

Sirolimus: una nueva alternativa en el tratamiento inmunosupresor

A. NOGUERA, J. MASSÓ, D. SOY, C. CODINA, J. RIBAS

Servicio de Farmacia. Hospital Clinic. Barcelona

Resumen

El sirolimus es un fármaco inmunosupresor con un mecanismo de acción diferente al tacrolimus y la ciclosporina, con una eficacia similar a esta última. En trasplantados renales se ha demostrado su capacidad para disminuir la incidencia de rechazo agudo a los 6 y 12 meses si se combina con ciclosporina y corticoides, aunque no se han observado cambios significativos en la supervivencia del injerto y del paciente. Las reacciones adversas más comunes son la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombocitopenia y leucopenia. Actualmente se está estudiando en el rechazo agudo en otros tipos de trasplante, como terapia de rescate en el rechazo refractario a otros tratamientos, en el rechazo crónico, en enfermedades autoinmunes y como antitumoral.

Palabras clave: Sirolimus. Rapamicina. Inmunosupresión. Trasplante.

Summary

Sirolimus is an immunosuppressive drug with a mechanism of action unlike that of tacrolimus and cyclosporine, and an effectiveness similar to the latter. It has been demonstrated to reduce the incidence of acute rejection in renal transplantation at 6 and 12 months when in combination with cyclosporine and corticoids; however, no significant change has been observed regarding both graft and patient survival. Most commonly encountered adverse events are hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, thrombocytopenia, and leukopenia. It is currently under study for the management of acute rejection in other transplant types, as a rescue therapy for rejection refractory to other treatments, in chronic rejection, for autoimmune diseases, and as an anti-tumour agent.

Key words: Sirolimus. Rapamycin. Immunosuppression. Transplantation.

Recibido: 08-08-2001
Aceptado: 26-09-2001

Correspondencia: Amparo Noguera. Servicio de Farmacia. Hospital Clinic. C/ Villarroya, 170. 08086 Barcelona. e-mail: anoguera@clinic.ub.es

FARMACOLOGÍA

El sirolimus es un antibiótico macrólido formado por un anillo con un grupo lactónico y otro lactámico, producido mediante fermentación por el actinomiceto *Streptomyces hygroscopicus*. Fue aislado hace 25 años de una muestra de terreno recogida en el este de Islandia (Rapa Nui para los nativos), de donde viene su nombre, rapamicina (1). En principio se descubrieron sus propiedades antifúngicas, y más tarde se investigó su actividad inmunosupresora. También presenta actividad antitumoral (2,3).

Es una molécula hidrofóbica de fórmula química $C_{51}H_{79}NO_{13}$ con un peso molecular de 914,2 D (Fig. 1).

MECANISMO DE ACCIÓN

El sirolimus es un fármaco innovador porque posee un mecanismo de acción diferente al resto de inmunosupresores. La tabla I presenta estas diferencias básicas.

La ciclosporina y el tacrolimus inhiben la síntesis de IL-2 y otras citoquinas, dando lugar a un bloqueo temprano de la activación de las células T entre las fases G_0 y G_1 . En cambio, el sirolimus inhibe la proliferación celular mediada por una gran variedad de citoquinas y factores de crecimiento: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-12, factores estimulantes de colonias, factor de crecimiento derivado de plaquetas, insulina, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas. (4-6). Esta detención del crecimiento se produce entre las fases G_1 y S del ciclo celular (7).

La ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus se unen a unos receptores citosólicos denominados inmunofilinas. La inmunofilina a la que se une la ciclosporina se denomina ciclofilina, y la del tacrolimus y sirolimus se llama FKBP-12 (FK Binding Protein tipo 12). La ciclosporina y el tacrolimus en sus respectivos complejos inhiben a la

Tabla I. Diferencias en el mecanismo de acción entre la ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus

Fármaco	Proteína de unión	Efecto en ciclo celular	Efecto sobre las citoquinas	Proteína inhibida
Ciclosporina	ciclofilina	principio fase G ₁	inhibe síntesis citoquinas	calcineurina
Tacrolimus	inmunofilina (FKBP12)	principio fase G ₁	inhibe síntesis citoquinas	calcineurina
Sirolimus	inmunofilina (FKBP12)	final fase G ₁	inhibe proliferación celular mediada por citoquinas	mTOR

calcineurina, proteína que defosforila al NF-AT (Factor de Activación Nuclear de las células T) facilitando la entrada de este factor en el núcleo, el cual activa la transcripción de los genes de las citoquinas. La inhibición de la calcineurina da lugar a la inhibición de la síntesis de las citoquinas.

El sirolimus se une también a la misma inmunofilina, el FKBP-12, a partir de la cual se desencadena una cascada de reacciones (Fig. 2), que da lugar a la detención del ciclo celular (4). Una de las vías de inhibición es a través de una proteína denominada mTOR (*mammalian Target*

of Rapamycin). Esta proteína, descubierta en el año 1991 (8), se ha revelado como un importante centro de regulación de la síntesis de proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular (9,10).

La proteína mTOR, en respuesta a diferentes estímulos como los de citoquinas y otros factores de crecimiento, es capaz de fosforilar la p70^{S6K}. Esta enzima, a su vez, es capaz de fosforilar la S6, la cual es una proteína ribosómica 40S. Se cree que estas modificaciones favorecen el reclutamiento de la subunidad 40S de los ribosomas, resultando en un incremento en la síntesis de proteínas

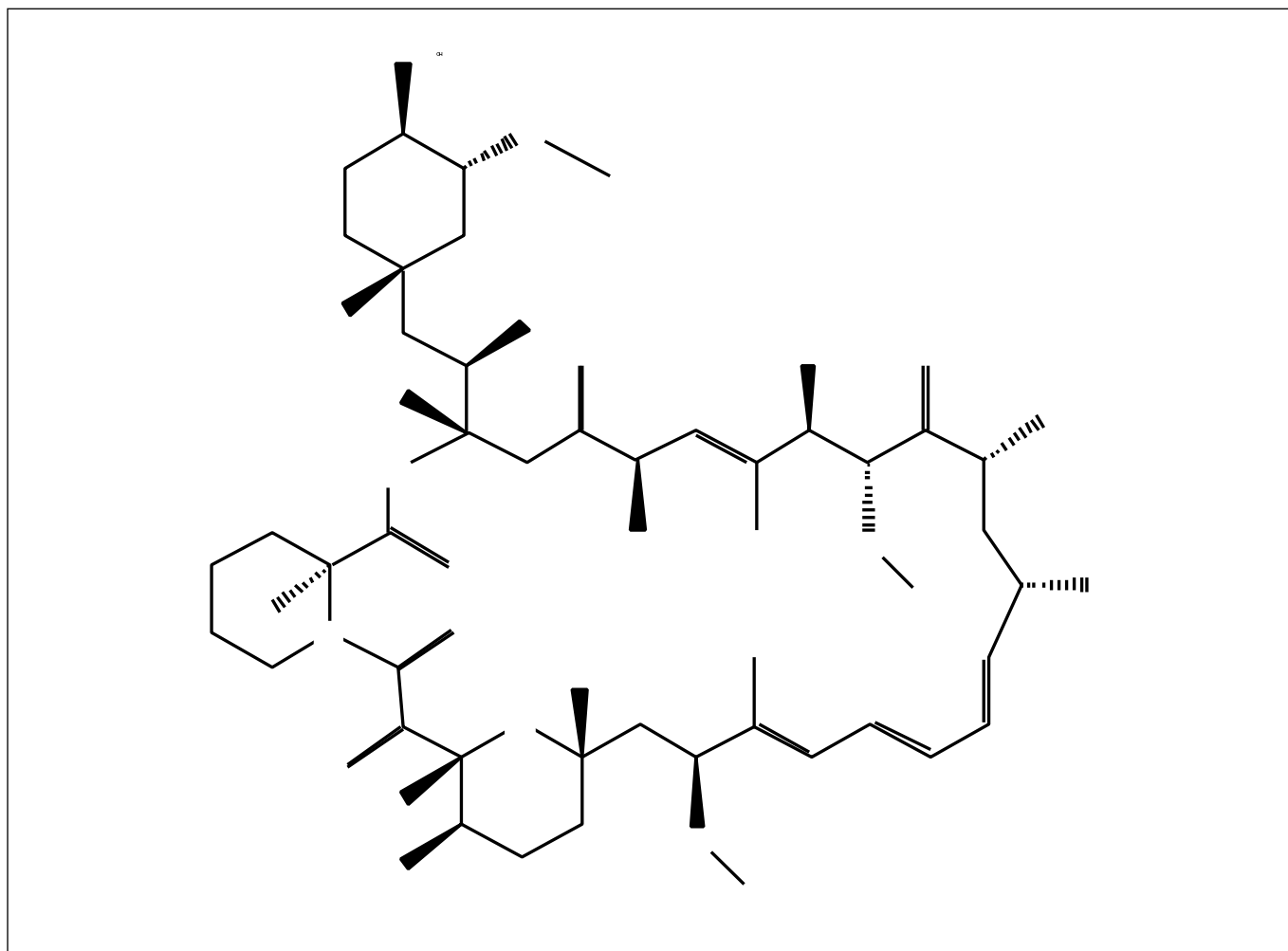


Fig. 1.- Estructura química del sirolimus.

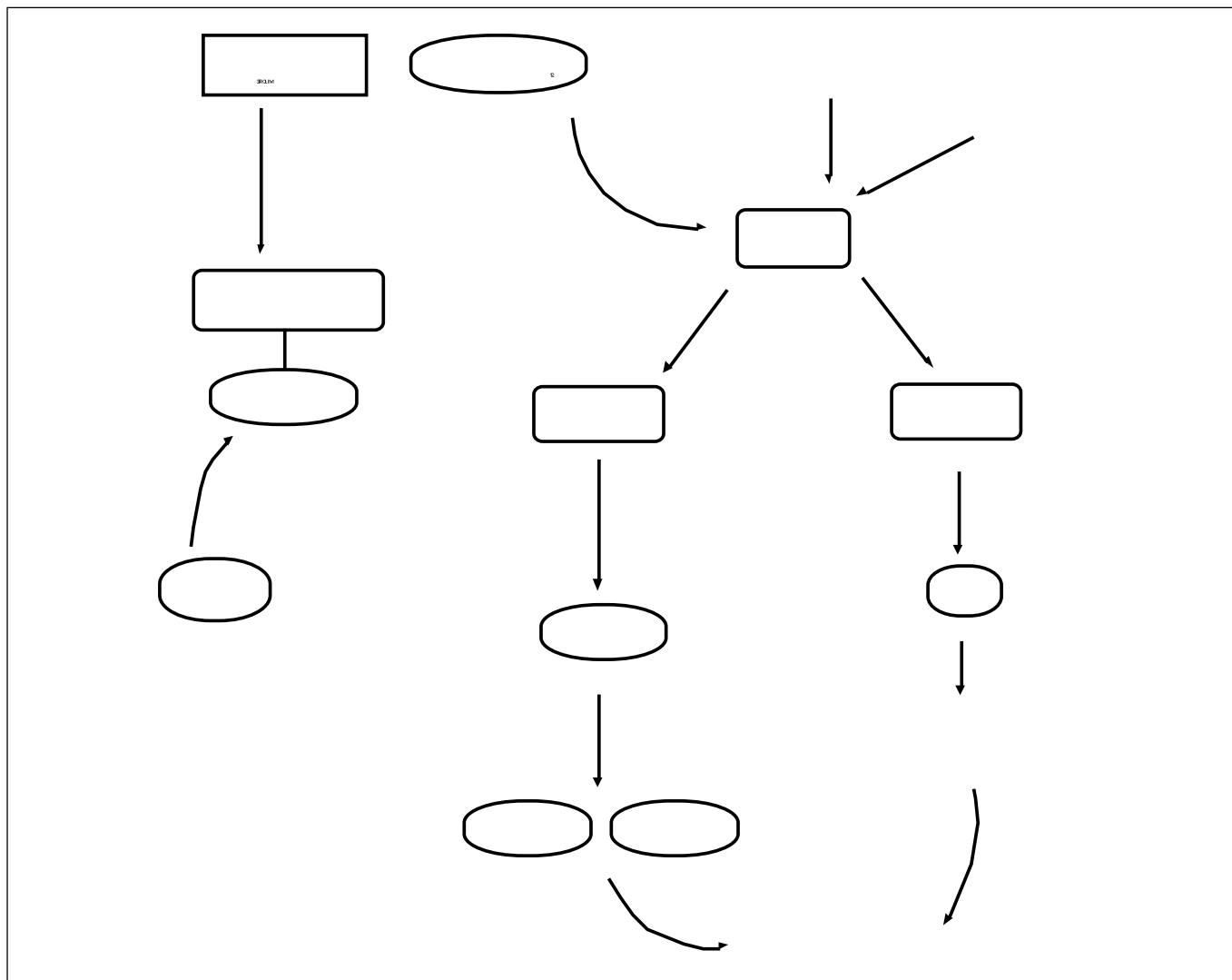


Fig. 2.- Mecanismo de acción del sirolimus.

(9). La proteína mTOR también fosforila la PHAS-I (9), dando lugar a la disociación de PHAS-I de un factor de iniciación (eIF4E), el cual unirá a otro factor de iniciación (eIF4G), formando un complejo indispensable para el posicionamiento y la unión de la subunidad ribosómica 40S al RNA mensajero (11). El sirolimus y su inmunofilina forman un complejo con mTOR que detiene estos procesos.

El sirolimus también actúa inhibiendo la actividad de un complejo de proteínas ciclinas (cdk4/ciclina D y cdk2/ciclina E), esenciales para el paso de la fase G₁ a la fase S. La IL-2 activa la cdk2/ciclina E, provocando la disociación de esta ciclina de una proteína inhibidora, p27^{kip1}. El sirolimus actúa manteniendo la unión del p27^{kip1} a la cdk2/ciclina E (11).

El resultado es una inhibición de la proliferación de los linfocitos T y B entre las fases G₁ y S.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y distribución

El sirolimus se absorbe poco en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad vía oral se estima que es un 15% (12). Una dieta rica en grasa influye en la absorción de sirolimus, prolongando el t_{max} e incrementando el AUC (13). El tiempo que tarda en alcanzar el pico de concentración máxima oscila entre 0,7 y 3 horas (14).

El sirolimus se distribuye ampliamente en los tejidos debido a su alta lipofilia, y su volumen de distribución es alto y variable. En un estudio, la media del volumen de distribución resultó ser de 12,0±4,6 L/Kg (14).

El sirolimus en sangre presenta una alta afinidad a los hematíes (95%), mientras que un 3% está en el plasma un 1% en los linfocitos y un 1% en los granulocitos (12). En

plasma, el sirolimus se une mayoritariamente a las proteínas plasmáticas (92%), presentando una mayor afinidad por la albúmina (97%), y uniéndose también a la α 1-glicoproteína ácida y a las lipoproteínas (13).

Metabolismo y eliminación

El sirolimus es mayoritariamente metabolizado por el citocromo P450 3A4 (15), que se encuentra en el hígado y en el intestino delgado, al igual que la ciclosporina y el tacrolimus. Estos tres fármacos son también sustrato de una glicoproteína P que se encuentra en el intestino delgado (16). El sirolimus experimenta mayoritariamente desmetilación e hidroxilación (16), y los metabolitos formados se excretan en gran parte por la bilis y las heces (17). Sólo el 2,2% del sirolimus y de sus metabolitos son eliminados vía renal (13). Se han identificado hasta siete metabolitos en humanos, que presentan menos del 10% de la actividad inmunosupresora del sirolimus (13).

Su semivida de eliminación es larga, oscilando entre 57 y 62 horas (12). El aclaramiento interindividual del sirolimus es muy variable. Presenta una media de 208 ± 95 (media $\pm$ SD) mL/kg/h (14). Esto puede ser debido a la variabilidad entre individuos que existe en la cantidad de citocromos P450 3A4 en la pared intestinal.

Diferencias interracial

Los pacientes de raza negra parecen presentar una menor absorción y un mayor aclaramiento de sirolimus (14). De todas formas, no se han observado diferencias significativas en la concentración valle de sirolimus entre los diferentes grupos de razas en los ensayos en fase III realizados (13).

Diferencias entre géneros

No se han observado diferencias significativas entre hombres y mujeres (13,14).

Población pediátrica

Existen datos farmacocinéticos limitados en referencia a la población pediátrica. En un estudio con 20 pacientes (13), pareció ser que el aclaramiento era mayor en la población pediátrica que en adultos.

Influencia de la disfunción renal

Debido a la mínima excreción vía renal del sirolimus (2,2% del fármaco y de sus metabolitos), no se cree que

en insuficiencia renal se requiera un ajuste de dosis. No se conocen los efectos de la diálisis sobre la concentración de sirolimus, pero debido a su naturaleza lipofílica y a su alto volumen de distribución, no se cree que se elimine en un porcentaje significativo por diálisis (18).

Influencia de la disfunción hepática

El sirolimus es metabolizado mayoritariamente en el hígado. Estos pacientes presentan un mayor AUC, una semivida más larga, y un aclaramiento inferior de sirolimus (13). El laboratorio recomienda ajustar a un tercio de la dosis habitual (1 mg/m²/día) en el caso de disfunción hepática de leve a moderada, sin modificar la dosis de choque.

MONITORIZACIÓN

No se recomienda su monitorización en la mayoría de los pacientes. Sólo en aquéllos que puedan mostrar una alteración en los parámetros farmacocinéticos: insuficiencia hepática, niños, pacientes de raza negra, y durante su administración concomitante con fármacos que sean metabolizados por la vía del citocromo P450 3A4, o actúen como sustrato de la glucoproteína P. También se recomienda en aquellos pacientes que reciban dosis bajas de ciclosporina.

La monitorización se realiza determinando las concentraciones en sangre total. Este método se justifica por el hecho de que se ha encontrado una alta correlación entre las concentraciones valle de sirolimus y el AUC ($r^2=0,94$) (14). Además, su toxicidad se incrementa cuando estas concentraciones superan los 15 ng/mL (19). Las reacciones adversas dependientes de la concentración son la anemia, trombocitopenia, leucopenia e hipercolesterolemia (19-21) y generalmente responden a una reducción de la dosis. Datos limitados *in vivo* sugieren que las concentraciones valle de sirolimus mantenidas entre 10-15 ng/mL están relacionadas con resultados favorables (22). Una concentración inferior a 6 ng/mL se ha asociado a una mayor incidencia de rechazo agudo (19).

El método más utilizado para determinar el fármaco en sangre ha sido el HPLC (*high performance liquid chromatography*) con detector UV (23). El método más sensible es el HPLC conectado a un espectrómetro de masas. Los laboratorios Abbott han desarrollado un método basado en inmunoensayo que está siendo utilizado en ensayos clínicos, pero hay que tener en cuenta que sobreestima las concentraciones de sirolimus en un 29% (IC 95%, 24-34%) (24).

EFICACIA CLÍNICA

El sirolimus fue aprobado por la FDA en septiembre de 1999 para la prevención del rechazo agudo en tras-

plantados renales con la administración conjunta de ciclosporina y corticoides.

Utilización como inmunosupresor de primera línea

El sirolimus ha dado buenos resultados en dos ensayos multicéntricos de fase III, a largo plazo, aleatorizados y de doble ciego.

En el ensayo del grupo Rapamune US, realizado en EE.UU. (25) se comparaba el sirolimus, a dosis de 2 mg/día y 5 mg/día, con la azatioprina, a dosis de 2-3 mg/kg/día, añadidos ambos a un régimen de ciclosporina y corticoides. En el ensayo del grupo *Rapamune Global* (26) se comparaba el sirolimus a las mismas dosis que el anterior ensayo, pero esta vez con respecto a placebo, añadidos al régimen de ciclosporina y corticoides. Las concentraciones estacionarias de ciclosporina se mantenían similares en todos los grupos, ajustándose a 200-350 ng/ml durante el primer mes, 200-300 mg/ml durante el segundo mes, y 150-250 después. La variable principal (fallo de eficacia, que se consideraba como la suma de pérdidas de injerto, muertes, o las apariciones de un episodio de rechazo agudo confirmado por biopsia a los 6 meses post-trasplante) era significativamente más baja en los dos grupos tratados con sirolimus, en ambos ensayos. La incidencia de rechazo agudo también era más baja en los pacientes tratados con sirolimus, a los 6 y 12 meses. En el ensayo del grupo *Rapamune Global* la diferencia también es significativa a los 2 años (27). No hubo diferencias con respecto a la supervivencia del injerto y del paciente entre los tres grupos a los 6 y 12 meses en ambos ensayos.

En la estratificación de datos por razas en ambos ensayos, en los pacientes de raza negra no se encontraron mejoras significativas en los grupos tratados con sirolimus a los 6 y 12 meses, aunque en los pacientes tratados con 5 mg de sirolimus se observó un ligero beneficio. De todas formas, en un último ensayo en que se comparaban estos mismos regímenes manteniendo $c_{\min}$ de $5,0 \pm 3,2$ ng/ml de sirolimus, se observó una mejora significativa en el grupo tratado con sirolimus a los 2 años, no sólo en la incidencia de rechazo agudo, sino también en la supervivencia del injerto (28).

Terapia de rescate para el rechazo agudo refractario a otros tratamientos

Entre los pacientes que experimentan episodios de rechazo agudo durante los primeros 90 días post-trasplante, una pequeña fracción no responde a la terapia con dosis altas de corticoides y a la terapia antilinfocitaria, ya sea tratamiento con anticuerpos policlonales y/o monoclonales.

En un estudio con 12 pacientes se utilizaron unas dosis de carga de 21 mg/m² seguido de 7 mg/m²/día ajustando a concentraciones valle de 15-20 ng/ml durante 3 meses y 10-15 ng/ml más adelante, manteniendo la ciclosporina. El seguimiento fue de 6 meses y se obtuvo éxito con 9 pacientes (22).

En un estudio (29) con 24 pacientes trasplantados renales que presentaron rechazo refractario al tratamiento con terapia antilinfocitaria se les administró 7 mg/m² de sirolimus durante 5 días seguido de 5 mg/m²/día durante un periodo de 6 a 12 meses, manteniendo las dosis de ciclosporina y corticoides. El rechazo se revirtió en un 96% de los pacientes tras 6-12 meses de empezar el tratamiento con sirolimus. Se alcanzó una supervivencia al cabo de un año de 88 y un 83% para el paciente y el injerto, respectivamente.

Suspensión del tratamiento con corticoides en la terapia de mantenimiento

La terapia concomitante de sirolimus y ciclosporina puede permitir la retirada de corticoides en terapia de bajo riesgo (ej: primer trasplante, no HLA compatible, donante vivo).

En un estudio se retiraron los corticoides a un grupo de 124 pacientes trasplantados renales tratados con ciclosporina y sirolimus (no mencionan dosis). En un 76,6% de los pacientes no se produjo ningún episodio de rechazo agudo después de un seguimiento de 25 meses (30).

Suspensión del tratamiento con ciclosporina en la terapia de mantenimiento

La mayor limitación de la terapia con los inhibidores de la calcineurina es la nefrotoxicidad. Datos recientes indican que la función renal a los 6 meses es un factor predictor del rechazo crónico y de la supervivencia del injerto a largo plazo (31). La ciclosporina comienza a ser nefrotóxica a concentraciones valle superiores a 250 ng/ml (32), pero la nefrotoxicidad que produce suele mejorar después de una reducción de la dosis. El objetivo de añadir un fármaco que realice una acción sinérgica con la ciclosporina es reducir la dosis de ciclosporina o incluso llegar a suspenderla, manteniendo una baja incidencia de rechazo agudo.

Un ensayo en fase II abierto (20), realizado con 83 pacientes que recibieron un riñón trasplantado de donante cadáver, demostró que el sirolimus y la ciclosporina son igual de eficaces en la prevención del rechazo agudo administrados conjuntamente con azatioprina y corticoides, y además no presentan diferencias significativas en la supervivencia tanto del injerto como del paciente.

Otro ensayo abierto realizado con 78 pacientes receptores de un riñón de un donante cadáver comparaba tam-

bién el sirolimus y la ciclosporina combinados ambos con micofenolato de mofetilo 2 g/día y prednisona (33), y tampoco había diferencias en la incidencia de rechazo agudo y en la supervivencia tanto del injerto como del paciente.

En un estudio (34) seis pacientes fueron tratados con anticuerpos monoclonales (daclizumab o basiliximab), sirolimus y corticoides en periodos iniciales post-trasplante, y comenzaron la terapia con ciclosporina en cuanto se normalizaron los niveles séricos de creatinina. Ninguno de ellos presentó rechazo agudo. Esta combinación también resulta esperanzadora para aplazar el tratamiento con ciclosporina en pacientes con alto riesgo de empeoramiento de su función renal.

Diversos estudios pilotos en los que se ha utilizado sirolimus con tacrolimus a dosis bajas han resultado prometedores (35,36). El futuro se sitúa en la utilización del sirolimus y el tacrolimus combinados entre ellos o con micofenolato de mofetilo y anticuerpos monoclonales.

Utilidad en rechazo crónico

En el rechazo crónico se produce un daño en los vasos que da lugar a la liberación de citoquinas, produciendo un aumento del número de células musculares lisas. Estas células migran a la matriz de la cara interna de los vasos, generando un engrosamiento de los mismos. El sirolimus ha demostrado inhibir la proliferación de células musculares lisas, células endoteliales y fibroblastos. En un estudio *in vitro* disminuyó notablemente la proliferación dependiente de factores de crecimiento en células tumorales no linfoides y células musculares lisas (37,38). Este efecto ha generado interés por la prevención del espesamiento de los vasos arteriolares asociado al rechazo crónico (39).

En un estudio piloto de 16 pacientes trasplantados hepáticos, en 8 de ellos se resolvió el rechazo crónico (40), manteniendo niveles de sirolimus entre 12-20 ng/ml durante un periodo de tratamiento entre 15 y 666 días, junto con corticoides, con o sin tacrolimus.

Transplante hepático

Sirolimus se ha estudiado mayoritariamente en trasplante renal, y existen estudios muy limitados en otros tipos de trasplante. En el caso del trasplante hepático este fármaco ha resultado atractivo, debido a su capacidad para inhibir *in vitro* la proliferación de algunos tumores (3,2).

En un estudio piloto realizado con 15 pacientes (41), la combinación de sirolimus y ciclosporina ofrecía resultados prometedores, y en otro estudio realizado con 32 pacientes (36), de los cuales 25 eran trasplantados hepáticos, se les administró la combinación de sirolimus, tacro-

limus y prednisona. Veintitrés pacientes continuaban vivos y con el injerto funcionando al final del estudio.

En otro estudio (35), 42 pacientes recibieron tacrolimus y sirolimus a concentraciones valle de 7 y 5 ng/ml respectivamente junto con prednisona, la cual se suspendió a los 3 meses. La supervivencia tanto del injerto como del paciente fueron del 90 y 92,9%, respectivamente.

Trasplante cardiaco

En el trasplante cardiaco es muy habitual que se produzca un engrosamiento arterial en el rechazo crónico, manifestándose como una aceleración de aterosclerosis. Debido al efecto antiproliferativo que ejerce el sirolimus sobre las células musculares lisas, constituye una terapia de interés en trasplantados cardiacos.

Otro problema común de los trasplantados cardiacos y de pulmón es que muchos desarrollan disfunción renal aguda o crónica. En un estudio con 56 pacientes en donde la indicación más común fue la insuficiencia renal, en 35 de los casos se estabilizaron y mejoró su función renal con la terapia (42).

Enfermedades autoinmunes

Debido a su capacidad de inhibir a través de las citoquinas la proliferación de linfocitos B y T, se está estudiando su efectividad en varias enfermedades autoinmunes (43-45): *lupus* eritematoso sistémico, diabetes *mellitus* insulino-dependiente, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis y uveoretinitis. El sirolimus ha ofrecido resultados esperanzadores en modelos animales.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Sirolimus está aprobado por la FDA para la prevención del rechazo agudo de trasplante renal, administrándolo conjuntamente con ciclosporina y corticoides. Debido a la interacción que existe entre la ciclosporina y el sirolimus, ambos deben administrarse por lo menos con 4 horas de separación. La comida puede afectar a la absorción del sirolimus aumentando el t_{max} y el AUC. Se debe tomar siempre solo o con comidas, para minimizar la variabilidad de absorción.

La solución oral de sirolimus tiene que mezclarse con zumo de naranja o agua, en un vaso de plástico (13) o vidrio, y agitar durante un minuto, después consumir. No se pueden usar otros líquidos para mezclar. El zumo de pomelo puede inhibir las enzimas del citocromo P450 de la pared intestinal e incrementar la variabilidad de la absorción de sirolimus.

Se recomienda una dosis de carga que sea 3 veces la dosis de mantenimiento, y administrar tan pronto como

sea posible después de un trasplante de novo. El régimen recomendado es de una dosis de carga de 6 mg seguido de 2 mg/día como dosis de mantenimiento.

En los ensayos clínicos en fase III, se ha utilizado también una dosis de carga de 15 mg seguido de 5 mg/día, pero estos pacientes han experimentado más reacciones adversas relacionadas con el fármaco sin una mejora de la eficacia. El uso de estas dosis se recomienda emplearlas en pacientes de raza negra, los cuales presentan una menor absorción y un mayor porcentaje de rechazo agudo con la dosis de 2 mg.

No es necesario un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. En caso de insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis de mantenimiento se debe reducir a un tercio. No es necesario reducir la dosis de carga.

No se conoce su seguridad y eficacia en niños menores de 13 años. En niños de 14 años o más, y que pesen menos de 40 kg se recomienda una dosis de carga de 5 mg/m² y mantener con una dosis de 1 mg/m²/día.

El sirolimus está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco y a antibióticos macrólidos.

El sirolimus se le ha asignado una categoría C de riesgo para su administración a mujeres embarazadas. Las mujeres en edad de tener hijos deben usar anticonceptivos durante el tratamiento hasta 3 meses después de suspender el fármaco. No se conoce si el sirolimus es secretado por la leche materna, por tanto, no se recomienda su administración en pacientes durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Debido al diferente mecanismo de acción del sirolimus con respecto al resto de los inmunosupresores, también presenta un perfil de reacciones adversas diferente. Esto permite una mayor posibilidad de combinación del tratamiento inmunosupresor.

Las reacciones adversas más frecuentes son la hipertrigliceridemia (51%), hipercolesterolemia (44%), trombocitopenia (10-18%) y leucopenia (6-12%) (20,25,26). También se han encontrado unos valores de creatinina más altos y porcentajes de filtración glomerular más bajos en los pacientes que recibían la combinación ciclosporina-sirolimus con respecto a los que recibían la ciclosporina combinada con azatioprina o placebo en los ensayos en fase III (25,26).

El aumento de nefrotoxicidad en la combinación de sirolimus y ciclosporina no se sabe si es por un efecto nefrotóxico directo del sirolimus o por la interacción entre ambos fármacos, que da lugar a una mayor exposición a la ciclosporina. Pero a pesar de mantener las mismas concentraciones valle de ciclosporina en todos los grupos en el ensayo del grupo de Rapamune US, se observaron valores de área bajo la curva de ciclosporina superiores en algunos pacientes de los grupos tratados con ambos fármacos (datos no publicados). También se sospecha un aumento de las con-

centraciones de ciclosporina en el tejido renal en pacientes tratados con sirolimus, que hasta ahora sólo se ha constatado en modelos animales (46).

El efecto adverso más problemático es la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Su mecanismo se desconoce. La hipercolesterolemia se correlaciona bien con la dosis, aunque la severidad de la hipertrigliceridemia es generalmente mayor (47). El problema es que la ciclosporina y el tacrolimus ya pueden causar por sí mismos hiperlipemia en un 20-40% de los pacientes (48,49), dando lugar a un empeoramiento, así como la hipertrigliceridemia que provocan los corticoides (50).

La hipertrigliceridemia está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se ha observado que la hiperlipemia aumenta la incidencia de rechazo agudo, empeora la función del injerto e incrementa el engrosamiento vascular (51).

La hiperlipemia se puede controlar con dieta e hipolipemiantes, como el ácido fibrótico y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Parece ser que los pacientes responden mejor a los fibratos que a las estatinas (20,48), pero se necesitan más estudios. Las estatinas y el sirolimus interaccionan a nivel del metabolismo, resultando en un incremento de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, con un posible aumento del riesgo de rhabdmiolisis que producen éstos. La suspensión temporal o la disminución de la dosis de sirolimus a causa de la hiperlipemia puede ser necesaria en algunos casos, sobre todo en pacientes diabéticos. De todas formas, el porcentaje de pacientes que suele requerir suspensión del tratamiento es muy bajo. En un estudio, después de una reducción de la dosis, todos los pacientes pudieron ser mantenidos con sirolimus sin recurrencia de la hipertrigliceridemia (48).

La leucopenia y la trombocitopenia presentan una incidencia de un 6-18% (25,26). Esta citopenia se puede resolver espontáneamente (21). Es un efecto adverso concentración dependiente (21).

También puede haber un mayor riesgo de infección por virus herpes *simplex*, pero a dosis de 5 mg/día (25). Otras reacciones adversas son hipertensión, artralgia, urticaria, jaqueca, linfocite, acné y diarrea.

Concentraciones valle de sirolimus superiores a 15 mg/ml parecen estar asociadas a un mayor incremento de citopenia e hiperlipemia, mientras que concentraciones inferiores a 6 mg/ml se asocian a un aumento de la incidencia de rechazo agudo (19).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La ciclosporina interfiere en el metabolismo del sirolimus a nivel del citocromo P450 3A4 del tracto gastrointestinal. Se recomienda administrar estos dos fármacos con 4 horas de separación, ya que su administración concomitante da lugar a incrementos de la concentración valle de sirolimus, de su AUC, c_{max} y t_{max} en comparación

con la administración de cada fármaco con 4 horas de separación (52). Con respecto a la ciclosporina se ha observado un aumento de su AUC (25), posible causa del aumento de la nefrotoxicidad observado si se administran los dos fármacos de manera conjunta.

La ciclosporina y el sirolimus actúan sinérgicamente, probablemente debido a que ambos intervienen en dos procesos secuenciales del ciclo celular.

El tacrolimus y el sirolimus compiten por el mismo sitio de unión a la misma proteína, FKBP-12, debido a que poseen estructuras similares. Se ha observado que *in vitro* actúan como antagonistas (53,54), pero en estudios en ratas (*in vivo*) actúan sinérgicamente (55). En otros estudios parece que no presentan interacciones farmacocinéticas, ya que no hay diferencias en el AUC de ambos fármacos si se administran conjuntamente con respecto a su administración con 4 horas de separación (35).

Como se ha dicho antes, el sirolimus es metabolizado vía citocromo P450 3A4 y la glicoproteína P. Todos los fármacos que sean sustratos de estas vías, o que actúen como inhibidores o inductores enzimáticos de ellas, afectarán a las concentraciones séricas de sirolimus. Así, dado que la ciclosporina también se metaboliza por la vía del citocromo P450, todos los fármacos que alteren sus concentraciones también podrían alterar las de sirolimus. Así consideramos los inhibidores enzimáticos:

- Antagonistas del calcio: nicardipino, verapamilo.
- Antifúngicos azólicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol.
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, eritromicina.
- Agentes procinéticos: cisaprida, metoclopramida.
- Otros fármacos: bromocriptina, cimetidina, danazol, antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir, etc.).

Los inductores enzimáticos pueden disminuir las concentraciones séricas de sirolimus:

- Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Antibióticos: rifampicina, rifabutina.

Los fármacos en los que se ha documentado (13) que existe interacción específica son:

—Diltiazem: su administración concomitante con sirolimus dio lugar a un incremento significativo del AUC, $c_{\max}$ y $t_{\max}$ del sirolimus, mientras que no afectó a la farmacocinética del diltiazem.

—Ketoconazol: la administración de ketoconazol dio lugar a un incremento del $c_{\max}$ y del AUC del sirolimus en 4 y 10 veces respectivamente, mientras que su $t_{\max}$ aumentó en un 38%.

—Rifampicina: la administración de rifampicina aumentó el aclaramiento del sirolimus de 6 a 8 veces según un estudio, que representó una disminución del AUC y del $c_{\max}$ en un 82 y un 71%, respectivamente.

No se han encontrado interacciones significativas en los estudios realizados (13) con los siguientes fármacos:

aciclovir, digoxina, gliburida, nifedipina, norgestrel, nifedipina, norgestrel, estradiol, prednisona y trimetoprim/sulfametoxazol.

Corticoides, ganciclovir, nifedipina, gemfibrozilo e inhibidores de hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa (estatinas) se han utilizado en ensayos clínicos con sirolimus sin incremento en las reacciones adversas (13). Los inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa, también se metabolizan vía citocromo P450 3A4, lo que podría resultar en un incremento de las concentraciones de éstos. Se recomienda vigilar de cerca a estos pacientes ante el posible inicio de miopatías o rabdomiolisis. La administración concomitante de ciclosporina con estatinas ha dado lugar en algunos casos a una rabdomiolisis reversible.

La vitamina D y el sirolimus pueden actuar sinérgicamente, pero a las concentraciones que la vitamina D necesita para realizar un efecto inmunomodulador se produce una alta resorción del hueso. Actualmente se están desarrollando análogos con menos efecto sobre el metabolismo del calcio y que mantienen el efecto modulador sobre el sistema inmune (56).

El propofol puede facilitar el efecto hipertriglicéridémico originado por el sirolimus.

OTROS FÁRMACOS

Debido a la baja biodisponibilidad del sirolimus, se ha desarrollado el SDZ-RAD, cuya fórmula es el 40-0-(2-hidroxietil)-rapamicina (57). Ese fármaco presenta una mayor absorción vía oral en ratas (58), un actividad inmunosupresora *in vitro* comparable a la del sirolimus (57) y un perfil de reacciones adversas similar (59).

SUMARIO

El sirolimus es un fármaco que posee un mecanismo de acción y un perfil de reacciones adversas diferente a la ciclosporina y el tacrolimus, dos fármacos utilizados como tratamiento base inmunosupresor, y a la vez posee una eficacia equiparable. Ello presenta al sirolimus como una nueva alternativa terapéutica a la inmunosupresión en el trasplante. El clínico podrá elegir el tratamiento teniendo en cuenta las características del paciente. Hasta ahora solamente ha sido aprobado en el trasplante renal utilizando concomitantemente ciclosporina y corticoides, en el que ha demostrado disminuir la incidencia de rechazo agudo a los 6, 12 meses, y 2 años. La supervivencia del injerto y del paciente ha aumentado, pero no significativamente.

Se están realizando nuevos estudios para ampliar su uso, dado que es una nueva posibilidad terapéutica para otro tipo de trasplantes, así como para el rechazo agudo refractario a otros tratamientos, el rechazo crónico y las enfermedades autoinmunes.

Bibliografía

- Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new anti-fungal antibiotic II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28: 727-31.
- Muthukkumar S, Ramesh TM, Bondada S. Rapamycin, a potent immunosuppressive drug, causes programmed cell death in B lymphoma cells. *Transplantation* 1995; 60: 264-70.
- Shi Y, Frankel A, Radnasy LG, Penn LZ, Miller RG, Mills GB. Rapamycin enhances apoptosis and increases sensitivity to cisplatin *in vitro*. *Cancer Res* 1995; 55: 1982-8.
- Sehgal SN, Camardo JS, Scarola JA, Maida BT. Rapamycin (sirolimus, rapamune). *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 482-7.
- Wood MA, Bierer BE. Rapamycin: biological and therapeutic effects, binding by immunophilins and molecular targets of action. *Persp in Drug Disc Des* 1994; 2: 163-84.
- Bertagnolli MM, Yang L, Herrmann SH, Kirkman RL. Evidence that rapamycin inhibits interleukin-12-induced proliferation of activated T lymphocytes. *Transplantation* 1994; 58: 1091-6.
- Aagaard-Tillery KM, Jelinek DF. Inhibition of human B lymphocyte cell cycle progression and differentiation by rapamycin. *Cell Immunol* 1994; 156: 493-507.
- Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991; 253: 905-9.
- Abraham RT. Mammalian target of rapamycin: immunosuppressive drugs uncover a novel pathway of cytokine receptor signaling. *Curr Opin in Immunol* 1998; 10: 330-6.
- Dennis PB, Fumagalli S, Thomas G. Target of rapamycin (TOR): balancing the opposing forces of protein synthesis and degradation. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 49-54.
- Lawrence JC Jr, Abraham RT. PHAS/4E-BPs as regulators of mRNA translation and cell proliferation. *TIBS* 1997; 22: 345-9.
- Yatscoff RW. Pharmacokinetics of rapamycin. *Transplant Proc* 1996; 28: 970-3.
- Información del laboratorio.
- Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 405-15.
- Slatter M, Guengerich FP, Yun CH, Christians U, Sewing KF. Cytochrome P450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and rapamycin in man and rats. *Drug Metab Dispos* 1992; 20: 753-61.
- Gallant-Haidner HL, Trepanier DJ, Freitag DG, Yatscoff RW. Pharmacokinetics and metabolism of sirolimus. *Ther Drug Monitor* 2000; 22: 31-5.
- Trepanier DJ, Gallant H, Legatt DF, Yatscoff RW. Rapamycin: distribution, pharmacokinetics and therapeutic range investigations: an update. *Clin Biochem* 1998; 3: 345-51.
- Ingle GR, Sievers TM, Holt CD. Sirolimus: continuing the evolution of transplant immunosuppression. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1044-55.
- Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Toxicity and efficacy of sirolimus: relationship to whole-blood concentrations. *Clin Ther* 2000; 22: B93-B100.
- Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
- Hong JC, Kahan BD. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation* 2000; 69: 2085-90.
- Kahan BD. Rapamycin: personal algorithms for use based on 250 treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 2185-8.
- Napoli KL, Kahan BD. Routine clinical monitoring of sirolimus (rapamycin) whole-blood concentrations by HPLC with ultraviolet detection. *Clin Chem* 1996; 42: 1943-8.
- Jones K, Johnston A, Holt DW. Proficiency-testing issues relating to sirolimus. *Clin Ther* 2000; 22: B122-32.
- Kahan BD for The Rapamune US Study Group. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 194-202.
- McDonald AS for the Rapamune Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001; 71: 271-80.
- Ponticelli C, on behalf of the Global Multicenter Study of Sirolimus. Sirolimus is effective for prevention of acute rejection in primary mismatched renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1031-2.
- Podder H, Podbielski J, Hussein I, Katz SM, Van Buren CT, Kahan BD. Impact of sirolimus on renal transplant outcomes in african americans. *Transplant Proc* 2001; 33: 1226.
- Hong JC, Kahan BD. Sirolimus rescue therapy for refractory rejection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1033.
- Mahalati K, Kahan BD. Sirolimus permits steroid withdrawal from a cyclosporine regimen. *Transplant Proc* 2001; 33: 1270.
- Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, Goldfarb DA, Papajcik D, Mastrorioni B, et al. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine treated recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1235-41.
- Dunn J, Grevel J, Napoli K, Lewis RM, Van Buren CT, Kahan BD. The impact of steady-state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome. *Transplantation* 1990; 49: 30-4.
- Kries H, Cisterne JM, Land W, Wrammer L, Squifflet JP, Abramowicz D, et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69: 1252-60.
- Hong JC, Kahan BD. Use of anti-cd25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation* 1999; 68: 701-4.
- Peltekan K, McAlister VC, Colohan S, Gao Z, Salazar AB, Bitter-Suermann H, et al. De novo use of low-dose tacrolimus and sirolimus in liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1341.
- McAlister VC, Gao Z, Peltekian K, Domingues J, Mahalati K, McDonald AS. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression. *Lancet* 2000; 335: 376-7.
- Cao W, Mohacsi P, Shorthouse R, Pratt R, Morris RE. Effect of rapamycin on growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis. *Transplantation* 1995; 59: 390-5.
- Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial cell replacement. *Transplantation* 1995; 59: 655-61.
- Kahan BD. The role of rapamycin in chronic rejection prophylaxis: a theoretical consideration. *Graft* 1998; 1: 93-6.
- Nishida S, Pinna A, Verزارo R, Levi D, Kato T, Khan F, et al. Sirolimus (Rapamycin)-based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 1495.
- Watson CJE, Friend PJ, Jamieson NV, Frick TW, Alexander G, Gimson AE, et al. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 505-9.
- Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos ATC, Whitford H, Williams TJ, et al. Rescue therapy: a role for sirolimus in lung and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 1084-5.
- Carlson RP, Baeder WL, Caccese RG, Warner LM, Sehgal SN. Effects of orally administered rapamycin in animal models of arthritis and other autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 1993; 685: 86-113.
- Warner LM, Adams LM, Sehgal SN. Rapamycin prolongs survival and arrests pathophysiologic changes in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 289-97.
- Baeder WL, Sredy J, Sehgal SN, Chang JY, Adams LM. Rapamycin prevents the onset of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in NOD mice. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 174-8.
- Podder H, Stepkowski SM, Napoli K, Kahan BD. Pharmacokinetic interactions between sirolimus and cyclosporine exacerbate renal dysfunction. *Transplant Proc* 2001; 33: 1086.
- Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a Phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996; 49: 209-16.

48. Brattström C, Wilczek HE, Tydén G, Böttiger Y, Säwe J, Groth CG. Hypertriglyceridemia in renal transplant recipients treated with sirolimus. *Transplant Proc* 1998; 30: 3950-1.
49. Fellstrom B. Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation* 2000; 70: SS51-7.
50. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Goldstein RA, Van Buren CT, et al. Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 37.
51. Dimény E, Tufveson G, Lithell H, Larsson E, Siegbahn A, Fellström B. The influence of pretransplant lipoprotein abnormalities on the early results of renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 572-9.
52. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Napoli KL, Kahan BD. The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 48-53.
53. Hatfield SM, Mynderse JS, Roehm NW. Rapamycin and FK506 differentially inhibit mast cell cytokine production and cytokine-induced proliferation and act as reciprocal antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 970-6.
54. Dumont FJ, Melino MR, Staruch MJ, Koprak SL, Fischer PA, Sigal NH. The immunosuppressive macrolides FK506 and rapamycin act as reciprocal antagonists in murine T cells. *J Immunol* 1990; 144: 1418-24.
55. Vu MD, Qi S, Xu D, Wu J, Fitzsimmons WE, Sehgal SN, et al. Tacrolimus (FK506) and sirolimus (rapamycin) in combination are not antagonistic but produce extended graft survival in cardiac transplantation in the rat. *Transplantation* 1997; 64: 1853-6.
56. Branisteanu DD, Mathieu C, Bouillon R. Synergism between sirolimus and 1,25-dihydroxyvitamin D3 *in vitro* and *in vivo*. *J Neuroimmun* 1997; 79: 138-47.
57. Sedrani R, Cottens S, Kallen J, Schuler W. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. *Transplant Proc* 1998; 30: 2192-4.
58. Growe A, Bruehlisauer A, Duerr L, Guntz P, Lemaire M. Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 627-32.
59. Kahan BD, Wilkie M, Appel Dingemanse S, Carter C, Lin T, Dou L, et al. Safety and tolerability of the immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: S76. Abstract.