

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

* Dr. Daniel Moreno S.

** Dr. Luis Martínez V.

En los últimos 20 años la investigación de nuevas drogas para el control del proceso inmunológico que actúa en el rechazo del órgano transplantado, ha significado un gran avance en el campo de los trasplantes de órganos (riñón, corazón, hígado, médula ósea, páncreas, pulmón, intestino).

Hasta la fecha los inmunosupresores más conocidos son: los gluco-corticoides, la azatioprina, la globulina antilinfocítica y la ciclofosfamida.

En 1976 (1) se describen las propiedades inmunosupresoras de una nueva droga: ciclosporina A.

Este nuevo inmunosupresor demuestra tener una poderosa actividad en una gran variedad de test inmunológicos tanto in vivo como in vitro. Una de sus características destacables es su acción selectiva sobre los linfocitos, especialmente contra los linfocitos T.

El uso de la ciclosporina A no está limitado al campo de los trasplantes de órganos, sino que también es muy promisorio en el ámbito de las enfermedades inmunes (2-3) y parasitológicas (esquistosomiasis y malaria) (3).

Esta nueva droga de reciente aparición, está siendo introducida en nuestro país para su uso clínico en trasplante renal.

I ESTRUCTURA QUÍMICA

La ciclosporina A es un metabolito aislado del cultivo de cepas del hongo *Toly-pocladium inflatum*, antes conocido como *Trichoderma Polysporum*.

Como se observa en la Figura 1 su estructura corresponde a un péptido cíclico, neutro e hidrófobo, compuesto de 11 aminoácidos. Todos tienen la configuración espacial S de los L-aminoácidos naturales,

exceptuando la D-alanina en posición 8 y la sarcosina en posición 3. Siete aminoácidos son N-metilados.

Su actividad biológica se asocia con gran parte de la estructura de la droga, siendo primordiales los aminoácidos 1, 2, 3 y 11.

Nomenclatura: Por razones prácticas se ha propuesto el nombre de *Ciclosporina A* para la estructura básica. Para las demás ciclosporinas sintetizadas, se asignan las letras B, C, D y E según sea el aminoácido predominante. Así tenemos: ciclosporina B para la alanina-ciclosporina, ciclosporina C para treonina-ciclosporina, ciclosporina D y E para la valina-ciclosporina.

II MECANISMO DE ACCIÓN

La ciclosporina A es la primera droga de una nueva generación de agentes inmunosupresores con un sitio específico de acción dentro del sistema inmune.

Este agente es específico para los linfocitos, y actúa en la primera etapa de su activación.

Tiene muy bajo grado de mielotoxicidad. Suprime la función linfocítica sin alterar la actividad fagocítica del sistema retículo endotelial (4).

La ciclosporina A ejerce su efecto en una etapa muy temprana después de exponer el receptor al injerto, ya que parece ser poco efectiva después de que la respuesta inmune ha sido inducida. Por otra parte, la ciclosporina A no influye en la sobrevida del injerto del animal tratado antes del trasplante. Ello sugiere que la droga solamente puede inhibir los linfocitos después de la exposición al antígeno estimulante (5-6).

III FARMACOCINÉTICA

La droga es poco soluble en agua. Al administrarla por vía oral alcanza una con-

* Nefrología Hosp. R. Glover, Chuquicamata.

** Departamento de Nefrourología, P. Universidad Católica de Chile.

centración máxima a las 3 ó 4 horas y su vida media es de 14 a 27 horas.

El 90% de la droga está unida a proteína en el plasma, siendo la mayoría lipoproteínas. Es captada por el glóbulo rojo en un 50% y por el glóbulo blanco en un 10% a 20%. Otros tejidos en donde se la encuentra son: hígado, riñón, suprarrenal, páncreas, timo, tiroides, grasa renal, piel, tejido graso. Es metabolizada en aproximadamente 15 metabolitos.

La ciclosporina A es eliminada en su mayor parte por la vía biliar, siendo escasa la eliminación urinaria (6%).

En efecto inmunosupresor está relacionado con su concentración en el suero. Si esa concentración con el tiempo disminuye, la droga no pierde su efecto inmunosupresor, de ahí que es importante la determinación de sus niveles tanto en plasma como en sangre. Se han creado algunos métodos para su medición: radioinmunoensayo y la cromatografía líquida a alta presión, este último método ha sido simplificado por uno denominado semiautomático.

Se ha determinado que sus niveles plasmáticos terapéuticos van de 50 a 400 ng/ml. Se ha encontrado nefrotoxicidad con niveles de 200 a 400 ng/ml en plasma y 600 ng/ml en sangre total. Estos efectos parecen desarrollarse particularmente en los riñones transplantados. De ahí que es necesario mantener los niveles plasmáticos de la droga entre 50 ng/ml y 200 ng/ml o bien niveles sanguíneos entre 200 y 600 ng/ml.

En cuanto a interacción con otras drogas, se ha observado que el ketoconazol, la cimetidina y sus derivados causan un aumento en las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina A (8).

En cambio la fenitoína sódica disminuye las concentraciones de la ciclosporina A; lo mismo sucede con el uso endovenoso del trimetropín y con la rifampicina.

Existen otras interacciones pero sólo de

efecto farmacológico y (no farmacocinético como las anteriores) con otros agentes nefrotóxicos tales como aminoglicósidos, anfotericina B y melfalan. Con ellas el efecto es sumatorio.

No hay alteración en la absorción de la ciclosporina A con los alimentos.

IV USO CLINICO

Con la ciclosporina A ha sido posible el transplante de algunos órganos con éxito no previsto y llevar a cabo otros, que estaban más allá de las expectativas.

La experiencia más extensa se refiere al *Transplante Renal*, y los datos más significativos se han obtenido con los de riñón de cadáver.

Los resultados obtenidos en transplante renal donante cadáver son una supervivencia del injerto de un 80%, la que se compara favorablemente con los tratamientos inmunosupresores convencionales (Azatioprina-Prednisona) (9, 10). Además tiene la ventaja de asociar menos dosis de esteroides o incluso prescindir de ellos. Resumiremos dos de estos criterios de dosificación (11).

- A) Dosis preoperatoria y por una vez 17 mg/Kg/día oral, que se mantiene en el período post-transplante por 14 a 30 días. Del 1^{er} mes a 3 meses: 14 mg/Kg/día oral a 12,5 mg/Kg/día oral. De 3 meses en adelante: 12 a 6 mg/Kg/día oral (Brigham and Womens's Hospital y University of Pittsburgh Health Science).
- B) Dosis preoperatoria y por una vez: 14 mg/Kg/día oral, que se mantiene post-transplante por 1 semana. De la segunda semana al mes: 12 mg/Kg/día oral. Del 1^{er} mes a 3 meses: 10 mg/Kg/día oral, disminuyendo posteriormente entre 8 y 6 mg/Kg/día oral (University

of Minnesota y University of Texas Medical School). Estos esquemas sufren modificaciones de acuerdo a la toxicidad observada.

Transplante cardíaco: La ciclosporina A ha proporcionado una poderosa inmunosupresión permitiendo bajar las dosis de esteroides y disminuyendo con ello sus efectos colaterales.

Las estadísticas de sobrevida a 1 año post-transplante cardíaco entre 1968 y 1973 eran del 42%. Desde 1974, después de agregar al tratamiento en forma regular la globulina antitimocito de conejo para tratar la necrosis miocítica, la sobrevida aumentó a 63%.

Desde la introducción de la ciclosporina A en diciembre de 1980, la sobrevida tanto a 1 año como a 2 años aumentó a 81%.

Dosis inicial 18 mg/Kg/día oral, la cual se modifica posteriormente manteniendo niveles en el suero de 100 a 300 ng/ml.

Transplante médula ósea: este transplante ha sido utilizado en la última década para tratar pacientes con anemia aplásica severa, leucemia aguda, crónica, linfomas y enfermedades por inmunodeficiencia.

El uso de la ciclosporina A en este caso se apoya en que es altamente inmunosupresora y no tóxica para la médula (11). También contrarresta la reacción aguda del injerto contra el huésped.

La dosis endovenosa indicada en este caso es de 3 mg/Kg/día a pasar en 4 horas, manteniendo niveles de la droga en plasma entre 100 y 200 ng/ml.

Otros transplantes: La ciclosporina A tiene excelentes expectativas en otro tipo de transplantes, es así que se la ha utilizado en: *transplante de pulmón*, (12). En *transplante de hígado* ha doblado el porcentaje de sobrevida a un año (70 - 80%). También está siendo usada en transplante de páncreas e intestino.

Fuera de estas indicaciones actualmente se está ensayando en el campo de las enfermedades relacionadas con fenómenos autoinmunes (13).

En el campo de la parasitología, la ciclosporina A tiene efecto antiparasitario en la esquistosomiasis y malaria (14).

V TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

La Ciclosporina A es una droga nefro y hepatotóxica. La nefrotoxicidad ha quedado especialmente demostrada en transplantes no renales, situación en la cual el rechazo no interfiere directamente sobre este órgano. Por otra parte, la significativa y generalizada mejoría de la función renal que se observa al suspender la ciclosporina y reemplazarla por el tratamiento inmunosupresor convencional (Azatioprina + Prednisona) es otro argumento elocuente de la importancia y frecuencia de su nefrotoxicidad (18).

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la mejor manera de prevenir esta nefrotoxicidad era mediante la regulación de la dosis de acuerdo a los niveles sanguíneos o séricos. Hoy este postulado también está en discusión, especialmente debido a la lipo-afinidad de la droga. Esto no significa que se haya abandonado el control de niveles sanguíneos o séricos.

Se señalaba que la toxicidad aparece con dosis superiores a 17 mg/kg/día y con niveles sanguíneos mayores de 800 ng/ml o séricos superiores a 200 ng/ml (11). Hoy se sabe que puede haber daño tóxico con dosis y niveles inferiores a los indicados.

Quizás si el aspecto más interesante ha sido la forma como se ha intentado minimizar la nefrotoxicidad. Una de las soluciones (20), propone limitar la CyA a los primeros tres meses post-transplante, período después del cual se cambia a tratamiento convencional. En las primeras experiencias los resultados son alentadores.

Se aprovecha la gran potencia inmunosupresora de CyA y la conversión a azatioprina no se acompaña de un porcentaje elevado de rechazos. Se desconoce su rendimiento a largo plazo.

Los efectos hepatotóxicos de la ciclosporina A son reconocidos en forma temprana por aparición de hiperbilirrubinemia conjugada, elevación fosfatasas alcalinas y transaminasas (21). No hay cambios histológicos patognomónicos inducidos por la droga (22).

Respecto a otros efectos secundarios, se ha demostrado que es muy poco mielodepresora. El uso exclusivo de ciclosporina A, raramente favorece infecciones.

Con su uso prolongado se han observado temblores, los cuales son moderados. Aparecen con una dosis superior a 10 mg/Kg/día y desaparecen al reducir la dosis (23).

También se ha observado hirsutismo en mujeres, efecto que requiere de mayor investigación ya que también se aprecia en pacientes en tratamiento con azatioprina y prednisona, los cuales se han asociado a la ciclosporina A.

Otros efectos secundarios descritos son: hiperplasia gingival, fibroadenoma, trastornos gastrointestinales y algunos casos de linfomas (24 - 25 - 26).

PRESENTACION

Ampollas de 5 ml: 250 mg/5 ml concentrada para infusión endovenosa.

Solución bebible: 100 mg/ml. Frascos de 50 ml.

Nombre comercial: Sandimmun (Lab. Sandoz).

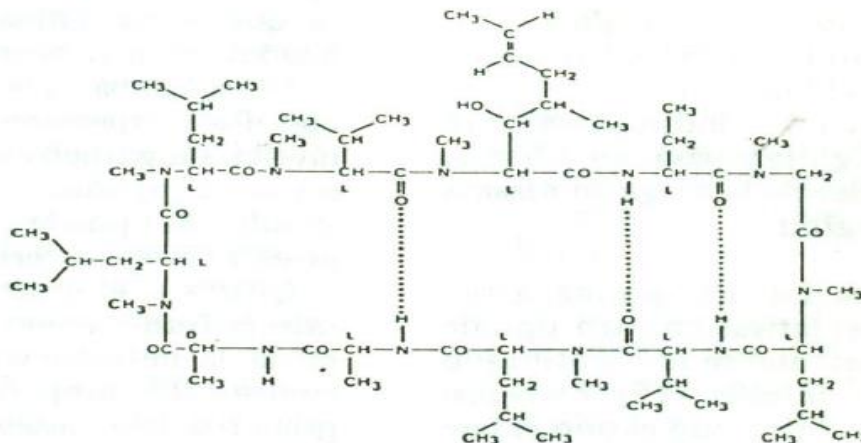
POSOLOGIA

Administrar una dosis en una o 2 tomas con leche sola o con chocolate, cacao o zumo de frutas.

Endovenosa: 1/3 de la dosis total oral descrita. El concentrado debe diluirse antes del uso 1 a 20 a 1 x 100 en solución de suero fisiológico o de suero glucosado al 50/o y administrarlo durante 2 a 6 horas.

Nombre comercial: SANDIMMUN
Denominación común internacional: Ciclosporina A
Química:

a) Fórmula estructural:



b) Fórmula molecular: $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$

c) Peso molecular: 1202.6

REFERENCIAS

1. Borel J.F., Feurer C., Magnee C., Störhelin H.: Effects of the new antilymphocyte peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 32: 1017, 1977.
2. Borel J.F.: *Transplant Proc.* 13:344, 1981.
3. Borel J.F.: *Transplant Proc.* 15:2225, 1983.
4. Lafferty K.J., Borel J.F. and Hodgkin P.: Cyclosporin A: models for the mechanism of action. *Transplant. Proc.* 15:2242, 1983.
5. Human W.P., Fabre J.W., Williams K.A., Millard P.R., Morris, P.J.: Studies on the immunosuppressive properties of cyclosporin A in rats receiving renal allografts. *Transplantation* 29:361, 1980.
6. Human W.P., Fabre J.W., Morris P.J.: Nature of the unresponsiveness induced by cyclosporin A in rats bearing renal allografts. *Transplantation* 28:439, 1979.
7. Staweckim Mc Michael J., Koegler F., Mc Kenzie N, and Wall W.: The clinical relevance of cyclosporin. Blood levels as measured by radioimmunoassay. *Transplant. Proc.* 15:2438, 1983.
8. Krown P.A., Stiller C.R., Laforcis A.L., Hawson R., Coles R., Staweckim, Koegler J., Carruthers G., Mc Kenzie N. and Sinclair N.R.: The effects and side effects of cyclosporin: relationship to drug pharmacokinetics. *Transplant. Proc.* 14:659, 1982.
9. Report on the European Multicentre Trial. *Lancet* 2:57, 1982.
10. Hakalo T.R., Starzl T.E., Rosenthal J.J. et al: *Transplant. Proc.* 15:465, 1983.
11. Ota B.: Administration of cyclosporin. *Transplant Proc.* 15:3113, 1983.
12. Oyer P.E., Sinson E.B., Jamieson S.W. et al. *Transplant Proc.* 15:1247, 1983.
13. Borel J.F.: *Transplant. Proc.* 13:344, 1981.
14. Van Road J.J., Balner H.: *Transplantation* 26: 275, 1978.
15. Flechner S.M., Payne W.D., Van Buren Ch, Kerman R. and Kahan B.D.: The effects of cyclosporin A on graft function in human renal transplantation. *Transplantation* 36:268, 1983.
16. Ratnsworth A., Hall B.M., Kirwan P., Bishop G.A., Duggin G.E., Goodman B., Horvath J., Johnson J., Sheil AGR and Tiller D.J.: *Transplant Proc.* 15: 2852, 1983.
17. Krown P.A. et al. *Transplant. Proc.* 14:659, 1982.
18. Tegzess A.M., Donker A.J.M., Meijer S. et al.: Improvement in renal function after conversion from Cy A to prednisolone/azathioprine in renal transplant patients, *Transplant. Proc.* 17: 1191, 1985.
19. Kohan B.P., Van Buren C.T., Linso et al.: *Transplantation* 34:36, 1982.
20. Wood RFM, Thompson JF, Ting A, et al.: A randomized controlled trial of short-term cyclosporin therapy in renal transplantation (Trial II). *Transplant. Proc.* 17:1164, 1985.
21. Simms M.H., C. Wiekchank J.R., Blainey J.D. et al.: *Tranplant. Proc.* 12:256, 1980.
22. Sloane J.P., Forthing M.J.G., Powles R.L.: *J. Clin. Pathol.* 33:344, 1980.
23. Calne R.Y., White D.J.G., Pentlow B.D. et al.: *Transplant. Proc.* 11:860, 1979.
24. Rolles K., Calne R.Y.: *Lancet* 2:795, 1980.
25. Gluckman E., Awcese W., Levergie A., et al.: *Transplant. Proc.* 13:368, 1981.
26. Calne R.Y.: *Nephron* 26:57, 1980.

