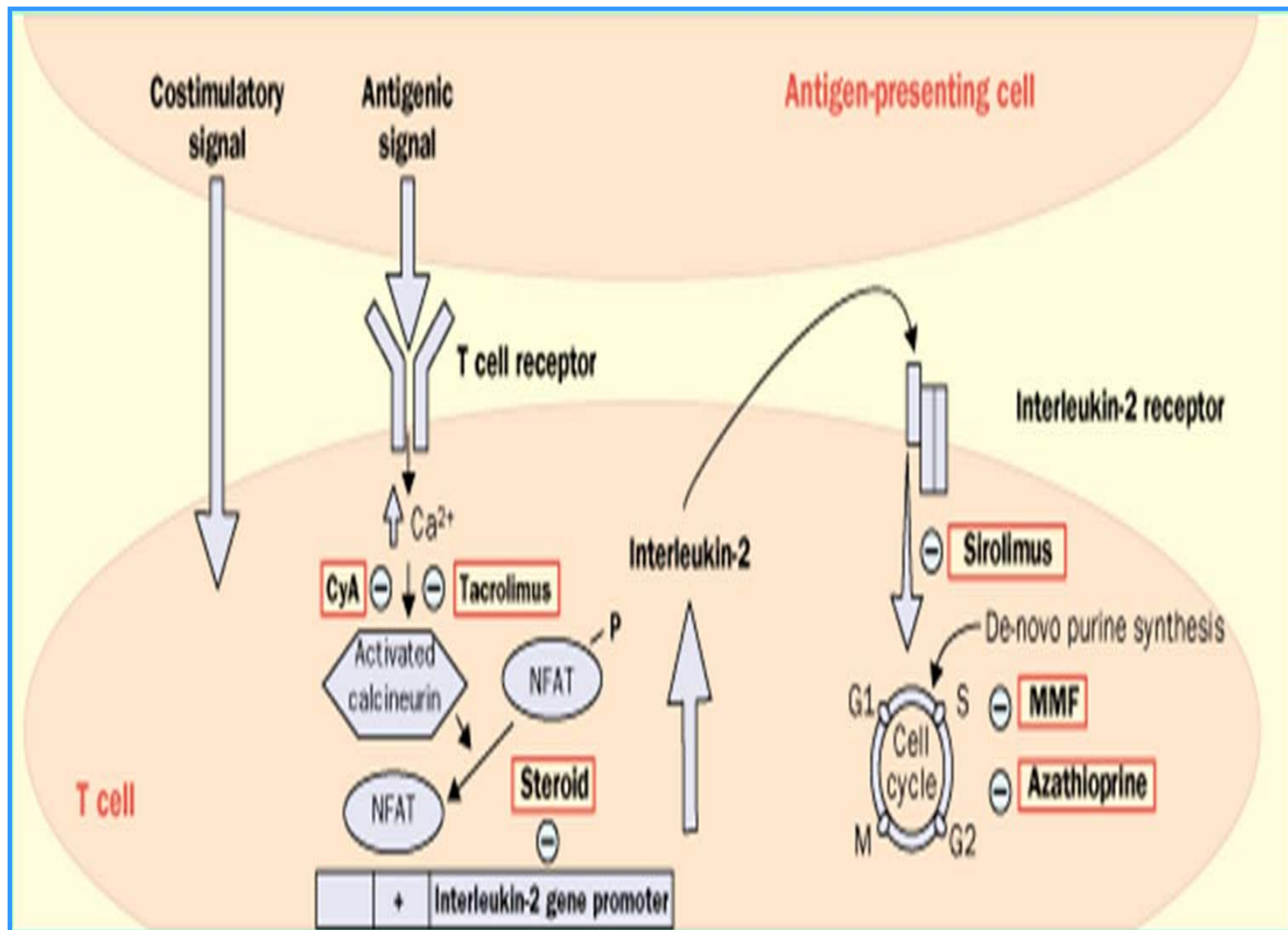
TACROLIMUS

- Mecanismo inmunosupresor similar a CyA
- Es aproximadamente 30 - 100 veces más potente que el anterior



Mechanism of action of cyclosporine or tacrolimus (FK506)

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press



TACROLIMUS

FARMACOCINÉTICA

- Administración por vía intravenosa u oral
- Absorción variable e irregular, dependiente de alimentos
- En sangre, el 24% va unido a proteínas (albúmina y GA1a). Alto grado de unión a eritrocitos
- Atraviesa la barrera placentaria y se elimina con la leche materna
- Metabolismo hepático a nivel del citocromo P-450 3A4 y también en los microsomas del intestino delgado. Se han identificado 9 metabolitos de tacrolimus distintos
- Excreción biliar

TACROLIMUS

CONDICIONES PARA EL ANÁLISIS DE MUESTRAS

SANGRE (EDTA)

150 μ L

+ 150 μ l PRECIPITANTE

VORTEX 10 s

CENTRIFUGACIÓN 5 m
a 10800 rpm

IMx Abbott



MEIA

Enzimoimmunoanálisis
de Micropartículas

TACROLIMUS

- Intervalo terapéutico: 4-10 ng/mL
- Buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle predosis

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Nefrotoxicidad
- Neurotoxicidad
- HTA
- Insomnio
- Náuseas

COMPARACIÓN TACROLIMUS - CICLOSPORINA

- Mortalidad menor con tacrolimus (2% vs 3.3%)
- Rechazo agudo menor con FK durante los 6 primeros meses (19.6% vs 37.3%)
- La función renal tras 2 años postrasplante era significativamente mayor con FK (136.9 vs 161.6 $\mu\text{mol/L}$)

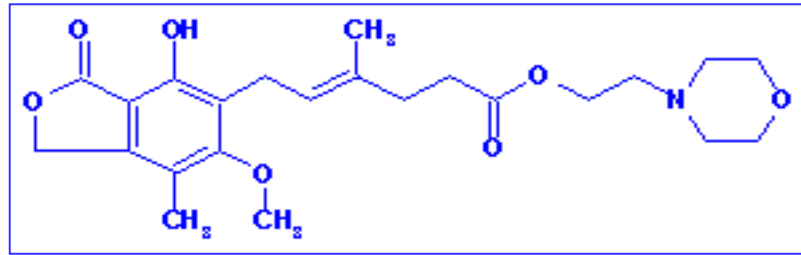
Nephrol Dial Transplant 2005 Mar

- La incidencia de Diabetes Mellitus Postrasplante era significativamente mayor en pacientes que reciben tacrolimus vs ciclosporina

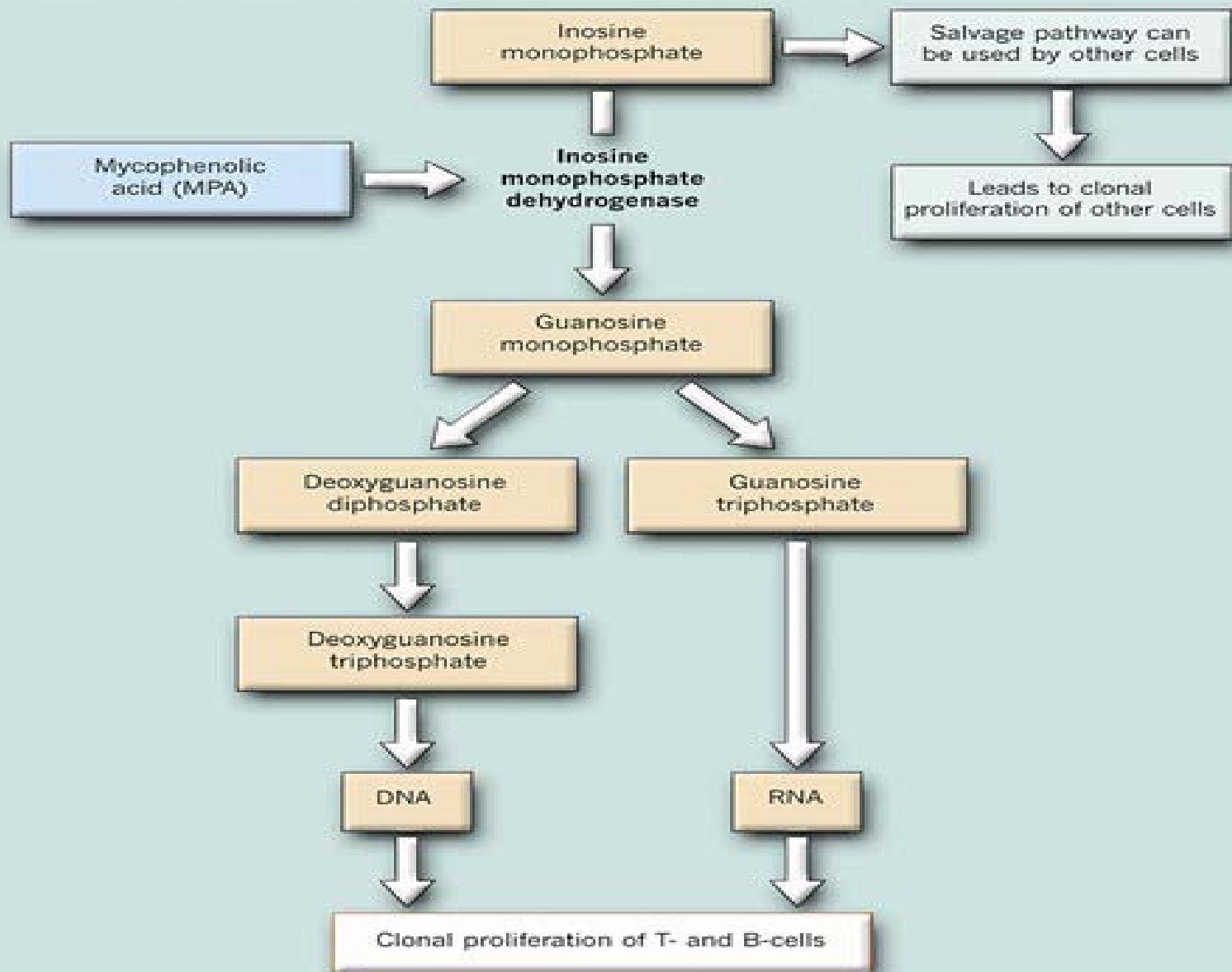
Am J Transplant 2004

MOFETIL MICOFENOLATO (CELLCEPT®)

- Derivado semisintético de un antifúngico. Debe ser metabolizado a ácido micofenólico (MPA) para ser activo



- Actividad antiproliferativa: inhibe la IMP Deshidrogenasa
- Reduce la producción de anticuerpos anti-HLA clases I y II y consecuentemente la producción de Acs específicos de donante



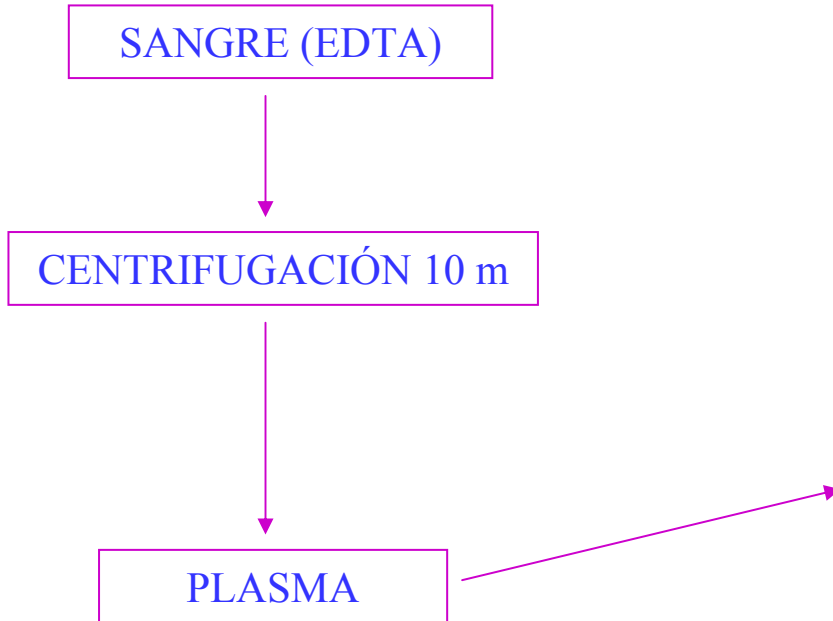
MOFETIL MICOFENOLATO

FARMACOCINÉTICA

- Administración por vía oral e intravenosa, independiente del peso corporal. Debe utilizarse de forma concomitante con ciclosporina A, tacrolimus o corticosteroides
- Absorción rápida y completa e hidrólisis a MPA
- Distribución: el MPA se encuentra casi exclusivamente en plasma; unión a albúmina > 97%. Recirculación enterohepática
- Metabolismo hepático formando MPA glucuroconjugado como metabolito inactivo
- Eliminación por vía biliar

MOFETIL MICOFENOLATO

CONDICIONES PARA EL ANÁLISIS DE MUESTRAS



VITALAB VIVA (Dade Behring)

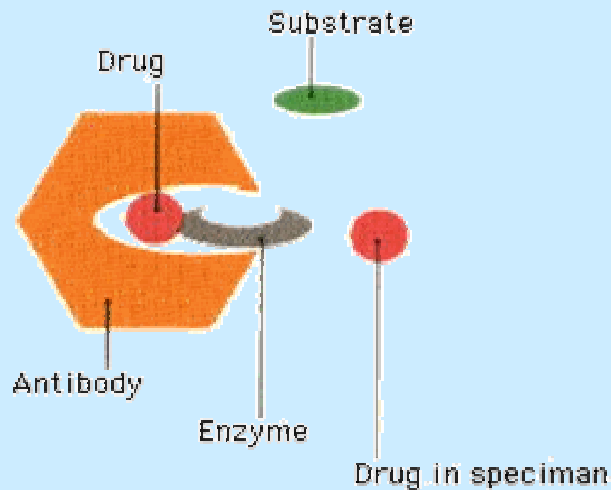


Immunoensayo Enzimático Homogéneo (**EMIT**)

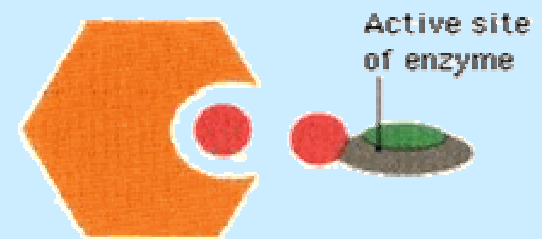
Principle of EMIT

Homogenous assay: EMIT

Substrate excluded,
enzyme inactive



Substrate admitted,
enzyme active



Redrawn from: Pieper and Rutledge, *Laboratory Techniques for Pharmacists*, Upjohn 1989, page 40, figure 12

MOFETIL MICOFENOLATO

- Intervalo terapéutico: 2-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Existe una relación dependiente de la dosis entre la exposición al fármaco, medida por el AUC, y la probabilidad de rechazo del trasplante
- El AUC de 0 a 12 horas tiene el mayor valor predictivo en cuanto a la probabilidad de rechazo.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Alteraciones gastrointestinales
- Leucopenia, sepsis