

L04. INMUNOSUPRESORES

El grupo de los inmunosupresores estaba constituido inicialmente por medicamentos indicados en la prevención o reversión del rechazo en los trasplantes de órganos. Posteriormente, han sido ensayados en patologías caracterizadas por procesos de autoinmunidad, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, etc. Se ha producido una clara evolución en este grupo, que ha servido para aumentar la *especificidad* de los inmunosupresores, tanto en lo que respecta a su objetivo biológico (que se centra en subpoblaciones específicas de linfocitos, generalmente), como en su mecanismo de acción. De los fármacos tradicionales, sólo los corticoides, metotrexato y azatioprina permanecen como medicamentos de acción multifactorial y, en parte, mal conocida. En el resto del grupo el mecanismo de acción está bastante bien caracterizado. Esto no quiere decir que la especificidad sea completa: de hecho los efectos secundarios debidos al propio mecanismo farmacológico siguen siendo uno de los principales factores limitantes de los tratamientos. Pero sí nos permite hacer una clasificación un poco más racional de los inmunosupresores.

La acción del complejo formado por el medicamento y determinados elementos del sistema inmunitario (células, moléculas biológicas y sus correspondientes receptores) provoca una reacción bioquímica en cadena que termina generalmente en el bloqueo de ciertas vías bioquímicas del sistema inmunológico patológicamente alteradas. Los medicamentos del grupo se dividen de acuerdo con su mecanismo de acción en los apartados siguientes:

- Interfieren la acción de los antígenos sobre los receptores de los linfocitos T.
- Interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo.
- Interfieren con la división celular.
- Otros

MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN EN LA ACCIÓN ANTÍGENO-RECEPTOR

Prevención del rechazo en trasplante de órganos

Las **globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas** se obtienen sensibilizando animales con linfocitos y timocitos humanos. La acción es mucho más compleja que la anterior al generarse anticuerpos contra una gran variedad de estructuras celulares. De hecho, la falta de especificidad es un problema importante porque es difícil obtener preparados antilinfocíticos puros. La mayoría tiene actividad residual contra plaquetas, macrófagos y otras células sanguíneas. Por este motivo, están siendo sustituidos por los anticuerpos monoclonales. Hay que advertir que estos preparados no se desarrollaron pensando en una acción sobre receptores TCR, sino simplemente como una forma de conseguir que el organismo no reconozca a los linfocitos T, para que sean eliminados por otros mecanismos inmunitarios. El resultado *in vivo* más promimente es linfopenia. En este aspecto, los anticuerpos son inmunosupresores muy potentes y han supuesto un aumento considerable en el éxito de los trasplantes. Se usan para la profilaxis del rechazo y en la reversión de episodios de rechazo resistentes a los corticoides. Apenas tienen aplicaciones no relacionadas con trasplantes (se han usado por ejemplo en anemia aplásica). La eficacia de los dos medicamentos del grupo parece similar, pero las globulinas tienen mayor variabilidad entre lotes y los efectos adversos derivados de su inespecificidad y de ser proteínas heterólogas.

Los **anticuerpos monoclonales OTK3** son específicos del complejo CD3, presente en la membrana en estrecha asociación con el *receptor del linfocito T* (TCR). El complejo CD3 está encargado de transmitir al interior de la célula la reacción iniciada por el acoplamiento del antígeno en el TCR. Al unirse el anticuerpo monoclonal al complejo CD3, se produce la *internalización* del complejo y del receptor. Al desaparecer el receptor de la superficie celular, no es posible reconocer al antígeno. Los anticuerpos monoclonales OTK3 tienen acción más constante que las globulinas antilinfocíticas y antitimocíticas, y las reacciones derivan de una liberación masiva de citokinas que se manifiestan muy frecuentemente como un *efecto de primera dosis* y que en raras ocasiones da lugar a disfunciones renales o sintomatología neurológica.

Por su parte, **basiliximab** es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico (mixto) humano y murino, que se une selectivamente a la cadena alfa (α) del receptor de interleucina 2 (IL-2), bloqueando la activación de los linfocitos T inducida por IL-2. Este efecto se produce sin afectar prácticamente al número de linfocitos T circulantes. Es un agente con una excelente tolerabilidad, que se utiliza siempre en asociación a terapias inmunosupresoras estándar (ciclosporina/corticosteroides) y su eficacia preventiva del rechazo agudo en pacientes sometidos a trasplante de riñón es razonablemente alta. Sin embargo, la supervivencia del injerto al cabo de un año no mejora significativamente.

El **belatacept** es una proteína de fusión soluble, estrechamente relacionada estructural y biológicamente con el abatacept, que actúa inhibiendo la coestimulación de los linfocitos T que expresan el receptor CD28 y, con ello, bloquea uno de los principales mecanismo inmunológicos de rechazo de injertos. Ha sido autorizado para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal, en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico. El CD28 es un *cúmulo de diferenciación* (*cluster of differentiation*, CD), una glucoproteína de la familia de las inmunoglobulinas, que actúa como receptor celular sobre la membrana de los linfocitos T. Actúa mediando en el proceso de adhesión de los linfocitos T inmaduros con las células presentadoras de antígenos foráneos. Para que se produzca

la activación de dichos linfocitos T es precisa la actuación de dos estímulos bioquímicos: uno consistente en un antígeno específico y el otro es una señal coestimuladora. Una de las vías de coestimulación consiste en la presencia de moléculas CD80 y/o CD86 sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, capaces de activar los receptores CD28 de los linfocitos T. El CD28 actúa como el receptor de los ligandos CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), que están sobre las *células presentadoras de antígeno* (*antigen presenting cells*; APC). En su función como co-receptores de la membrana del linfocito T, un CD28 incrementa la estabilidad de la interacción entre el linfocito T4 y la célula presentadora de antígeno (APC) respectiva. Sobre la célula presentadora de antígeno que esté en interacción con el linfocito T, la unión del CD28 con sus ligandos CD80 y CD86 le induce a producir interleucinas, en especial interleucina-2 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6).

Artritis reumatoide

Muchos de los medicamentos de biológicos inicialmente autorizados para tratar formas activas moderadas o graves de artritis reumatoide refractaria o no tratable por otros medios, han ampliado sus indicaciones tras varios años de uso clínico, generalmente a otras patologías autoinmunes, incluso con más éxito que su indicación original. Cada vez se incorporan nuevas dianas terapéuticas – citocinas, interleucinas, receptores, etc. – en este campo, diversificando el arsenal terapéutico y, con ello, ampliando las opciones disponibles para hacer frente a los cuadros más graves y resistentes.

El **factor de necrosis tumoral (TNF)** desarrolla sus funciones biológicas mediante su unión con dos tipos de receptores, p55 y p75 (en base a su peso molecular), cada uno de los cuales pueden encontrarse, asimismo, bajo dos formas: ligados a la membrana celular y en forma soluble. La primera de ellas serviría como elemento de anclaje del TNF, mientras que la forma soluble serviría para regular su actividad biológica; bloqueando al TNF en grado diverso, según las necesidades fisiológicas. La administración de agentes anti-TNF no sólo provoca una reducción sustancial de los niveles de TNF, sino además de otros marcadores biológicos característicos de los cuadros inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, etc.), todo ello sin afectar sustancialmente a los recuentos de leucocitos periféricos totales, ni a la capacidad funcional de los monocitos. Esto conduce a una rápida resolución de la inflamación.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que inhibe la actividad funcional de TNF-alfa (factor de necrosis tumoral). In vivo, infliximab forma rápidamente complejos estables con el TNF-alfa humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF-alfa.

Etanercept consiste en una proteína de fusión formada por dos moléculas de receptor p75 soluble, ligadas entre sí por una fracción Fc de inmunoglobulina G₁ humana. Actúa inhibiendo de forma competitiva la unión del TNF a los receptores de membrana, impidiendo las respuestas celulares e inactivando biológicamente al TNF. Adicionalmente, el etanercept modula las respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por el TNF, entre las que cabe incluir a las moléculas de adhesión, otras citocinas séricas y las metaloproteinasas matriciales. Los receptores solubles de tipo dímero, como es el caso del etanercept, tienen una mayor afinidad hacia el TNF que los receptores monoméricos y tienen una capacidad de inhibición competitiva del TNF a los receptores de membrana notablemente más potente. La utilización de la fracción Fc como elemento de fusión del dímero en el etanercept, permite una mayor semivida de eliminación y, con ello, un efecto bloqueante sobre el TNF más prolongado.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado, con actividad inmunosupresora selectiva, que actúa neutralizando la función biológica del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y, con ello, sus implicaciones patológicas en la **artritis reumatoide**. El adalimumab se une al TNF, impidiendo que éste interactúe con ninguno de sus dos tipos de receptores (p55 y p75), cualesquiera que sea su forma: ligados a la membrana celular (elemento de anclaje del TNF) y en forma soluble (regulador de la actividad biológica del TNF, según las necesidades fisiológicas). Otros agentes anti-TNF comercializados son **golimumab** y **certolizumab**.

Abatacept es una proteína de fusión soluble y estrechamente relacionada con el belatacept, que está indicado en el tratamiento, en combinación con metotrexato, de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral. Actúa bloqueando el proceso de activación de los linfocitos T, la cual está implicada en la patogénesis de la artritis reumatoide. La acción del abatacept consiste en la inhibición de la coestimulación de los linfocitos T que expresan el receptor CD28. Una de las vías de coestimulación consiste en la presencia de moléculas CD80 y/o CD86 sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, capaces de activar los receptores CD28 de los linfocitos T. Abatacept se une de forma selectiva a las moléculas CD80/CD86 e impide con ello la coestimulación de los linfocitos T. La consecuencia de ello, es una reducción de la proliferación de linfocitos T ante el estímulo reumático, con la consiguiente disminución de la producción de citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), interferón γ e interleucina-2.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de interleucina 6 (IL-6R), bloqueando la señalización bioquímica de estos, tanto de los solubles como de aquellos de membrana. Está indicada, en combinación con metotrexato o en monoterapia en caso de intolerancia o cuando sea inadecuado, para el tratamiento de la artritis reuma-

toide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral. La interleucina 6 (IL-6) parece estar implicada en la patogénesis de la artritis reumatoide y su acción bioquímica está mediada por dos tipos de receptores, uno de membrana (IL-6Rm) y otro soluble (IL-6Rs). El receptor de membrana está presente solo en algunos tipos celulares, principalmente neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B, hepatocitos, osteoblastos y keratinocitos. Adicionalmente, la interleucina 6 es capaz de unirse a receptores solubles libre (IL-6Rs) en lo que denomina un proceso de *trans-señalización*, dando lugar a un complejo IL-6/IL-6Rs que se une a una molécula común transductora de señales, la *glucoproteína 130* (gp130) presente en la superficie de muchos tipos celulares, lo que permite ampliar el espectro de actividades de la IL-6. La unión de tocilizumab a los receptores de IL-6 impide la unión de ésta a los receptores.

Baricitinib y tofacitinib son agentes inmunosupresores selectivos que actúan específicamente inhibiendo de forma reversible varios subtipos de las cinasas Janus (JAK). La existencia de mutaciones en estas enzimas o de fallos en la señalización se han asociado con el desarrollo de trastornos mieloproliferativos, autoinmunes e inflamatorios, incluyendo la artritis reumatoide; en concreto, se han relacionado determinados genes de receptores, citocinas y enzimas asociados a JAK/TYK con la susceptibilidad a desarrollar alergia y diversas patologías autoinmunes e inflamatorias. Los correspondientes medicamentos han sido autorizados para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

El baricitinib y el tofacitinib han mostrado producir una respuesta clínica relevante y persistente en el tiempo en una población representativa de la diversidad de los pacientes con artritis reumatoide. Son los primeros inhibidores de tirosina cinasas autorizados para la artritis reumatoide, ampliando las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con respuesta insatisfactoria o intolerantes a los FAME convencionales o biológicos. Aunque la respuesta clínica no puede ser considerada espectacular, sí resulta clínicamente relevante y les faculta como una opción terapéuticamente útil, a lo que cabe acompañar por la cómoda y segura administración oral, y un perfil toxicológico aceptable.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El **belimumab** es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG_{1λ} que se une selectivamente e inhibe la actividad biológica del *Estimulador de Linfocitos B Soluble (BLyS)*, implicado en la promoción de la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B. El belimumab ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar. La acción inhibitoria del belimumab sobre el BLyS en pacientes con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, permite reducir la cantidad de subpoblaciones seleccionadas de linfocitos B y de autoanticuerpos, normalizando los niveles de inmunoglobulinas y del complemento. EL BLyS es una citocina que forma parte de la familia de ligandos de TNF. Se trata de una proteína de cadena única formada por 152 aminoácidos, que se encuentra ligada a la membrana celular de células de origen mieloide, incluyendo monocitos, macrófagos y células dendríticas. En su forma activa, se encuentra formando homotrímeros, es decir, complejos de tres unidades idénticas, con un peso molecular de 51 kDa. El BLyS es capaz de unirse a tres tipos diferentes de receptores de membrana: *Activador de Transmembrana e Interactor-CAML (TACI)*¹, *Antígeno de Maduración de Células B (BLMA)* y *Receptor del Factor de Activación de Células B perteneciente a la superfamilia de TNF (BAFF-R)/BLyS receptor-3 (BR3)*. Los efectos biológicos del BLyS parecen estar mediados fundamentalmente, al menos a efectos patológicos, a través del receptor BR3 presente en la superficie de linfocitos B, cuya activación produce una cascada de reacciones bioquímicas intracelulares que actúan sobre los mecanismos apoptóticos y de supervivencia celular, con los que colaboran las vías del factor nuclear Kappa-B (NF-κB). Hay datos experimentales que muestran que los niveles de BLyS se encuentran anormalmente elevados en pacientes con enfermedades autoinmunes, particularmente en artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Psoriasis

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal frente a IL-12 e IL-23, autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave en adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo metotrexato, ciclosporina y PUVA. La IL-12 y la IL-23 contribuyen a la activación de los linfocitos natural killers (NK) y a la activación y diferenciación de los linfocitos CD4⁺ y su regulación parece estar alterada en pacientes con psoriasis y otras patologías de etiología autoinmune. De ahí, que ustekinumab interrumpa la señalización bioquímica de IL-12 e IL-23, que participan en la secreción de citocinas inflamatorias implicadas en la evolución de la psoriasis.

Apremilast es un inhibidor de la PDE4 que está estructural y farmacológicamente relacionado con el roflumilast, que ha sido para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada.

¹ CALM: calcio-modulador y ciclofilina ligando. TACI es conocido también como miembro 13B de la superfamilia de los receptores Factor de Necrosis Tumoral, o TNFRSF13B.

cuada o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME; también está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA). Se trata del primera fármaco de esta clase farmacológica autorizado para su uso en estos cuadros psoriásicos, por lo que supone una ampliación de las opciones farmacológicas en tales condiciones patológicas. Por otro lado, se administra por vía oral y su perfil de toxicidad es benigno, al menos en relación con otros medicamentos (FAME y biológicos) empleados en estas mismas indicaciones. Sin embargo, posiblemente su efecto clínico es algo menor que los medicamentos biológicos autorizados, por lo que no parece ser una alternativa adecuada para el tratamiento de cuadros intensos o graves, o que requieran una respuesta rápida en función de las características del paciente; sin embargo, podría ser una alternativa en aquellos que, atendiendo al perfil de seguridad del tratamiento y las condiciones del paciente, aconsejen la elección de opciones con mayor tolerabilidad.

Algunos agentes anti-TNF, como **etanercept**, **infliximab** y **adalimumab**, también han sido autorizados para su uso en pacientes con psoriasis en placas.

Colitis ulcerosa

El **vedolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, una glucoproteína que es expresada mayoritariamente en la membrana de los linfocitos T colaboradores (Th) que migran al intestino, que son considerados como agentes implicados en los cuadros inflamatorios de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Ha sido autorizado para el tratamiento de cuadros activos moderados a graves de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Actúa inhibiendo selectivamente a la proteína del complemento C5 humano, inhibiendo su escisión en sus dos fracciones C5a y C5b e impidiendo con ello la formación del complejo terminal del complemento o *complejo de ataque de membrana* (C5b-9), responsable de la formación de canales transmembrana que provocan la lisis del eritrocito en estos pacientes. En este sentido, la administración de eculizumab en dosis terapéuticas provoca una rápida y sostenida disminución de la actividad del complejo de ataque de membrana. La alteración fisiopatológica característica de la hemoglobinuria paroxística nocturna consiste en un defecto adquirido en el gen GPI-A3, que conduce a la ausencia de la proteína CD59 sobre la superficie de los eritrocitos, siendo el resultado un déficit de grupos GPI (glucosilfosfatidilinositol) en la misma. Los grupos GPI favorecen el anclaje de distintos inhibidores del complemento a la membrana celular. Concretamente, la CD59 actúa fisiológicamente bloqueando la formación del complejo terminal del complemento o *complejo de ataque de membrana*, sobre la superficie de los eritrocitos, evitando así la lisis del eritrocito.

Esclerosis múltiple

El **interferón beta 1a** es estructuralmente idéntico a la citocina humana, tanto en la secuencia de aminoácidos como en los restos glucídicos. Reduce en un tercio la tasa de recaídas, prolongando una media de cinco meses el tiempo transcurrido hasta la primera recaída. También incrementa de forma significativa el periodo transcurrido hasta la progresión sostenida de la enfermedad. Por su parte, el **interferón beta 1b** consiste en una leve variación molecular del interferón beta humano, difiriendo en un aminoácido y además no está glucosilado. En pacientes con forma recidivante-remite, la administración de dosis subcutáneas de 8 MU cada dos días reduce en un 34% la tasa de recaídas, pero no parece reducir de forma significativa la acumulación de discapacidad. Por su parte, en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva el tratamiento de dos años ha demostrado un significativo incremento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, así como otros importantes beneficios, tales como el retardar la necesidad de utilizar silla de ruedas, reducir el consumo de corticosteroides y el número de hospitalizaciones.

El **glatirámico** es una mezcla de péptidos sintéticos formados por copolímeros de ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, parcialmente acetilados. No se conoce su mecanismo de acción, aunque se ha sugerido que podría actuar como un péptido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores, deficitarios en la esclerosis múltiple, e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del sistema nervioso central, al inhibir el efecto de los linfocitos T autorreactivos. El acetato de glatirámico actúa sobre las células dendríticas, que tienen una intensa capacidad presentadora de antígenos, orquestando las respuestas Th₁ y Th₂. Es capaz de reducir en un 30% el número de recaídas, y la discapacidad resultante, en los pacientes con esclerosis múltiple de tipo remitente-recidivante. Sin embargo, no hay evidencia de que este tratamiento tenga efectos beneficiosos sobre la dura-

ción o gravedad de la recaída. Tampoco hay datos clínicos significativos en pacientes afectados con formas progresivas de la enfermedad.

El **natalizumab** es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas humanas, evitando la penetración de los leucocitos al sistema nervioso central inflamado, facilitando con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas asociadas a la esclerosis múltiple. En este sentido, es capaz de reducir el número recaídas en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, así como el riesgo de progresión de la discapacidad. Por ello, ha sido autorizado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente-recidivante muy activa para pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o bien pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida. Natalizumab se une de forma selectiva a la subunidad $\alpha 4\beta 1$, conocida como VLA-4 o CD49d-CD29, y a la $\alpha 4\beta 7$, que participan en la adhesión firme de los linfocitos al endotelio de las zonas inflamadas durante el proceso de extravasación. Esta unión provoca el bloqueo de la interacción con su receptor análogo, la VCAM-1, principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio, impidiendo de esta forma la migración de los leucocitos a través del mismo y su penetración en el sistema nervioso central inflamado, en los pacientes con esclerosis múltiple. Con ello, se prevendría la destrucción de la mielina ligada a la liberación de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) por los linfocitos Th₁, así como del propio TNF α y de radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y proteasas por parte de los macrófagos activados. Por otro lado, también se inhibiría el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado. El tratamiento con natalizumab ha sido asociado a un incremento del riesgo de desarrollar *leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*, una enfermedad subaguda progresiva del SNC causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y que suele provocar una discapacidad grave o la muerte. La sintomatología de la LMP es muy similar a un brote de esclerosis múltiple. Este riesgo parece aumentar a partir de los dos años de tratamiento.

El **alemtuzumab** es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a CD52, una glucoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de los linfocitos B (CD19+) y T (CD3+); también está presente, aunque en menor proporción, en monocitos, macrófagos y linfocitos citolíticos (citotóxicos) naturales (*Natural Killers, células NK*). La unión del alemtuzumab con la CD52 activa la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos B y T. El medicamento ha sido autorizado para su uso en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética. La acción inmunomoduladora del alemtuzumab en la esclerosis múltiple parece centrarse en la depleción y en la repoblación posterior de linfocitos B y T, limitando el efecto de estos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas. En este sentido, el origen de la esclerosis múltiple parece depender de la estimulación anómala de los linfocitos T facilitadores (*helper, Th₁*), que provocaría la expresión de LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) y de VLA-4 (*Integrin alpha4beta1; Very Late Antigen-4*), facilitando la unión de dichos linfocitos T a moléculas de adhesión, como la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1 o CD54*) y la VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1 o CD106*), la principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio; actuando todos ellos sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, facilitando su migración a través del endotelio y su penetración en el sistema nervioso central, donde atacarían a las células nerviosas y destruyendo específicamente su capa de mielina.

El **fingolimod** es, previa transformación en el fosfato correspondiente, un modulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) localizado en la superficie de los linfocitos, al que se une con alta afinidad, actuando como un antagonista funcional al inducir su desacoplamiento o internalización. Este proceso hace a los linfocitos insensibles al S1P, bloqueando así la señal bioquímica que induce la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides y, en consecuencia, provoca una redistribución linfocitaria. Como consecuencia de ésta, se reduce la infiltración de los linfocitos al sistema nervioso central, y con ello disminuye el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con esclerosis múltiple. Atendiendo a estas características, el fingolimod ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para pacientes tratados con interferón beta o aquellos con una evolución rápida. Algunos datos experimentales sugieren que el efecto del fingolimod modulando los receptores de S1P podría no limitarse a los linfocitos, sino que podrían afectar también a dichos receptores presentes sobre los astrocitos que rodean la vaina mielínica axónica, favoreciendo la aparición de efectos neuroprotectores y/o reparadores directos.

El **fumarato de dimetilo** (N07XX) es un agente antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector, que ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente. En realidad, se trata de un profármaco que es hidrolizado en el interior celular, dando lugar al monometiléster (fumarato ácido de metilo) y al ácido fumárico libre, aunque se desconoce en qué grado contribuye cada uno de estas sustancias a la respuesta farmacológica. El fumarato de dimetilo activa el sistema del *factor nuclear eritroide-2 Nrf2*, que representa una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo. Los astrocitos y la microglía, igualmente implicados en la cascada neuroinflamatoria de la esclerosis múltiple, son también objetivo del fumarato de dimetilo a través de la activación de la

vía *Nrf2* y de la inhibición del *Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas* (NF- κ B). Esto último es asociado con la inducción del *hemo oxigenasa-1*, la activación de la síntesis de glutatión y la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias. Asimismo, el fumarato de dimetilo inhibe la maduración de las células dendríticas y la diferenciación de los linfocitos T en las formas autorreactivas T_{H1} y T_{H17}, implicadas en la respuesta inmune adaptativa que participa de forma relevante en la patogénesis de la esclerosis múltiple. En su lugar, el fármaco facilita la formación de células dendríticas de tipo II, que producen interleucina 10 (IL-10) en lugar de IL-12 e IL-23, y linfocitos T_{H2} (productores de IL-4) en lugar de los T_{H1} y T_{H17}.

La **teriflunomida** es un agente inmunosupresor selectivo, que actúa fundamentalmente como un inhibidor del enzima mitocondrial *dihidroorotato deshidrogenasa* (DHODH), que cataliza un paso clave en la síntesis *de novo* de bases nucleicas pirimidínicas, esencial para la proliferación de los linfocitos B y T activados, implicados en la etiología autoinmune de la esclerosis múltiple. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con la forma remitente-recurrente. Se trata del estereoisómero Z del principal metabolito activo de la leflunomida, utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica.

Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal contra la interleucina 1-beta (IL-1 β), totalmente humano. Ha sido autorizado, como medicamento huérfano, para el tratamiento de los **síndromes periódicos asociados a la criopirina** (CAPS). Se une de forma selectiva y con alta afinidad a la IL-1 β , inactivándola al impedir la unión con su receptor y la correspondiente activación de éste. La IL-1 β es la forma predominante en la que se encuentra la IL-1 en la sangre, a partir de la que es capaz de ejercer, entre otros, potentes efectos proinflamatorios (fundamentalmente asociados a la liberación de histamina por los mastocitos), así como efectos quimiotácticos sobre los granulocitos, efectos pirógenos (asociados a la liberación de prostaglandinas, en especial de PGE1) y elevación de las proteínas de fase aguda (amiloides A y proteína C reactiva). Los síndromes CAPS se caracterizan por una sobreproducción, generalmente de origen genético, de IL-1 β .

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Se trata de una enfermedad rara de carácter crónico, progresiva y mortal, de carácter fibrosante, que se caracteriza por una disminución de la función pulmonar. Está limitada al pulmón y afecta generalmente a adultos mayores de 50 años; es de origen desconocido (idiopático). La fibrosis pulmonar idiopática está integrada en el grupo de las **neumonías intersticiales idiopáticas**, formado por más de 200 enfermedades cuya característica en común es la afectación principal del *intersticio pulmonar*, el tejido que mantiene ligados a los alveolos.

La **pirfenidona** es un agente antifibrótico y antiinflamatorio que ha sido autorizado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática leve a moderada en adultos. Se desconoce su mecanismo concreto de acción sobre la fibrosis pulmonar, aunque reduce la acumulación de células y citocinas proinflamatorias en modelos animales de fibrosis pulmonar, así como la acumulación de matriz extracelular en respuesta a diversos factores de crecimiento.

MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN LA TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO AL NÚCLEO CELULAR

El resultado final de la acción suele ser la inhibición de la expresión genética que debería conducir a la producción de interleucina 2 y otras citocinas. Este es el mecanismo de dos de los pilares de los tratamientos inmunosupresores actuales: los corticoides y los inhibidores de la calcineurina. La acción inmunosupresora de los **corticoides** es muy compleja y está relacionada con sus propiedades hormonales generales: los corticoides se unen a un receptor en el citoplasma y el complejo corticoide-receptor penetra en el núcleo y se acopla al DNA modulando la expresión de diversos genes.

Los **corticoides** tienen aplicación en casi todos los procesos donde se requiere inmunosupresión. Se suele usar **prednisona** por vía oral o **metilprednisolona** por vía IV. El principal inconveniente es el amplio abanico de efectos adversos que ocasiona su uso prolongado.

Los **inhibidores de la calcineurina** tienen un mecanismo de acción mucho más selectivo que los corticoides. Interfieren la cadena de reacciones bioquímicas, altamente dependiente del ión Ca⁺⁺, que llevan a la síntesis de interleucina 2 (IL-2) como respuesta al estímulo del receptor TCR. La **ciclosporina** es muy efectiva y posiblemente es la principal causa del aumento del éxito de los trasplantes. Se une a una proteína citoplasmática llamada *immunofilina* y el complejo así formado inhibe la *calcineurina*, uno de enzimas claves de la cadena de activación de la síntesis de IL-2. A pesar de los efectos secundarios, la ciclosporina se ha ensayado sistemáticamente en todas las patologías donde se sospecha origen inmunitario. Se han obtenido resultados favorables en cirrosis biliar primaria, anemia aplásica primaria y uveítis endógena. Otros procesos como la psoriasis y la artritis reumatoide responden también, pero suele preferirse el metotrexato por razones de experiencia y tolerancia. Ha dado resultados insatisfactorios en diabetes insulino-dependiente, esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn.

Tacrolímús fue introducido pensando en que evitaría el principal inconveniente de la ciclosporina: los efectos secundarios, sobre todo nefrotoxicidad. Pero aunque tiene una estructura química totalmente diferente de la ciclosporina y se une a una inmunofilina distinta, el paso siguiente de inhibición de la calcineurina es idéntico y no parecer haber grandes diferencias entre los dos fármacos. De la experiencia actual se deduce que la eficacia es semejante en términos de supervivencia del paciente y del injerto. Tacrolimus puede ser algo mejor que la ciclosporina en incidencia de rechazo agudo y refractario, y es algo peor en términos de efectos adversos. De hecho, se ha autorizado la indicación de inmunosupresión primaria en receptores de aloinjerto de riñón y rechazo de aloinjerto de riñón resistente a regímenes de inmunosupresión convencionales.

MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN CON LA DIVISIÓN CELULAR

La mayoría de los fármacos de este grupo fueron originariamente antileucémicos, que se utilizan a dosis más bajas. El problema de la inmunosupresión es básicamente el mismo que el de la leucemia; hay que inhibir la proliferación de un tipo de células blancas (en este caso los linfocitos T) afectando lo menos posible a otras células.

Los **agentes alquilantes** se unen al DNA formando complejos que no pueden replicarse. La acción es totalmente inespecífica: son selectivos de linfocitos sólo porque se multiplican con mayor rapidez que otras células del organismo. Se usan poco como inmunosupresores debido a sus efectos adversos. Sólo la **ciclofosfamida** tiene alguna aplicación, rara vez en trasplantes y algo más en procesos autoinmunes como la granulomatosis de Wegener, amiloidosis renal y varios tipos de glomerulonefritis. Los productos más específicos y de mayor éxito aprovechan una característica peculiar de los linfocitos. Para sintetizar DNA y RNA, las células utilizan componentes elementales (nucleótidos) de dos procedencias: bien son sintetizados *de novo* para este fin, o bien reutilizan nucleótidos procedentes del metabolismo de cadenas de ácidos nucleicos en desecho. Todas las células hacen uso de los dos mecanismos, pero los linfocitos son extraordinariamente dependientes de la síntesis *de novo*, de tal forma que puede inhibirse selectivamente su proliferación interfiriendo la biosíntesis de nuevos nucleótidos.

Metotrexato es un antagonista del ácido fólico y, por tanto, se encuadra dentro del grupo de los *antimetabolitos*. Actúa impidiendo la acción del ácido fólico como cofactor enzimático necesario para la síntesis *de novo* de purinas. Tiene muy poca utilización en trasplantes de órganos, pero el grado razonable de eficacia, la amplia experiencia clínica y la relativa tolerabilidad frente a sus efectos adversos, le han convertido en el inmunosupresor preferido – *gold standard* – en patologías de origen autoinmune.

Azatioprina es otro de los pilares de la inmunosupresión. Se trata de un profármaco que se metaboliza a 6-*mercaptopurina*, la cual interfiere la biosíntesis de bases púricas. En realidad, el mecanismo de acción es más complejo, porque al parecer las dos fracciones en que se disocia la azatioprina tienen acción inmunosupresora por causas diferentes. En cualquier caso la falta de especificidad para linfocitos T es su inconveniente principal: la leucopenia es frecuente, especialmente granulocitopenia.

Micofenolato de mofetilo es un profármaco que permite la absorción del *ácido micofenólico*, un viejo antibiótico nunca usado como tal, pero que ha resultado ser un inhibidor muy selectivo de la *inosina monofosfato deshidrogenasa* (IMPDH), el enzima clave de la síntesis *de novo* de las bases púricas. A pesar de la mayor selectividad bioquímica, en la práctica la incidencia de anemia y leucopenia es del mismo orden que la azatioprina y la de reacciones gastrointestinales es mayor. Sin embargo, en términos de eficacia los regímenes con micofenolato parecen tener una incidencia de rechazo agudo menores que los que incorporan azatioprina. Los dos medicamentos se han ensayado en otras patologías. Micofenolato de mofetilo ha sido estudiado extensamente en psoriasis, mientras que azatioprina en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso.

Sirolimús (cuya denominación inicial era el de rapamicina) actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T y B inducida por diversos estímulos, como consecuencia de un bloqueo de la transducción de las señales intracelulares tanto dependientes como independientes del calcio. A pesar del evidente parecido estructural con tacrolimus, sirolimús parece desarrollar un mecanismo de acción algo diferente que el anterior, ya que se une a una proteína citosólica específica (FKBP-12), formando un complejo capaz de inhibir a un enzima de tipo *cinasa* que resulta crítico para el ciclo celular. Este enzima se conoce como mTOR (*molécula diana de la rapamicina en mamíferos*). El efecto inhibitor de la proliferación de linfocitos T y B se traduce en un bloqueo del ciclo celular en fase G₁. Basándose en su diferente mecanismo de acción con los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolímús), sirolimús ha demostrado producir efectos inmunosupresores sinérgicos con la ciclosporina y presenta un perfil de toxicidad diferente de los otros inmunosupresores, en especial en lo referente a la nefrotoxicidad típica de los inhibidores de la calcineurina.

Everolimús presenta unas propiedades farmacológicas muy similares a sirolimús, si bien es más hidrofílico que su antecesor, lo que le confiere una mayor biodisponibilidad oral y una semivida de eliminación más breve que sirolimús. Comporte con este último (y con los inhibidores de la calcineurina) la vía metabólica del citocromo P450, lo que le convierte en diana de potenciales interacciones farmacológicas. También desde el punto de vista toxicológico mantiene

un claro paralelismo con sirolimús, incluyendo la capacidad para producir hiperlipidemia (controlable, eso sí, mediante estatinas) y para incrementar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, el inevitable compañero de viaje en el tratamiento preventivo del rechazo del órgano trasplantado (atendiendo a su efecto inmunosupresor sinérgico). Bien es cierto que esta nefrotoxicidad es reducida con dosis bajas de ciclosporina. Fue autorizado inicialmente en la profilaxis del rechazo en pacientes sometidos a trasplante alogénico de riñón y corazón.

Leflunomida es un profármaco que es activado mediante el citocromo P450 (en concreto por el CYP1A2) dando lugar a un metabolito activo que actúa como inhibidor selectivo del enzima mitocondrial *dihidroorotato deshidrogenasa* (DHODH), el cual cataliza un paso clave en la síntesis "de novo" de bases nucleicas pirimidínicas en los linfocitos B y T, y ejerce una actividad antiproliferativa. En términos comparativos, presenta una eficacia clínica y radiográfica comparable a metotrexato. Se utiliza en **artritis reumatoide y psoriásica**, así como en otras enfermedades autoinmunes y en el trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Posee efectos inmunosupresores, actúa como agente antiproliferativo y desarrolla propiedades antiinflamatorias. La **teriflunomida** se trata del estereoisómero Z del mencionado metabolito activo de la leflunomida y, por tanto, responsable de la inhibición de la *dihidroorotato deshidrogenasa* (DHODH), el cual es esencial para la proliferación de los linfocitos B y T activados implicados en la etiología autoinmune de la esclerosis múltiple.

Lenalidomida y **pomalidomida** son derivados de la talidomida, indicados específicamente en el tratamiento, en combinación con dexametasona, de los pacientes con **mieloma múltiple** que hayan recibido al menos un tratamiento previo (lenalidomida) o dos, incluyendo a la propia lenalidomida y al bortezomib (pomalidomida). Estos fármacos desarrollan su actividad terapéutica a través de la acción combinada y no bien comprendida de sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas e inmunomoduladoras sobre diferentes células. Los efectos biológicos relacionados con la actividad farmacológica de la lenalidomida son la modulación de citocinas (en monocitos), la inducción de la proliferación de linfocitos T, el desarrollo de efectos antiproliferativos directos (incluyendo la inducción de la apoptosis de células tumorales), así como efectos antiangiogénicos. Se trata de una evolución positiva de la talidomida, aunque este referente obliga a mantener una rigurosa campaña de seguridad en mujeres en edad fértil (lo que incluye a las parejas masculinas, ya que estos fármacos se excretan en cantidades significativas con el semen).