

Ciclosporina A

A. L. MARTIN DE FRANCISCO, R. ESCALLADA y M. ARIAS.

El avance en el trasplante de órganos en los últimos veinte años ha venido condicionado preferentemente por el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y cuidados postoperatorios. Con excepción de las nuevas preparaciones de globulina antilinfocitaria, se ha progresado muy poco en el tratamiento inmunosupresor selectivo utilizado para evitar el rechazo, y si la asociación clásica azatioprina-esteroides tiene una eficacia razonable, no está exenta de efectos colaterales.

En 1976, BOREL¹ descubrió la capacidad inmunosupresora de un metabolito extraído de dos especies de hongos, *Cilindrocarpon lucidium* y *Tricoderma polysporum*, aislado de manera fortuita ese mismo año por DREYFUS durante un estudio rutinario sobre nuevos antifúngicos; este metabolito recibió el nombre de ciclosporina A y muy pronto se ensayó su utilización experimental con resultados altamente esperanzadores. Los trabajos de KOSTAKIS² sobre trasplantes cardiacos en ratas AGB incompatibles y de CALNE³ sobre trasplante renal en perros y cardiaco en cerdos SLA incompatibles consiguieron triplicar la supervivencia de los injertos. En 1978, GREEN y ALLISON^{4,5} demostraron la gran efectividad de la droga en el trasplante renal en conejos, un modelo experimental en el que la ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, prednisona e incluso el suero antilinfocitario han sido incapaces de evitar el rechazo del injerto; pese a suspender la ciclosporina A a los 18-28 días postrasplante, la función del injerto se mantuvo más de cinco meses en la mayoría de los animales. Los mecanismos de este estado de tolerancia permanecen sin aclarar, existiendo publicaciones contradictorias sobre si su acción es órgano o donante específica^{6,7}.

Los estudios iniciales del grupo de BOREL¹ parecían demostrar que la ciclosporina A suprimía la respuesta humoral y celular en los animales actuando selectivamente sobre la fase inicial de diferenciación linfocitaria; WHITE⁸ en estudios realizados *in vitro* encontró que la ciclosporina A inhibía la proliferación de linfocitos estimulados antigénicamente, sin citotoxicidad evidente sobre el resto de los linfocitos. En la actualidad parece demostrado que inhibe la proliferación celular con una mayor afinidad sobre las células T; se requieren entre cinco y diez mil veces menor cantidad de ciclosporina A para inhibir la proliferación de células T que la necesaria para inhibir la de las células B. Esta afinidad parece preferente hacia los linfocitos T «helper» sin que se hayan observado variaciones en los linfocitos T «supresores»⁹⁻¹¹.

El conjunto de las experiencias efectuadas sobre las principales especies de animales de laboratorio, y con órganos muy diversos, demostraban la eficacia y baja toxicidad de la ciclosporina A justificando su ensayo en la clínica humana, siendo el grupo de CALNE en Cambridge

quien ha realizado los estudios más extensos e importantes. Analizar los resultados obtenidos hasta el presente por las diferentes series tropieza con ciertas dificultades ya que el tiempo de seguimiento es muy corto, no todos utilizan el mismo protocolo de administración de la droga y sobre todo porque algunos asocian otros agentes inmunosupresores como la prednisona y/o azatioprina; en casi todos los grupos los enfermos recibieron transfusiones previas al trasplante y en general el número de incompatibilidades HLA A, B, C fue alto sin que prácticamente ningún paciente recibiera un injerto DR idéntico (tabla I).

La mortalidad de las series analizadas^{3,12-14} es del 13,5 %, cifra ligeramente superior a la que presentan las series actuales que utilizan inmunosupresión convencional; el 61,5 % de los fallecimientos son consecuencia de sepsis a pesar de la selectividad de la supresión inmunológica. La elevada mortalidad de la serie de CALNE (21 %) es en cierto modo atribuible a un mayor período de seguimiento y a que realiza trasplantes simultáneos de varios órganos en algunos pacientes.

La supervivencia del injerto en la serie de mayor tiempo de seguimiento¹⁴ (18 meses) es del 70,6 % con resultados posiblemente mejores si se realiza pretratamiento con ciclosporina A o con depleción linfocitaria¹³. La comparación con las series recientes que utilizan inmunosupresión convencional demuestra que la supervivencia del injerto utilizando ciclosporina A es: a) superior a la conseguida en pacientes poco transfundidos y DR incompatibles (50 % al primer año), b) muy similar a la obtenida con pacientes politransfundidos (60-80 %) y c) sólo ligeramente inferior a la obtenida en trasplantes renales DR idénticos (70-80 % al primer año). Estos resultados no mejoran con la asociación de otros inmunosupresores¹⁵ y para CALNE y MORRIS^{3,12,14,16,17} existe el riesgo de una inmunosupresión excesiva que aumentaría los efectos secundarios; estos autores son partidarios de suspender la ciclosporina A y cambiar a inmunosupresión convencional si fuese necesario, mejor que combinar ambos tratamientos; los resultados con esta pauta son mejores que con la asociación de inmunosupresores¹⁵, lo cual permite contar siempre con un tratamiento alternativo al suspender la ciclosporina A. No obstante, parece general la aceptación del empleo de esteroides a grandes dosis en las crisis de rechazo, ya que esta nueva droga parece inadecuada para resolverlas; la respuesta es mucho mejor que la observada con inmunosupresión convencional, consecuencia probablemente de un mecanismo de acción diferente pero complementario entre la ciclosporina A y los corticoides.

Los conocimientos farmacocinéticos de la ciclosporina A son escasos, por lo que todavía no se ha establecido la

TABLA I

| Serie y N.º casos | Edad | Ident. HLA | PRETRATAMIENTO | | | CICLOSPORINA A | | OTROS INMUNOSUPRESORES | | CRISIS DE RECHAZO | | EVOLUCION | | |
|-------------------|-------------|------------|----------------|---------|----------------------|--|--------------------------------|--|----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | | | Transfusiones | Ci. A | Deplec. linfocitaria | Dosis inicial (mg/kg/d.) | Dosis mantenimiento (mg/kg/d.) | Asociados | En crisis de rechazo | 1.º crisis (días post-traspl.) | N.º de crisis | Tiempo seguimiento (meses) | Función renal | Mortalidad |
| Calne ... 51 | 2-68 41 | 0-3 2 | Sí | No | No | 25 (7 enf.) 17 (35 enf.) 10 (9 enf.) | 5-14 9,8 | Cytimun (7 enf.) Esteroides (13 enf.) | Metilprednisolona. | ? | 1: 8 enf. ↑ 3: 1 enf. | 7-35 18 (26 sin esteroides) | Tx No F: 4 Tx F: 26 (Neumocistis: 2) | Total: 11 Sepsis: 7 Neumocistis: 2 Hemorragia postbiopo: 1 I. cardíaca: 1 |
| Starzl ... 22 | 24-48 37 | 0-2 1 | No | Sí (11) | Sí (11) | 17.5 | 7-17 10,4 | Prednisona | ↑ Prednisona | 1-120 20 | 0: 6 enf. 1: 7 enf. 2: 9 enf. | 1-4,5 2,5 | Tx No F: 2 Tx F: 19 (Cr. < 3) | Total: 1 (enf. coronaria) Total: 0 |
| Morris ... 12 | ? | ? | Sí | No | No | 17.5 | 17.5 | No | Metilprednisolona | 4-26 15 | 2: 5 enf. 3: 2 enf. | 3,5-6 5 | Tx No F: 4 Tx F: 8 | Total: 0 |
| Fernando ... 11 | ? | 2-3 2 | Sí | No | No | 25 | 10-15 12,5 | Prednis. Azatiop. | ↑ Prednisona | ? | 0: 3 enf. 1: 4 enf. ↑ 3: 2 enf. | 1-5 3 | Tx No F: 6 Tx F: 4 | Total: 1 (Candidiasis sistémica) |

TxNoF = Injerto no funcionante.
Tx F = Injerto funcionante.

dosis ideal. Parece que BOREL ha desarrollado recientemente una técnica de radioinmunoensayo que dará más información sobre los niveles plasmáticos y mecanismo de acción celular, lo que precisará la dosis óptima a emplear; de la experiencia clínica acumulada puede deducirse que los mejores resultados se han obtenido con una dosis inicial, oral o parenteral, de 17 mg/kg/día con reducción en meses sucesivos hasta 10 mg/kg/día^{3,12,13,16,17}. La importancia de la excreción biliar motiva una dificultad en su eliminación cuando existe insuficiencia hepática, con probable aumento en la incidencia de efectos secundarios.

Uno de estos efectos secundarios observado con más frecuencia ha sido la nefrotoxicidad; STARZL¹³ y KLINTMALM¹⁸ consideran que existe nefrotoxicidad cuando la disminución de la dosis diaria de ciclosporina A se sigue de una mejoría de la función renal; con este criterio diagnóstico STARZL observa nefrotoxicidad en 7 de 22 trasplantes renales y KLINTMALM en 6 de 12 trasplantes de hígado; en ambas series el estudio isotópico fue compatible con necrosis tubular aguda. CALNE^{3,12,14} y MORRIS¹⁷ en trasplantes renales y POWLES¹⁹ en trasplantes de médula ósea también han señalado la nefrotoxicidad como el efecto secundario más constante, sin que en ningún caso hayan observado cambios histológicos importantes (tanto con microscopía óptica como electrónica) que justifiquen la toxicidad de este fármaco. Sin embargo, muy recientemente SHULMAN²⁰ ha descrito en 3 pacientes que recibieron trasplante de médula ósea y ciclosporina A la aparición de trombosis arteriolar renal en el contexto clínico de insuficiencia renal severa con datos sugestivos de anemia hemolítica microangiopática; los múltiples factores asociados potencialmente nefrotóxicos dificultan la interpretación de estos hallazgos. En la mayoría de las ocasiones la afectación renal es leve y reversible, aunque pudieran existir diferentes grados de severidad si se confirman los datos de esta serie.

Este efecto secundario potencial ha restringido el empleo de la droga en trasplante renal a los casos con diuresis inmediata; HALL²¹, sin embargo, monitorizando los niveles plasmáticos por cromatografía, consigue buenos resultados en 8 casos con fracaso renal postoperatorio (tabla II).

Las alteraciones hepáticas inducidas por la ciclosporina A aparecen con una frecuencia variable (30-90%)^{3,12,13,15,19}, son muy leves, se caracterizan por elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, GOT y GPT en sangre y al igual que la nefrotoxicidad son totalmente reversibles.

Las infecciones, al igual que con inmunosupresión convencional, son una complicación frecuente hasta en un tercio de los pacientes tratados con ciclosporina A: son preferentemente bacterianas sin que haya predominio de ningún agente en especial.

Quizás uno de los aspectos más controvertidos es la aparición de linfomas en pacientes tratados con ciclosporina A. CALNE^{3,12,14} ha observado tres linfomas en su se-

TABLA II

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CICLOSPORINA A

| Serie y N.º casos | Nefrotoxicidad | INFECCIONES | | | | TUMORES | | | |
|-------------------|----------------|---|--|---|--|--|------------------------|---|-------------------|
| | | Virus | Bacterias | Hongos | Otros | Linfomas | Fibroadenomas mamarios | Hepatotoxicidad | Toxicidad medular |
| Calne ... 51 | Sí | 5 enfermos Herpes: 3 CMV: 1 Mononucleosis: 1 | 7 enfermos Sepsis: 5 Pielonef.: 1 Absc. subtrénico: 1 | 4 enfermos Candidas: 1 Sin especificar: 3 | 2 enfermos Neumocistis | 3 enfermos Yeyunal: 1 Gastro-duoden.: 1 Diseminado: 1 | 2 enfermos | ? | Muy débil |
| Starzl ... 22 | Sí | No | 1 enfermo Tbc. pulmonar | No | 2 enfermos Nocardia: 1 Amebas: 1 | No | No | 6 enfermos ↑ Bilirrubina ↑ F. alcalina ↑ GOT-GPT | No |
| Fernando 11 | ? | 2 enfermos Herpes: 1 CMV: 1 | 2 enfermos Abs. perirrenales | 2 enfermos Candidas | No | 1 enfermo | No | 8 enfermos ↑ Bilirrubina ↑ F. alcalina ↑ FOT-GPT | ? |

rie, con aumento de los niveles séricos de anticuerpos contra el antígeno capsular del virus de Epstein-Barr²². En el resto de las series de trasplantes renales sólo se ha descrito un caso más de linfoma²³, también con posible relación con el mismo virus. No obstante, los linfomas son una secuela potencial de una inmunosupresión potente y no hay datos para pensar que la ciclosporina A sea en este sentido diferente a la inmunosupresión convencional; hay que tener en cuenta, además, que en las series comunicadas existen casos de asociación de varios inmunosupresores (2 de los pacientes de CALNE), lo que hace necesario el análisis de mayor número de casos tratados para sacar consecuencias válidas.

En ninguna serie se ha observado toxicidad medular o bien ésta ha sido muy leve, hecho ya demostrado en las experiencias animales. Los resultados clínicos comunicados por POWLES¹⁹ en su serie de 20 pacientes, que recibieron trasplante de médula, son muy favorables al empleo de la ciclosporina, con una reducción significativa en la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped en comparación con el grupo tratado con metrotexate.

Se han descrito algunos efectos colaterales de escasa importancia como la hipertrofia gingival, «flushing» en extremidades, ligera hipertricosis y temblor fino en manos, que en ningún caso obligaron a suspender el tratamiento.

Uno de los objetivos fundamentales en el desarrollo del trasplante de órganos es encontrar un tratamiento inmunosupresor sin peligros y de eficacia indiscutible. La ciclosporina A es un paso más en la búsqueda de estos objetivos; es un inmunosupresor potente, muy eficaz, de toxicidad medular débil y, lo que es más importante, su utilización posibilita la suspensión del tratamiento esteroideo. El conocimiento de los efectos secundarios a largo plazo clarificará en un futuro las esperanzas sobre este nuevo inmunosupresor.

BIBLIOGRAFIA

- BOREL, J. F.; FEURER, C.; GUBLER, H. U., y STAHELIN, H.: «Biological effects of Cyclosporin A: A new antilymphocytic agent». *Agents and Actions*, 6: 468, 1976.
- KOSTAKIS, A. J.; WHITE, D. J. G., y CALNE, R. Y.: «Prolongation of rat heart allograft survival by Cyclosporin A». *IRCS Med. Sci.*, 5: 595, 1977.
- CALNE, R. Y.; ROLLES, K., y WHITE, D. J. G.: «La Cyclosporine A en Transplantation d'organes». *Actualites Nephrologiques de l'Hospital Necker*, ed. Flammarion, pg. 315, 1980.
- TUTSCHKA, P. J.: «Cyclosporin A. A new outlook for immunosuppression in clinical transplantation». *Blut*, 39: 81, 1979.
- GREEN, C. L., y ALLISON, A. C.: «Extensive prolongation of rabbit kidney allograft survival after short term Cyclosporin A treatment». *Lancet*, 1: 1182, 1978.
- KLAUS, G. G. B.: «The effects of Cyclosporin A on the immune system». *Immunology Today*, 2: 83, 1981.
- DUNN, D. C.; WHITE, D. J. G., y HERBERTSON, B. M.: «Persistent nonspecific immunosuppression after a course of Cyclosporin A». *Transplantation*, 29: 349, 1980.
- WHITE, D. J. G.; PLUMB, A. M.; PAWELEC, G., y BRONS, G.: «Cyclosporin A: An immunosuppressive agent preferentially active against proliferating T cells». *Transplantation*, 27: 55, 1979.
- GORDON, M. Y., y SINGER, J. W.: «Selective effects of Cyclosporin A on colony-forming lymphoid and myeloid cells in man». *Nature*, 279: 433, 1979.
- LEAPMAN, S. B.; FILO, R. S.; SMITH, E. J., y SMITH, P. G.: «In vitro effects of Cyclosporin A on lymphocyte subpopulations». *Transplantation*, 30: 404, 1980.
- ROUTHIER, G.; EPSTEIN O.; ANOSSY, G.; THOMAS, H. C. y SHERLOCK, S.: «Effects of Cyclosporin A on suppressor and induced T lymphocytes in primary biliary cirrhosis». *Lancet*, 2: 1223, 1980.
- CALNE, R. Y.; ROLLES, K.; WHITE, D. J. G.; THIRU, S.; EVANS, D. B.; McMASTER, P.; DUNN, D. C.; CADDOCK, G. N.; HENDERSON, R. G.; AZIZ, S., y LEWIS, P.: «Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidney, 2 pancreases and 2 livers». *Lancet*, 2: 1033, 1979.
- STARZL, T. E.; IWATSUKI, S.; KLINTMALM, G.; SCHROTER, G. P.; IWAKI, Y.; KOEP, L. J.; TERASAKI, P. I., y POERTER, K. A.: «The use of Cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation». *Surg. Gynecol. Obstet.*, 151: 17, 1980.
- CALNE, R. Y.; ROLLES, K.; WHITE, D. J. G.; THIRU, S.; EVANS, D. B.; HENDERSON, R.; HAMILTON, D. L.; BOONE, H.; McMASTER, P.; GIBBY, O., y WILLIAMS, R.: «Cyclosporin A in clinical organ grafting». *Dial. Transplant.*, 10: 577, 1981.
- FERNANDO, O. N.; SWENY, P.; FARRINGTON, K.; ROGERS, H.; BAILLOD, R. A.; CHAN, M. K.; VARGHESE, Z., y MOORHEAD, J. F.: «Preliminary experience with cyclosporin A in human renal allografts». *Transplant. Proc.*, 12: 244, 1980.
- CALNE, R. Y.; WHITE, D. J. G.; EVANS, D. B.; THIRU, S.; HENDERSON, R. G.; HAMILTON, D. V.; ROLLES, K.; McMASTER, P.; DUFFY, T. J.; McDOUGALL, B. R. D., y WILLIAMS, R.: «Cyclosporin A in cadaveric organ transplantation». *Br. Med. J.*, 282: 934, 1981.
- MORRIS, P. J.; CHAN, L.; FRENCH, M., y TING, A.: «Suppression of renal allograft rejection». *Dial. Transplant.*, 10: 570, 1981.
- KLINTMALM, G. B. G.; IWATSUKI, S., y STARZL, T. E.: «Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients». *Lancet*, 1: 470, 1981.
- POWLES, R. L.; CLINK, H. M.; PENCE, D.; MORGENSTERN, G.; WATSON, S. G.; SELBY, P. S.; WOODS, M.; BARRET, A.; JAMESON, B.; SLOANE, J.; LAWLER, S. D.; KAY, H. E. M.; LAWSON, D.; McELWAIN, T. J., y ALEXANDER, P.: «Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after bone-marrow transplantation». *Lancet*, 1: 327, 1980.

EDITORIALES

20. SHULMAN, H.; STRIKER, G.; DEEG, H. J.; KENNEDY, M.; STORB, R., y DONNALL, E.: «Nephrotoxicity of Cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation: Glomerular thromboses and tubular injury». *N. Engl. J. Med.*, 305: 1392, 1981.
21. HALL, B. M.; TILLER, D. J.; SHEIL, A. G. R.; DUGGIN, G. G.; HORVATH, J. S.; JOHNSON, J. R.; STEPHEN, M. S.; MAY, J.; ROGERS, J. P.; THOMPSON, J. F., y BOULAS, J.: «Cyclosporin A in oliguric renal transplant recipients». *Lancet*, 2: 876, 1981.
22. NAGINGTON, J., y GRAY, J.: «Cyclosporin A, immunosuppression, Epstein-Barr antibody, and lymphoma». *Lancet*, 1: 536, 1980.
23. CRAWFORD, D. H.; THOMAS, J. A.; JAWOSSY, G.; SWENY, P.; FERNANDO, O. N.; MOORHEAD, J. F., y THOMPSON, J. H.: «Epstein-Barr virus nuclear antigen positive lymphoma after cyclosporin A treatment in patient with renal allograft». *Lancet*, 1: 1355, 1980.