

GUIA D'ÚS DE CICLOSPORINA

INTRODUCCIÓ

La Ciclosporina (CsA) és un polipèptid cíclic d'onze aminoàcids que es va obtenir del fong *Tolypocladium inflatum gams* en el 1970. Inicialment, es va observar que tenia capacitat antifúngica molt limitada però, el 1976, es va descriure la seva capacitat immunosupressora per evitar el rebuig en pacients amb trasplant renal. El 1979, a partir d'un estudi pilot d'ús de la CsA en pacients afectes d'artritis reumatoide, es detecta la seva eficàcia front la psoriasi.

MECANISME D'ACCIÓ

La CsA actua inhibint la calcineurina a través de la unió de la CsA a la seva immunofil·lina, la calcifil·lina. La calcineurina té activitat fosfatasa permetint l'entrada del factor nuclear de cèl·lules T i d'aquesta manera s'inicia l'expressió del gen de la interleukina 2. Aquesta interleukina activa les cèl·lules T, i estimula la secreció d'interferó gamma, així com el factor estimulador de colònies dels granulòcits i macròfags. Per tant, la immunosupressió causada per la CsA afecta a la immunitat adquirida, però també a la immunitat innata.

FARMACOCINÈTICA

La molècula original de la CsA és molt lipofil·lica i té una gran variabilitat de la seva biodisponibilitat interindividual i també intraindividual (1 – 89%). La formulació actual d'aquesta, la microemulsió, és una molècula més hidròfila i ha reduït la variabilitat d'absorció intraindividual. Això fa que, en l'administració de la CsA s'hagin de tenir en compte dos grans fets: 1) s'ha d'administrar sempre la mateixa fórmula de CsA, tenint en compte la casa farmacèutica, ja que s'han detectat diferents bioequivalències de CsA d'un laboratori farmacèutic respecte a un altre; 2) s'ha d'aconsejar l'administració sempre a la mateixa hora, per disminuir la variabilitat intraindividual i en dejú, ja que augmenta la seva absorció i podem disminuir la dosi d'administració.

La CsA s'absorbeix als 30 minuts de la seva administració, arriba a una concentració màxima en plasma a les 2 – 4 hores i té una vida mitja de 6 a 24 h. Té un efecte de primer pas hepàtic del 27%, i és metabolitzada pel sistema del citocrom p450 (isoenzims CYP3A4, CYP3A5). La seva absorció, també depèn d'una proteïna transmembrana, la bomba de glicoproteïna P codificada pel gen de resistència a múltiples drogues. Els seus metabolits són eliminats per via biliar afavorint una recirculació enterohepàtica i com a conseqüència, una distribució bifàsica del fàrmac. El 6% dels seus metabolits són eliminats per via renal, així com el 0.1% de la CsA sense modificar.

Cal destacar que s'ha detectat una farmacocinètica diferent en relació a la ètnia i es creu que és degut a polimorfismes genètics detectats en els gens que codifiquen els isoenzims del citocrom p450 i de la bomba de la glicoproteïna P, esmentats prèviament.

ADMINISTRACIÓ

Hi ha dues presentacions comercials:

- Ciclosporina càpsules de 25 – 50 – 100 mg
- Ciclosporina solució 100 mg/ml, vial 50 ml

La CsA s'administra segons pes ideal (a tenir en compte en pacients obesos per risc de toxicitat) a una dosi inicial de 2.5 mg/kg/dia, repartit en dues dosis diàries, si és possible, respectant al màxim un horari determinat i en dejú. Segons tolerància, s'augmenta la dosi fins a un màxim de 5 mg/kg/dia i un període de 12 a 16 setmanes, quan es valora la resposta terapèutica. Si hi ha resposta clínica s'ha d'iniciar el descens de la dosi (0.5 mg/Kg/dia) cada dues setmanes fins a suspendre del tot el fàrmac o bé deixant una dosi de manteniment, que segons les guies europees no haurà de superar uns dos anys (segons les guies americanes no ha de superar l'any).

ESTUDI BASAL

Visita inicial

- Història clínica amb antecedents personals: processos malignes, infeccions no controlades, vacunació (plantejar vacuna de la grip, altres vacunes vives segons epidemiologia, previ tractament)
- Antecedents farmacològics i tractaments realitzats: PUVA, altres immunosupressor, derivats del tar.
- Naturopatia: herbes de Sant Joan
- Hàbits dietètics: aranja
- Exploració física: controls previs de la tensió arterial en dues ocasions, descartar procés maligne, també cutani (carcinoma escatós, melanoma)
- Laboratori: hemograma, glicèmia basal, colesterol, triglicèrids, àcid úric, magnesi, potassi, funció renal i hepàtica.

MONITORITZACIÓ

Controls:

- 3 primers mesos: controls cada dues setmanes
 - o tensió arterial
 - o funció renal i hepàtica
 - o electrolits (sodi, potassi, magnesi)
 - o àcid úric
 - o glicèmia
 - o colesterol, triglicèrids
- > 3 mesos: controls mensuals
- Cada 6 – 12 mesos: filtrat glomerular

- Nivells de CsA en plasma no es consideren necessaris a les dosis que s'utilitzen en dermatologia

EFECTES ADVERSOS

Generalment són dosi-depenent i tenen més risc d'aparició amb major temps d'exposició al fàrmac.

1. Renals

S'han descrit dos tipus d'efectes adversos:

- Disfunció renal
 - o Disfunció vascular: es produeix una vasoconstricció de l'arteriola aferent
 - o Disfunció tubular: que afecta més a l'absorció i secreció d'electròlits, més que a la capacitat de concentració de l'orina, com és freqüent en altres fàrmacs nefrotòxics. Hi ha un augment de l'excreció del magnesi i una disminució de l'excreció del potassi, i àcid úric.
- Nefrotoxicitat crònica: dany estructural present, sobretot en pacients en tractament amb dosi superior a > 5 mg/kg/dia per > 2 anys
 - o Vasculopatia: irreversible completament encara que es suspengui el fàrmac
 - o Tubulopatia: milloria parcial després de la suspensió del fàrmac

Control de la funció renal: detectem que hi ha alteració de la funció renal quan es produeix un increment de la creatinina $> 30\%$ en dues determinacions, en un interval dues setmanes. Aleshores s'haurà de disminuir la dosi de CsA 1 mg/kg/dia o bé el $25 - 50\%$ de la dosi actual durant 4 setmanes quan es tornarà a valorar la creatinina. Si la creatinina ha disminuït per sota d'un 10% del basal es pot augmentar de nou la dosi de CsA; si es manté entre un $10 - 30\%$ haurem d'anar en compte i fer una vigilància més estricta; si es manté per sobre de 30% s'ha de suspendre la CsA. Si al suspendre la CsA la creatinina es manté per sobre del 10% del basal, podem parlar de probable dany estructural.

2. HTA

Es produeix amb un 60% dels pacients que prenen CsA, però si ens limitem als pacients que realitzen tandes curtes de tractament aquest 60% es redueix a un 24% . No és un efecte advers depenent de dosi, i la seva aparició és bimodal, als 9 i als 36 mesos de tractament.

El maneig del pacient que presenta hipertensió serà el següent: en principi cal tenir dues determinacions de la TA per sobre dels límits superiors (sistòlica > 140 , diastòlica > 90), en dues setmanes d'interval. Un cop confirmat tenim dues opcions, o bé reduir en un $25 - 50\%$ la dosi de CsA o afegir un antihipertensiu. Segons les guies clíniques l'antihipertensiu més recomanat és l'amlodipina (10 mg), calcianatgonista de la família de les dihidropiridines. Cal tenir en compte que l'associació al nifedipina afavoriria l'aparició d'hiperplàsia gingival. Recentment s'ha descrit un nou antihipertensiu que ha demostrat eficàcia, el perindopril (IECA).

3. Gastrointestinals

La CsA és de la família dels macròlids i s'associa de forma freqüent a una intolerància en forma de nàusees, vòmits i dolor abdominal.

4. Hepàtics

Són efectes reversibles al finalitzar el tractament i poden presentar-se en forma de hiperbilirrubinèmia o hipertransaminèmia, rarament de forma conjunta. Ambdues són dosi-dependents i si es detecta un increment fins a dues vegades el seu valor normal es recomana disminuir la dosi en un 25 – 50%.

5. Alteració d'electròlits

Es pot detectar hipomagnessèmia degut a un increment de la secreció tubular en el ronyó. També podem detectar hipercalièmia, fet que descarta l'ús associat a CsA de diurètics estalviadors de potassi o IECA.

També hi ha una disminució de l'excreció d'àcid úric afavorint l'aparició d'hiperuricèmia (l'al.lopurinol interacciona amb la CsA).

6. Hiperlipidèmia

Normalment és a expenses dels triglicèrids però també pot existir un increment del colesterol. En aquest cas cal tenir en compte l'associació de fàrmacs hipolipemians, ja que l'associació a fibrats pot induir nefrotoxicitat, i l'associació a estatines pot afavorir la rabdomiòlisi.

7. Hiperglicèmia

Cal anar en compte en pacients diabètics

8. Hiperplàsia gingival

La seva patogènia és desconeguda, però es creu que la mala higiene oral té un paper important. Apareix entre els 3 i 6 mesos de tractament amb CsA i desapareix al suspendre el fàrmac. Per tant es recomana mantenir una bona higiene oral i visites amb el seu odontòleg/a cada 6 mesos durant el tractament. En ocasions l'administració de metronidazol ha afavorit la seva desaparició.

9. Neurològics

La cefalea pot estar present en el 50% dels pacients. Les tremolors i parestèsies són dosi-dependents i poden desaparèixer al reduir la dosi en un 25 – 50%. A més, s'ha descrit la capacitat de la CsA de disminuir el llindar d'excitació de les neurones, augmentant la possibilitat d'una crisi epilèptica. Cal tenir en compte que la CsA interacciona amb fàrmacs que habitualment s'administren en pacients epilèptics.

10. Processos malignes

S'ha descrit un increment de fins a 6 vegades de càncer cutani (carcinoma espinocel·lular) en pacients que prèviament han realitzat PUVA. També s'han descrit processos limfoproliferatius T i B, preferentment cutanis, a les dosis utilitzades generalment en dermatologia, que han regressat al suspendre la CsA. Respecte a tumors sòlids, no queda clar si la CsA juga un paper important. En determinats estudis inclús ha arribat a detectar-se una capacitat protectora front el càncer de mama i recte.

11. Cutanis

L'efecte advers més destacat és la hipertricosi, present fins en un 60% de les dones, amb pèl terminal molt pigmentat que desapareix al suspendre el fàrmac. Altres efectes adversos afecten a la unitat pilosebàcia amb aparició d'acné, fol·liculitis, quist infundibular, hiperplàsies sebàcies, queratosi pilar. Respecte l'acné, haurem de tenir en compte de no associar una tetraciclina ja que augment el risc d'aparició de pseudotumor cerebral.

12. Altres

Síndrome de letargia, astènia, síndrome gripal.

INTERACCIONS

Podem resumir les interaccions de la ciclosporina amb aquells fàrmacs que estimulen o inhibeixen el sistema del citocrom p450 o amb aquells fàrmacs nefrotòxics.

Inhibeixen Cit p450	Estimulen Cit p450	Empitjoren funció renal	Augmenten nivells, afecten al metabolisme
Calcianatgonistes Antifúngics (azols) ATB macròlids Doxiciclina Genta-/Tobramicina Ciprofloxacina Anticonceptius Al·lopurinol Amiodarona Ranitidina, Cimetidina Metilprednisolona Estatines Tiazides Furosemida Warfarina Suc d'aranja	Anticonvulsivants Rifampicina Rifabutina Isoniazida Octeòtrida Orlistat Terbinafina Sulfinpirazona Tioglitazona Ticlopidina Metamizol ISRS Herbes de Sant Joan	AINES Aminoglicòsids Vancomicina Ciprofloxacina Cotrimoxazol Clotrimazol Ketoconazol Fibrats Amfotericina B Aciclovir Metotrexat Colxicina Cimetidina, ranitidina	Digoxina Estatines Prednisolona Diclofenac Metotrexat Colxicina Fàrmacs per la disfunció erectil Benzodicepines

CONTRAINDICACIONS

Són contraindicacions absolutes:

- Hipertensió mal controlada
- Insuficiència renal
- Antecedents de malignitat
- Infeccions no controlades
- No disponibilitat de realitzar seguiments en consulta

Són contraindicacions relatives:

- Edat <18 anys, major 65 anys
- Abús de drogues i alcohol
- Embaràs i lactància
- Disfunció hepàtica severa
- Immunodeficiència primària o secundària
- Diabetes mellitus
- Epilèpsia

EMBARÀS

Es tracta d'un fàrmac de categoria C (s'ha demostrat que provoca teratogènia en animals, però no s'ha demostrat en humans). S'ha estudiat en pacients afectes de trasplant renal i no s'ha pogut demostrar disminució del nombre de nefrones per l'exposició intrauterina de CsA, així com major immunosupressió congènita o adquirida. Sí que s'ha detectat prematuritat, amb un augment del retard mental del 16% en aquests nens, i baix pes al néixer. Per tant, es podria considerar una alternativa com a tractament en cas de necessitat.

NENS

Cal tenir en compte que és una contraindicació relativa el seu ús en menors de 18 anys. En cas d'ús s'ha de tenir en compte que tenen una menor biodisponibilitat, requerint dosis més elevades que en adults, i que el dany renal estructural induït per CsA és menor.