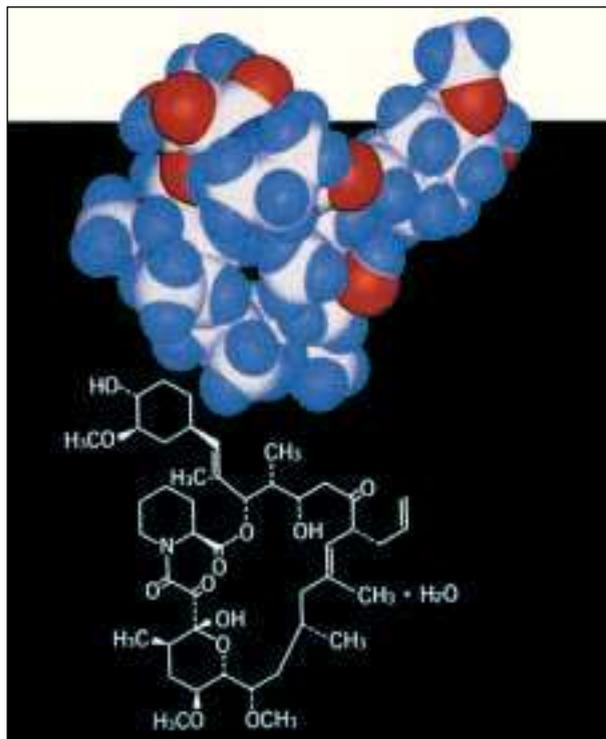


MEDICAMENTOS DE VANGUARDIA

Tacrolimus

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



El rechazo agudo y crónico suele darse en pacientes que han sido sometidos a un trasplante hepático o renal. Reducir la incidencia de dicho rechazo es la función de un inmunosupresor como tacrolimus.

El mecanismo de acción de este fármaco, su farmacocinética, su seguridad preclínica y sus posibles efectos adversos son objeto de revisión en el presente trabajo.

Tacrolimus es un inmunosupresor que se utiliza con éxito para reducir la incidencia del rechazo agudo y crónico en pacientes con trasplante hepático o renal. Se trata de un macrólido lactona consistente en una hemiacetona alfa, beta dicetoamida incorporada en un anillo de 23 elementos.

Mecanismo de acción

Tacrolimus actúa principalmente inhibiendo la activación de las células T. La amplia gama de funciones afectadas indica que actúa

sobre todo en etapas tempranas de la respuesta inmune y sugiere que afecta vías que son críticas para establecer el programa genético que dirige los eventos posteriores en la proliferación y activación de los linfocitos T.

Tacrolimus comparte con la ciclosporina este importante mecanismo de acción que es la inhibición de las células T dependiente de IL-2, actuando en una fase temprana del proceso de activación de los linfocitos T. Tacrolimus también inhibe la activación de las células B, en parte a través de su efecto sobre las células T y también

directamente bloqueando la transcripción del gen TNF-alfa por el anticuerpo anti-Ig. Tacrolimus actúa en la última fase de la activación de las células B e inhibe su proliferación de forma importante incluso si se administra 24 horas después del estímulo activador.

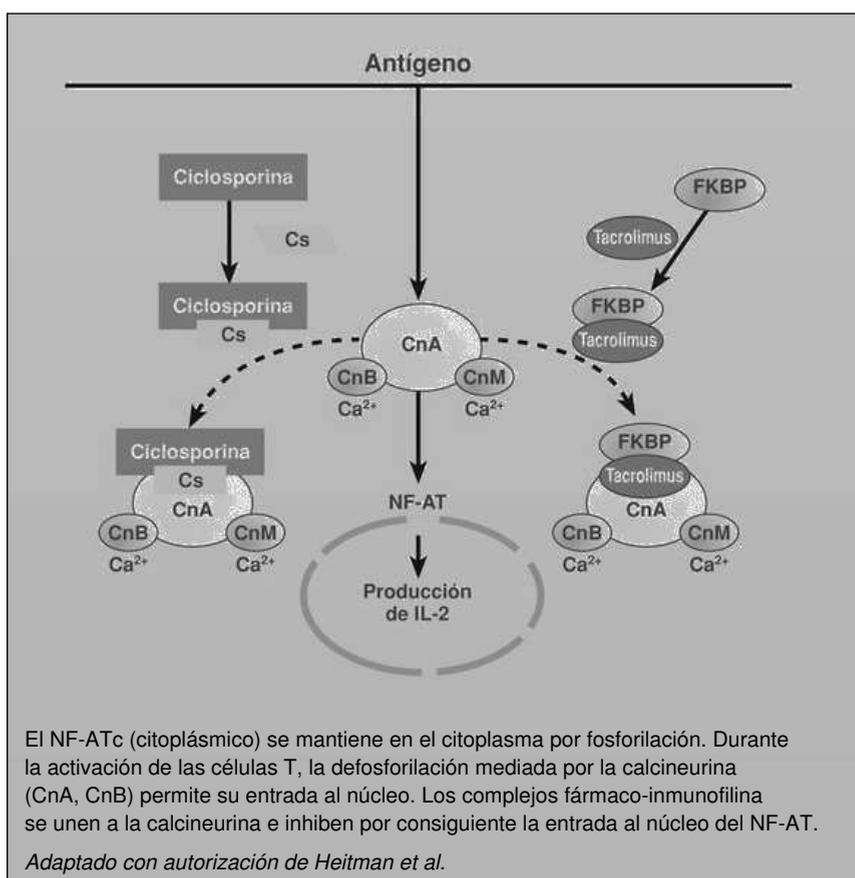
Al igual que la ciclosporina, tacrolimus actúa como profármaco, pues sólo se activa cuando se une a receptores intracelulares endógenos o a proteínas de unión intracelulares conocidas por el nombre de inmunofilinas.

El compuesto activo desde el punto de vista biológico es el com-

plejo fármaco-inmunofilina. La principal proteína de unión a tacrolimus es la FKBP, una rotamasa que en su unión con tacrolimus interfiere con las vías intracelulares dependientes de calcio que intervienen en la transducción de señales, un proceso fundamental en la activación de linfocitos T. El blanco biológico común de los complejos es la calcineurina, una fosfatasa que depende del calcio y calmodulina.

Tacrolimus bloquea los pasos intermedios que relacionan los procesos iniciales asociados a la membrana con la expresión genética. Esta actividad es selectiva para un subgrupo de vías de transducción de señales calciodependientes, predominantes en la cascada mediada por receptores de células T y que llevan a la producción de linfocinas, lo que explicaría su acción preferencial sobre el sistema inmune.

Modelo simplificado del mecanismo de acción inmunosupresor



Tras su administración oral, tacrolimus se absorbe rápidamente en algunos pacientes, alcanzando las concentraciones máximas en plasma en 30 minutos

Farmacocinética

Tacrolimus es una molécula hidrofóbica, por lo que su solubilidad en soluciones acuosas es baja, como también lo es su absorción en el tracto intestinal. Se ha estudiado una fórmula para mejorar su absorción, consistente en una dispersión sólida en hidroxipropil metilcelulosa para ser utilizada en clínica.

Tras su administración oral, tacrolimus se absorbe rápidamente en algunos pacientes, alcanzando las concentraciones máximas en plasma en 30 minutos, mientras que en otros pacientes el compuesto tarda más tiempo en ser absor-

bido. El equilibrio de las concentraciones de tacrolimus tras la administración oral se alcanzó en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes, aunque el intervalo es bastante amplio.

La biodisponibilidad oral media del fármaco fue del 21% aproximadamente en pacientes con trasplante hepático o renal. La bilis no influye en la absorción de tacrolimus, al contrario que en la de la ciclosporina. Esta circunstancia favorece la administración oral en el período postoperatorio inmediato y que los pacientes puedan pasar a la administración oral más rápidamente.

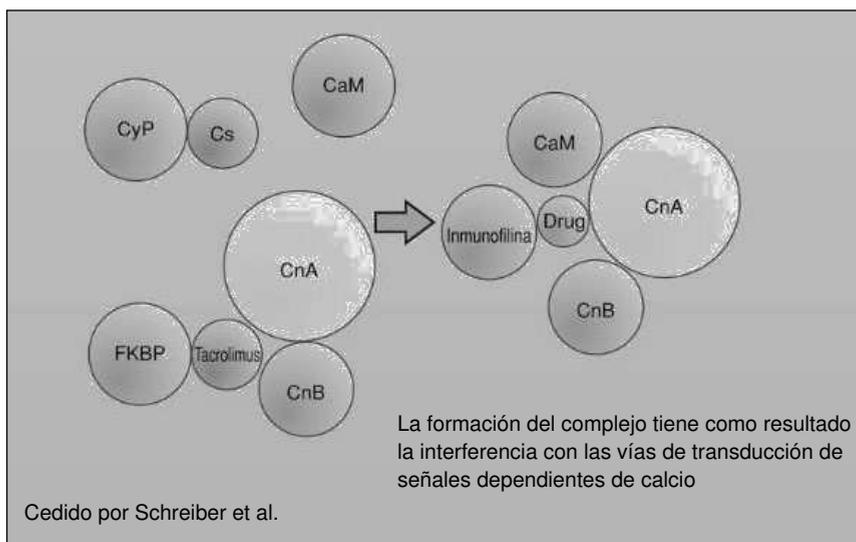
La ingesta de alimentos afecta la absorción de tacrolimus: la velocidad y el grado de absorción se reducen tras una comida con un contenido moderado de grasas. La media de las concentraciones máximas de tacrolimus en sangre en pacientes en ayunas es el doble que la de pacientes que han ingerido alimentos. La C_{max} se alcanza en 1 hora en pacientes en ayunas y en 3 horas en pacientes que han comi-

do. Por todo ello, las cápsulas de tacrolimus deben tomarse con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2-3 horas después de las comidas, para conseguir así la máxima absorción.

Tacrolimus es muy lipofílico y se distribuye ampliamente en los tejidos. En el plasma, se une principalmente a las proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1. La unión de tacrolimus a las proteínas plasmáticas supera el 98%.

Se metaboliza principalmente en el hígado, y la excreción del compuesto no metabolizado en la bilis, orina y heces es inferior a un 1% tras la administración oral. El metabolismo se realiza mediante el sistema enzimático del citocromo P450 3A, y la desmetilación y la hidroxilación constituyen las vías principales. En pacientes receptores de trasplantes hepáticos, los metabolitos metilados y bidesmetilados se encontraron principalmente en la sangre y la orina, mientras que los metabolitos

Dos complejos farmacoinmunofilina se unen con gran afinidad a la calcineurina-calmodulina para formar complejos enteméricos. CyP: ciclofilina; Cs: ciclosporina; CaM: calmodulina; CnA: calcineurina A; CnB: calcineurina B



fracción libre del medicamento, o los aumentos del metabolismo inducidos por el uso de corticosteroides, se consideran responsables de las elevadas tasas de aclaramiento observadas tras el trasplante.

La vida media de tacrolimus es larga y variable: en personas sanas es de 43 horas aproximadamente. En pacientes adultos y pediátricos con trasplante hepático es de 12,4 y 11,7 horas, respectivamente, en comparación con las 15,6 horas observadas en pacientes adultos con trasplante renal. El aumento en las tasas de aclaramiento contribuye a la menor vida media observada en los pacientes con trasplante.

Se han caracterizado hasta el momento 8 metabolitos en modelos in vitro, de los que sólo uno mostró una actividad inmunosupresora significativa.

Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus C14, la mayor parte del fármaco marcado radiactivamente se eliminó a través de las heces. El 2% de la radiactividad aproximadamente se eliminó en la orina. Un 1% del fármaco no metabolizado se detectó en la orina, lo que indica que la bilis es la principal vía de eliminación.

Seguridad preclínica

En numerosos estudios realizados in vivo e in vitro no se han encontrado indicios de potencial mutagénico.

hidroxilados fueron más abundantes en la bilis.

El aclaramiento total del organismo en personas sanas, según las concentraciones en sangre, fue de 2,43 l/hora. En pacientes con trasplante hepático fue de 4,05 l/hora y en pacientes con trasplante renal fue de 6,7 l/hora.

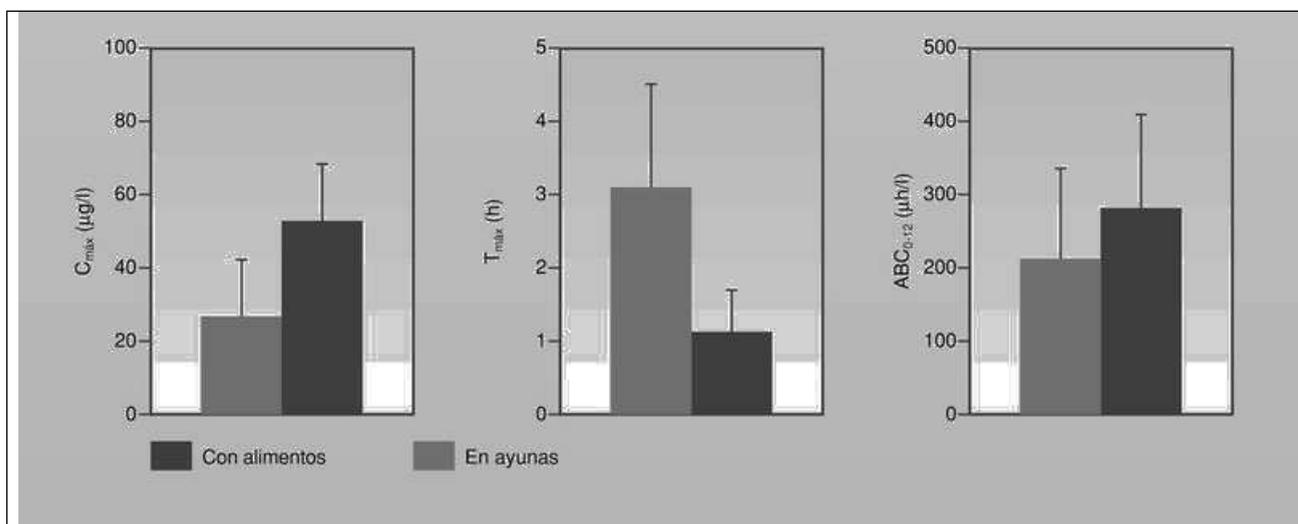
La vida media de eliminación basada en las concentraciones en sangre tuvo una media de 17,6 horas en pacientes sanos, 11,7 horas en pacientes con trasplante hepáti-

co y 15,6 horas en pacientes con trasplante renal.

No es necesario realizar ajustes de dosis, desde el punto de vista farmacológico, en pacientes con disfunción renal, debido al bajo nivel de aclaramiento renal de tacrolimus, pero sí es aconsejable tener precaución debido a los efectos adversos sobre la tasa de filtración glomerular.

Ciertos factores, como los valores bajos de hematocrito y proteínas, que producen un aumento en la

Efecto de los alimentos sobre $C_{máx}$, $T_{máx}$ y ABC_{0-12} de tacrolimus



Tampoco se han observado signos de potencial carcinogénico directo, aunque la experiencia con otros inmunosupresores indica la posibilidad de aparición de tumores como los linfomas y los cánceres de piel, aunque muy raramente.

Efectos adversos

Los efectos adversos asociados con los inmunosupresores convencionales como la ciclosporina son bien conocidos. El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad, que limita la dosis. Otros efectos adversos importantes en los pacientes trasplantados son los siguientes: complicaciones neurológicas, trastornos del metabolismo de la glucosa, trastornos gastrointestinales, hipertensión y susceptibilidad a la proliferación. En estos pacientes son frecuentes el hirsutismo, la hiperplasia de las encías y la ginecomastia, que no son efectos graves pero sí desagradables para el paciente.

Cuando se presentan efectos adversos se reduce la dosis de inmunosupresor y se administra un tratamiento adicional o medidas de apoyo hasta que se reducen dichos efectos. Las medidas incluyen el uso de hemodiálisis en caso de disfunción renal, administración de insulina si aparecen trastornos severos del metabolismo de la glucosa (diabetes mellitus) y tratamientos antihipertensivos.

Los pacientes sometidos a trasplantes hepáticos presentan una amplia gama y una elevada incidencia de efectos adversos que varían de leves a severos y de transitorios a irreversibles.

Ciclosporina y tacrolimus tienen un mecanismo de acción similar, por lo que cabría esperar un perfil similar de efectos secundarios. Los estudios clínicos han demostrado que la naturaleza, incidencia y severidad de los efectos adversos es, efectivamente, similar, pero la incidencia de algunos de estos efectos, como el hirsutismo, la hiperplasia gingival y la ginecomastia, es menor con el tratamiento con tacrolimus. Al comparar ambos medicamentos es importante tener en cuenta la posible influencia de

otros factores como la sepsis, las infecciones y los trastornos renales subyacentes, así como la administración de otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Una parte de las diferencias observada entre los grupos de ciclosporina y tacrolimus, en particular en los pacientes con trasplante hepático, puede explicarse por una tendencia excesiva a registrar todos los efectos adversos asociados con un nuevo medicamento. La ciclosporina se utiliza en clínica desde hace muchos años y existe una amplia experiencia relacionada con los diversos efectos adversos que pueden esperarse y a los métodos adecuados para controlarlos.

La incidencia, tipo y naturaleza de los efectos adversos observados en los pacientes tratados con tacrolimus son similares a los descritos en el tratamiento con ciclosporina

El perfil de efectos adversos es difícil de establecer debido a la presencia de enfermedades subyacentes, generalmente severas, y al uso de otros medicamentos. Los más frecuentes son los siguientes: hipertensión, estreñimiento, diarrea, náuseas, dolor abdominal, función renal anormal, temblor, cefaleas e insomnio.

Al igual que sucede con otros inmunosupresores potentes, las infecciones virales, bacterianas, micóticas o producidas por protozoarios suelen ser frecuentes. El curso de las infecciones preexistentes puede agravarse.

Por lo general, la incidencia, tipo y naturaleza de los efectos adversos observados en los pacientes tratados con tacrolimus son similares a los descritos en el tratamiento con ciclosporina, no observándose efectos que puedan ser atribuibles exclusivamente al uso de tacrolimus. □