

GUÍA DE USO DE CICLOSPORINA

INTRODUCCIÓN

La Ciclosporina (CsA) es un polipéptido cíclico de once aminoácidos que se obtuvo del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams en 1970. Inicialmente, se observó que tenía capacidad antifúngica muy limitada pero, en 1976, se describió su capacidad inmunosupresora para evitar el rechazo en pacientes con trasplante renal. En 1979, a partir de un estudio piloto de uso de CsA en pacientes afectados de artritis reumatoide, se detecta su eficacia frente a la psoriasis.

MECANISMO DE ACCIÓN

La CsA actúa inhibiendo la calcineurina a través de la unión de CsA a su inmunofilina, la calcifilina. La calcineurina tiene actividad fosfatasa permitiendo la entrada del factor nuclear de células T y de este modo se inicia la expresión del gen de la interleukina 2. Esta interleukina activa las células T, y estimula la secreción de interferón gamma, así como el factor estimulador de colonias de los granulocitos y macrófagos. Por lo tanto, la inmunosupresión causada por la CsA afecta a la inmunidad adquirida, pero también a la inmunidad innata.

FARMACOCINÉTICA

La molécula original de CsA es muy lipofílica y tiene una gran variabilidad en su biodisponibilidad inter e intraindividual (1 – 89%). La formulación actual de ésta, la microemulsión, es una molécula más hidrófila y ha reducido la variabilidad de absorción intraindividual.

Esto hace que, en la administración de CsA se tengan que tener en cuenta dos grandes hechos:

- 1) se tiene que administrar siempre la misma fórmula de CsA, teniendo en cuenta la casa farmacéutica, puesto que se han detectado diferentes bioequivalencias de CsA de un laboratorio farmacéutico respecto a otro;
- 2) se tiene que aconsejar la administración siempre a la misma hora, para disminuir la variabilidad intraindividual y en ayunas, puesto que aumenta su absorción y podemos disminuir la dosis de administración.

La CsA se absorbe a los 30 minutos de su administración, llega a una concentración máxima en plasma a las 2 – 4 horas y tiene una vida media de 6 a 24 h. Tiene un efecto de primer paso hepático del 27%, y es metabolizada por el sistema del citocromo p450 (isoenzimas CYP3A4, CYP3A5). Su absorción, también depende de una proteína transmembrana, la bomba de glicoproteína P codificada por el gen de resistencia a múltiples drogas. Sus metabolitos son eliminados por vía biliar favoreciendo una recirculación enterohepática y como

consecuencia, una distribución bifásica del fármaco. El 6% de sus metabolitos son eliminados por vía renal, así como el 0.1% de la CsA sin modificar.

Hay que destacar que se ha detectado una farmacocinética diferente en relación a la etnia y se cree que es debido a polimorfismos genéticos detectados en los genes que codifican los isoenzimas del citocromo p450 y de la bomba de la glicoproteína P, mencionados previamente.

ADMINISTRACIÓN

Hay dos presentaciones comerciales:

- Ciclosporina cápsulas de 25 – 50 – 100 mg
- Ciclosporina solución 100 mg/ml, vial 50 ml

La CsA se administra según el peso ideal (a tener en cuenta en pacientes obesos por riesgo de toxicidad) a una dosis inicial de 2.5 mg/kg/día, repartido en dos dosis diarias, si es posible, respetando al máximo un horario determinado y en ayunas. Según tolerancia, se aumenta la dosis hasta un máximo de 5 mg/kg/día y un periodo de 12 a 16 semanas, cuando se valora la respuesta terapéutica. Si hay respuesta clínica se tiene que iniciar el descenso de la dosis (0.5 mg/Kg/día) cada dos semanas hasta suspender del todo el fármaco o bien dejando una dosis de mantenimiento, que según las guías europeas no tendrá que superar unos dos años (según las guías americanas no tiene que superar el año).

ESTUDIO BASAL

Visita inicial

- Historia clínica con antecedentes personales: procesos malignos, infecciones no controladas, vacunación (plantear vacuna de la gripe, otras vacunas vivas según epidemiología, previo tratamiento)
- Antecedentes farmacológicos y tratamientos realizados: PUVA, otros inmunosupresores, derivados del tar.
- Naturopatía: Hierba de San Juan
- Hábitos dietéticos: pomelo
- Exploración física: controles previos de la tensión arterial en dos ocasiones, descartar proceso maligno, también cutáneo (carcinoma escamoso, melanoma)
- Laboratorio: hemograma, glicemia basal, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, magnesio, potasio, función renal y hepática.

MONITORIZACIÓN

Controles:

- 3 primeros meses: controles cada dos semanas

- tensión arterial
 - función renal y hepática
 - electrólitos (sodio, potasio, magnesio)
 - ácido úrico
 - glicemia
 - colesterol, triglicéridos
- > 3 meses: controles mensuales
 - Cada 6 – 12 meses: filtrado glomerular
 - Los niveles de CsA en plasma no se consideran necesarios a las dosis que se utilizan en dermatología

EFECTOS ADVERSOS

Generalmente son dosis-dependiente y tienen más riesgo de aparición con mayor tiempo de exposición al fármaco.

1. Renales

Se han descrito dos tipos de efectos adversos:

- Disfunción renal
 - Disfunción vascular: se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente
 - Disfunción tubular: que afecta más a la absorción y secreción de electrólitos, más que a la capacidad de concentración de la orina, como es frecuente en otros fármacos nefrotóxicos. Hay un aumento de la excreción del magnesio y una disminución de la excreción del potasio, y ácido úrico.
- Nefrotoxicidad crónica: daño estructural presente, sobre todo en pacientes en tratamiento con dosis superior a > 5 mg/kg/día por > 2 años
 - Vasculopatía: irreversible completamente aunque se suspenda el fármaco
 - Tubulopatía: mejoría parcial después de la suspensión del fármaco

Control de la función renal: detectamos que hay alteración de la función renal cuando se produce un incremento de la creatinina > 30% en dos determinaciones, en un intervalo dos semanas. Entonces se tendrá que disminuir la dosis de CsA 1 mg/kg/día o bien el 25 – 50% de la dosis actual durante 4 semanas cuando se volverá a valorar la creatinina. Si la creatinina ha disminuido por debajo de un 10% del basal se puede aumentar de nuevo la dosis de CsA; si se mantiene entre un 10 – 30% tendremos hacer una vigilancia más estricta; si se mantiene por encima de 30% se tiene que suspender la CsA. Si al suspender la CsA la creatinina se mantiene por encima del 10% del basal, podemos hablar de probable daño estructural.

2. HTA

Se produce en un 60% de los pacientes que toman CsA, pero si nos limitamos a los pacientes que realizan tandas cortas de tratamiento este 60% se reduce a un 24%. No es un efecto adverso dependiente de dosis, y su aparición es bimodal, a los 9 y a los 36 meses de tratamiento.

El manejo del paciente que presenta hipertensión será el siguiente: en principio hay que tener dos determinaciones de la TA por encima de los límites superiores (sistólica > 140, diastólica > 90), en dos semanas de intervalo. Un golpe confirmado tenemos dos opciones, o bien reducir en un 25 - 50% la dosis de CsA o añadir un antihipertensivo. Según las guías clínicas el más recomendado es el amlodipina (10 mg), calcianatgonista de la familia de las dihidropiridines. Hay que tener en cuenta que la asociación de nifedipina favorecería la aparición de hiperplasia gingival. Recientemente se ha descrito un nuevo antihipertensivo que ha demostrado eficacia, el perindopril (IECA).

3. Gastrointestinales

La CsA es de la familia de los macrólidos y se asocia de forma frecuente a una intolerancia en forma de náuseas, vómitos y dolor abdominal.

4. Hepáticos

Son efectos reversibles al finalizar el tratamiento y pueden presentarse en forma de hiperbilirrubinemia o hipertransaminemia, raramente de forma conjunta. Ambas son dosis-dependiente y si se detecta un incremento hasta dos veces su valor normal se recomienda disminuir la dosis en un 25 - 50%.

5. Alteración de electrolitos

Se puede detectar hipomagnessèmia debido a un incremento de la secreción tubular en el riñón. También podemos detectar hipercaliemia, hecho que descarta el uso asociado a CsA de diuréticos ahorradores de potasio o IECA.

También hay una disminución de la excreción de ácido úrico favoreciendo la aparición de hiperuricemia (el alopurinol interacciona con la CsA).

6. Hiperlipidemia

Normalmente es a expensas de los triglicéridos pero también puede existir un incremento del colesterol. En este caso hay que tener en cuenta la asociación de fármacos hipolipemiantes, puesto que la asociación a fibratos puede inducir nefrotoxicidad, y la asociación a estatinas puede favorecer la rbdomiolisis.

7. Hiperglicemia

Vigilar los pacientes diabéticos

8. Hiperplasia gingival

Su patogenia es desconocida, pero se cree que la mala higiene oral tiene un papel importante. Aparece entre los 3 y 6 meses de tratamiento con CsA y desaparece al suspender el fármaco. Por lo tanto se recomienda mantener una buena higiene oral y visitas con su odontólogo/a cada 6 meses durante el tratamiento. En ocasiones la administración de metronidazol ha favorecido su desaparición.

9. Neurológicos

La cefalea puede estar presente en el 50% de los pacientes. Los temblores y parestesias son dosis-dependientes y pueden desaparecer al reducir la dosis en un 25 – 50%. Además, se ha descrito la capacidad de la CsA de disminuir el umbral de excitación de las neuronas, aumentando la posibilidad de una crisis epiléptica. Hay que tener en cuenta que la CsA interacciona con fármacos que habitualmente se administran en pacientes epilépticos.

10. Procesos malignos

Se ha descrito un incremento de hasta 6 veces de cáncer cutáneo (carcinoma escamoso) en pacientes que previamente han realizado PUVA. También se han descrito procesos linfoproliferativos T y B, preferentemente cutáneos, a las dosis utilizadas generalmente en dermatología, que han regresado al suspender la CsA. Respecto a tumores sólidos, no queda claro si la CsA juega un papel importante. En determinados estudios incluso ha llegado a detectarse una capacidad protectora frente al cáncer de mama y recto.

11. Cutáneos

El efecto adverso más destacado es la hipertrichosis, presente hasta en un 60% de las mujeres, con pelo terminal muy pigmentado que desaparece al suspender el fármaco. Otros efectos adversos afectan a la unidad pilosebàcia con aparición de acné, foliculitis, quiste infundibular, hiperplasias sebáceas, queratosis pilar.

12. Otros

Letargia, astenia, síndrome gripal.

INTERACCIONES

Podemos resumir las interacciones de la CsA con aquellos fármacos que estimulan o inhiben el sistema del citocromo p450 o con aquellos fármacos nefrotóxicos.

Inhiben Cit p450	Estimulan Cit p450	Empeoran función renal	Aumentan niveles, afectan al metabolismo
Calcianatgonistas	Anticonvulsivantes	AINES	Digoxina
Antifúngicos (azoles)	Rifampicina	Aminoglicosidos	Estatinas
ATB macrolidos	Rifabutina	Vancomicina	Prednisolona
Doxiciclina	Isoniazida	Ciprofloxacina	Diclofenaco
Genta-/Tobramicina	Octeotride	Cotrimoxazol	Metotrexate
Ciprofloxacina	Orlistat	Clotrimazol	Colchicina
Anticonceptivos	Terbinafina	Ketoconazol	Fármacos para disfunción erectil
alopurinol	Sulfipirazona	Fibratos	Benzodicepinas
Amiodarona	Tioglitazona	Anfotericina B	
Ranitidina, Cimetidina	Ticlopidina	Aciclovir	
Metilprednisolona	Metamizol	Metotrexate	
Estatinas	ISRS	Colchicina	
Tiazidas	Hierba de San Juan	Cimetidina, ranitidina	
Furosemda			
Warfarina			
Pomelo			

CONTRAINDICACIONES

Son contraindicaciones absolutas:

- Hipertensión mal controlada
- Insuficiencia renal
- Antecedentes de malignidad
- Infecciones no controladas
- No disponibilidad de realizar seguimientos en consulta

Son contraindicaciones relativas:

- Edad <18 años, mayor 65 años
- Abuso de drogas y alcohol
- Embarazo y lactancia
- Disfunción hepática severa
- Inmunodeficiencia primaria o secundaria
- Diabetes mellitus
- Epilepsia

EMBARAZO

Se trata de un fármaco de categoría C (se ha demostrado que provoca teratogenia en animales, pero no se ha demostrado en humanos). Se ha estudiado en pacientes afectos de trasplante renal y no se ha podido demostrar disminución del número de nefronas por la exposición intrauterina de CsA, así como mayor inmunosupresión congénita o adquirida. Sí que se ha detectado prematuridad, con un aumento del retraso mental del 16% en estos niños, y bajo peso al nacer. Por lo tanto, se podría considerar una alternativa como tratamiento en caso de necesidad.

NIÑOS

Hay que tener en cuenta que es una contraindicación relativa su uso en menores de 18 años. En caso de uso se tiene que tener en cuenta que tienen una menor biodisponibilidad, requiriendo dosis más elevadas que en adultos, y que el daño renal estructural inducido por CsA es menor.