

## ORIGINALES

# *Toxicidad renal de dosis bajas de ciclosporina-A en enfermos sin nefropatía*

C. Quereda, C. Soria\*, M. Suárez\*\*, V. Pérez\*, J. Sabater, M. Fernández Lucas, J. Navarro-Antolín y J. Ortuño  
Servicios de Nefrología, \* Dermatología y \*\* Oftalmología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

### RESUMEN

*Para evaluar si la ciclosporina-A induce nefrotoxicidad a dosis bajas se han estudiado 41 enfermos sin nefropatía previa mediante un estudio prospectivo, abierto y no controlado. Los pacientes recibían dosis iguales o inferiores a 5 mg/kg/día de CsA como tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes. Se realizaron determinaciones seriadas en sangre y orina de: urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, CO<sub>2</sub> total, calcio, fósforo, magnesio, glucosa y niveles de CsA. En 29 enfermos se realizó una prueba de acidificación con furosemida.*

*Las cifras plasmáticas de Cr y urea se elevaron desde el primer mes (Cr,  $0,8 \pm 0,02$  mg/dl vs  $1,2 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ ; urea,  $29,2 \pm 1,2$  mg/dl vs  $42 \pm 1,8$ ,  $p < 0,01$ ) y volvieron a la concentración basal al suspender la CsA. El ácido úrico plasmático se elevó desde el primer mes ( $4,9 \pm 0,12$  mg/dl vs  $6,17 \pm 0,32$ ,  $p < 0,01$ ) y un 30 % de los casos desarrollaron hiperuricemia. El CO<sub>2</sub> total descendió en el primer mes ( $26,4 \pm 0,33$  vs  $23,4 \pm 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), normalizándose al sexto. El 17 % de los pacientes tuvieron una prueba de acidificación con furosemida anormal. El Mg plasmático disminuyó desde el primer mes de evolución ( $2,4 \pm 0,02$  mg/dl vs  $1,7 \pm 0,02$ ,  $p < 0,01$ ). La excreción de P aumentó en el primer mes ( $554 \pm 24,7$  mcg/min/100 ml FG vs  $870 \pm 27,6$ ,  $p < 0,05$ ), a la par que se objetivó un descenso de la RTP ( $86,8 \pm 0,96$  % vs  $79 \pm 2,4$ ,  $p < 0,05$ ). La TAS y TAD se elevaron después de iniciar el tratamiento y el 32 % desarrollaron HTA de novo o mal control de hipertensión arterial previa.*

*Concluimos que el tratamiento con dosis bajas de CsA produce una disminución transitoria del filtrado glomerular e hipertensión arterial y alteraciones en el manejo tubular del ácido úrico, fósforo, magnesio e hidrógeno.*

Palabras Clave: **Nefrotoxicidad. Ciclosporina-A. Enfermedades autoinmunes.**

Recibido: 23-IX-94.  
En versión definitiva: 11-I-95.  
Aceptado: 11-I-95.

Correspondencia: Dr. Carlos Quereda Rodríguez-Navarro.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
28032 Madrid.

## NEPHROTOXICITY IN LOW CYCLOSPORINE A SCHEDULES FOR NON RENAL DISEASES

### SUMMARY

To evaluate whether low-Cyclosporine A schedules induce nephrotoxicity 41 patients were studied using an open, non-controlled, prospective study. Patients had previous normal renal function and were treated with Cyclosporine for different autoimmune diseases (initial dose 5 mg/Kilogram/day or lower). Urea, creatinine, creatinine clearance, Uric Acid, Sodium, Potassium, Chloride, Phosphate, Calcium, Magnesium, total CO<sub>2</sub>, glucose concentrations were monthly measured both in plasma and in urine. Creatinine clearance and CsA levels were also performed. A Furosemide acidification test was carried out in 29 cases. At one month on CyA an increase in serum creatinine ( $0.8 \pm 0.02$  mg/dl vs  $1.2 \pm 0.02$  p < 0.01), urea ( $29.2 \pm 1.2$  mg/dl vs  $42 \pm 1.8$  p < 0.01) and uric acid ( $4.9 \pm 0.12$  mg/dl vs  $6.17 \pm 0.32$  p < 0.01) were observed and hyperuricemia was developed in 30 % of the patients. Total CO<sub>2</sub> decreased at 1 month ( $26.4 \pm 0.33$  vs  $23.4 \pm 0.32$  p < 0.01) but return to basal levels at 6 months. An abnormal Furosemide test was detected in the 17 % of the patients. Mg levels also decreased in the first month ( $2.4 \pm 0.02$  mg/dl vs  $1.7 \pm 0.02$  p < 0.01). An increase of the phosphate excretion ( $554 \pm 24.7$  mcg/min/100 ml GFR vs  $870 \pm 27.6$  p < 0.05) with a lower PTR ( $86.8 \pm 0.96$  % vs  $79 \pm 2.4$  p < 0.05) were also noted. Systolic and diastolic blood pressure increased after treatment with CyA and 32 % of patients developed hypertension.

We conclude that low-dose of CyA induce a transitory decrease of the glomerular filtration, hypertension and tubular handling abnormalities of urate, phosphate, magnesium and hydrogen.

Key words: **Nephrotoxicity. Cyclosporin-A. Autoimmune diseaser.**

### Introducción

El tratamiento con CsA ha mostrado su eficacia en formas severas de algunas enfermedades autoinmunes como psoriasis<sup>1-9</sup>, uveítis<sup>10-12</sup> o artritis reumatoide<sup>13-15</sup> y en formas clínicas de síndrome nefrótico con mala respuesta a los esteroides<sup>16-19</sup>. Asimismo, se está ensayado en otros procesos de base inmunológica en los que su eficacia e indicaciones están aún en discusión<sup>19-23</sup>.

La respuesta a la droga muestra algunas características comunes en todas estas enfermedades. Las más destacadas son que la recidiva del proceso es lo habitual a la terminación de un ciclo de tratamiento y que la nefrotoxicidad constituye el principal factor limitante de su utilización a largo plazo<sup>2-6, 10, 12-16, 20, 22, 24-32</sup>.

Los enfermos sin enfermedad renal previa constituyen un excelente modelo clínico para el estudio de la nefrotoxicidad por CsA. En ellos ha podido confirmarse que el daño renal crónico causado por la droga está relacionado con la dosis administrada<sup>1, 5, 8, 22, 24-26, 32</sup>, por lo que, ante la necesidad de prolongar el período terapéutico, se tiende a utilizar dosis cada vez menores. En este sentido, dosis tan bajas como 2-3 mg/kg/día se han mostrado eficaces en evitar recidivas en algunos procesos<sup>1, 3-6, 32</sup>. Sin embargo, no

conocemos la toxicidad potencial de esquemas terapéuticos con dosis bajas de CsA a largo plazo, si existe o no un nivel de dosificación de la droga libre de nefrotoxicidad o si, en cualquier caso, el daño producido es limitado y no progresivo.

En este estudio analizamos de forma prospectiva la evolución de diversos parámetros de función renal en enfermos con enfermedades autoinmunes, sin nefropatía previa y que fueron tratados con dosis bajas de ciclosporina-A.

### Material y métodos

Se ha realizado un estudio prospectivo, abierto y no controlado acerca de la influencia de la CsA en la evolución de parámetros de función renal y electrolitos en enfermos que presentaban una función renal normal antes del inicio del tratamiento.

#### 1. Enfermos estudiados

Entre septiembre de 1989 y junio de 1994 han sido remitidos a nuestro Servicio 49 enfermos con diversas enfermedades autoinmunes sin afectación renal, que fueron enviados para control de la función renal antes y durante el tratamiento con CsA. Hemos analizado la

evolución de los que cumplían los siguientes requisitos: 1) disponían de estudio basal completo, en el que se excluía la previa disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina superior a 85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la existencia de proteinuria (mayor que 0,2 mg/min), anomalías en el sedimento (más de 8.000 hematíes/minuto en el recuento de Addis) o hiperuricemia (ácido úrico en plasma superior a 6,5 mg/dl en mujeres y 8 mg/dl en hombres). Por esta última razón se han excluido del análisis cuatro enfermos, todos afectados de psoriasis. 2) También han sido excluidos todos aquellos casos con menos de un mes de evolución controlada. Por este motivo se excluyeron cuatro enfermos. El resto de los casos han sido incluidos para análisis, aunque se perdiera su control en revisiones posteriores, lo que sucedió en seis enfermos (uno en la revisión de los tres meses y cinco en la de los seis meses). Doce enfermos continuaban en tratamiento en el momento de cerrar el trabajo. Tras estas premisas, finalmente incluimos en nuestro estudio a 41 pacientes, de ellos 20 hombres y 21 mujeres, con una edad media de 39,1 (19-59) años; 29 casos padecían una forma severa de psoriasis, cuatro morfea, dos esclerodermia difusa sin afectación renal, un fascitis eosinofílica, cuatro una uveítis y un caso una enfermedad de Behçet con afectación ocular. Ninguno recibía drogas que pudieran potencialmente influir sobre la función renal.

## 2. Administración de CsA

Los enfermos fueron tratados con CsA (Sandimmun, 100 mg/ml, Sandoz, S. A) por vía oral en dos dosis diarias. En 38 casos la dosis inicial fue de 5 mg/kg/día y en tres de 3 mg/kg/día. La dosis se ajustaba posteriormente en base a los niveles sanguíneos de CsA, aparición de efectos secundarios y resultado terapéutico. La dosis media de CsA recibida al final del primer mes de tratamiento fue de 4,42 mg/kg (n = 41); de 4,3 + 0,07 mg/kg al tercer mes (n = 40); de 2,2 + 0,8 (n = 33) al sexto mes; 3,1 + 0,9 mg/kg/día al noveno mes (n = 11) y 3,1 + 1,3 mg/kg/día al año de tratamiento (n = 6). Tres pacientes recibieron CsA durante dos años consecutivos.

## 3. Protocolo de estudio

Se realizaron las siguientes determinaciones antes del inicio del tratamiento y con una periodicidad mensual durante el primer semestre y cada tres meses a partir de entonces: urea (Ur), creatinina (Cr), ácido úrico (AU), sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), CO<sub>2</sub> total, calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg) y glucosa (Glu) en sangre. Excreción urinaria de proteínas (PR), Glu, Na, K, Cl, AU, Ca y P. Aclaramiento de creatinina (CCr). Excreción fraccional (EF) de Na, K, Cl, AU. Gradiente transtubular de potasio (GTTK) calculado

según West y cols.<sup>33</sup>, Cao/Cro y reabsorción tubular de fósforo (RTP). Todas estas determinaciones se realizaron con un autoanalizador Astra-8 (Beckman, S. A). También se determinaron los niveles sanguíneos de CsA utilizando un inmunoensayo de polarización de fluorescencia<sup>34</sup>, y se estudió el sedimento mediante microscopía óptica y recuento en cámara (Addis). En 29 enfermos se realizó una prueba de acidificación con furosemida a los tres meses de tratamiento con CsA. El test se realizó sólo en enfermos dermatológicos, excluyendo las patologías que en teoría puedan asociarse con acidosis tubular. La prueba se realizó por la mañana, tras doce horas de la última dosis de CsA. Se recogió un período basal de orina con tolueno, administrando a continuación 80 mg de furosemida por vía oral, y se recolectó la orina emitida en cuatro períodos de una hora. Todos los parámetros urinarios fueron corregidos por el filtrado glomerular (FG) expresados en  $\mu\text{mol}/100 \text{ ml FG}$ . El pH urinario se midió con un aparato Metrhom pHmeter mod. 654. La acidez titulable se determinó por titulación hasta pH 7,4 y el amonio urinario (NH<sub>4</sub>) mediante la reacción de Bertheló. El bicarbonato urinario se midió con un microgasómetro de Natelson y la excreción neta de ácido (ENA) como AT+NH<sub>4</sub>-CO<sub>3</sub>H. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete bioestadístico Babel (Horus Harware, S. A.). En las tablas se indican los valores medios (x) y el error estándar de la media (eem) obtenidos antes del inicio del tratamiento (basal) y al final del 1, 3, 6, 9, 12 mes de tratamiento con CsA y un mes después de su terminación (post-CsA). El análisis de diferencias entre los grupos se ha realizado mediante una T de Student para datos pareados o no pareados y el análisis de varianza (ANOVA). Para analizar la asociación de dos variables cualitativas y su dependencia de otros parámetros se han diseñado tablas de contingencia 2 X 2, utilizando el test de chi<sup>2</sup> con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según proceda. Se consideran significativas las diferencias con  $p < 0,05$ .

## Resultados

### 1. Evolución de urea, creatinina y aclaramiento de creatinina

Se resume en la [tabla I](#). Los valores medios de Cr y Ur plasmáticas se elevaron ligeramente, pero de forma significativa, desde el primer mes de tratamiento y volvieron a descender al terminarlo. En ocho casos (19 %), el aumento de Cr fue superior al 30 % de los valores basales, aunque sólo en cuatro fue superior a 1,5 mg/dl. Aun así el aumento de Cr motivó el abandono (temporal o definitivo) del tratamiento en tres casos. Los incrementos medios de Cr sobre los niveles basales fueron máximos al final del primer mes y

**Tabla I.** Evolución de urea, creatinina y aclaramiento de creatinina

Grupos		Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Post <sup>*</sup>
Cr (mg/dl)	n	41	41	40	31	11	6	30
	x	0,82	1,2	0,99	0,96	0,98	1,05	0,87
	eem	± 0,02	± 0,02	± 0,03	± 0,02	± 0,11	± 0,11	± 0,10
	p<	—	**	*	*	*	*	*
Incremento Cr (%)	x	—	16,6	11	13	13,4	17,8	7
	eem	—	± 2,8	± 2,8	± 3,3	± 3,4	± 8,1	± 2,4
Ur (mg/dl)	x	29,2	42	38,9	37	41,2	43,5	31,6
	eem	± 1,2	± 1,86	± 1,63	± 1,82	+ 2,3	± 3,2	± 0,10
	p<	—	**	*	*	*	*	*
Incremento Ur (%)	x	—	56	37	31	42	49	22
	eem	—	± 9	± 8,1	± 9	± 8	± 9,3	± 7,1
CCr (ml/min)	x	107	90	98	100	103	101	104
	eem	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27
	p<	—	*	*	*	*	*	*

<sup>\*</sup> Un mes post-CsA.

Se indican las diferencias en relación a la basal, \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

Si no constan, no son significativas.

disminuyeron a partir de entonces, coincidiendo con el descenso de la dosis de CsA administrada. Sin embargo, en el pequeño grupo de enfermos tratados durante un año con CsA, el incremento medio de Cr al final es similar al que existía al mes de tratamiento. El aumento de las cifras de Ur fue más importante y se mantuvo durante toda la evolución. El CCr era significativamente inferior al basal al mes de tratamiento, sin que se evidencien diferencias significativas en el resto de la evolución.

La Cr media de los seis enfermos tratados durante un año con CsA era en ese momento significativamente más alta que la basal ( $0,83 \pm 0,06$  vs  $1,05 \pm 0,10$ , p < 0,05), y lo mismo ocurría con la Ur sanguínea ( $29,8 \pm 3,3$  vs  $49,5 \pm 3,3$ , p < 0,001), con un incremento medio sobre los niveles previos al tratamiento del  $51,8 \pm 11$  %. Los valores de Cr, Ur, CCr o el incremento de Cr sobre los valores basales no se correlacionan con la dosis o con los niveles sanguíneos de CsA.

## 2. Evolución de los valores plasmáticos y urinarios de sodio, potasio, cloro y CO<sub>2</sub> total

La concentración de Na o Cl plasmáticos u excreción urinaria, así como las EF Na o EF Cl, no cambiaron significativamente a lo largo de la evolución. Tampoco se modificó el K sanguíneo, la excreción urinaria de K, la EF K o el GTTK. Por el contrario, el CO<sub>2</sub> total descende significativamente desde el primer mes postratamiento (basal;  $26,4 \pm 0,33$ ; un mes:  $23,4 \pm 0,32$  (p < 0,01); tres meses  $23,9 \pm 0,44$  (p < 0,05); seis meses  $24,4 \pm 0,32$  (NS); nueve meses:  $23,8 \pm 0,52$  (NS); un año:  $24,1 \pm 0,51$  (NS)). En cinco casos (17 %) el test de acidificación con furosemida fue anormal, sin que en ningún caso el pH urinario descendiera por debajo de 5,3. En éstos, el máximo

incremento postfurosemida de NH<sub>4</sub> ( $24,6 \pm 4,03$   $\mu\text{mol}/\text{min}/100$  ml FG vs  $38,9 \pm 2,7$   $\mu\text{mol}/\text{min}/100$  ml FG, p < 0,05), AT ( $13,5$   $\mu\text{mol}/\text{min}/100$  ml FG vs  $19,9 \pm 1,01$   $\mu\text{mol}/\text{min}/100$  ml FG, p < 0,05) y ENA ( $36,5 \pm 3,2$  vs  $54,5 \pm 3,09$   $\mu\text{mol}/\text{min}/100$  ml FG, p < 0,05) fue inferior al de los casos con pruebas normales. Por el contrario, no existían diferencias en la excreción de bicarbonato, EF Na, EF K o GTTK.

## 3. Evolución de calcio, fósforo y magnesio

Se refleja en la [tabla II](#). Las concentraciones plasmáticas de Ca o P no cambiaron a lo largo de la evolución. La excreción urinaria de P aumentó ligera aunque significativamente, al tiempo que, en forma similar, disminuyó la RTP. El magnesio disminuyó significativamente desde el primer mes de evolución y a lo largo de todo el tratamiento.

## 4. Evolución del ácido úrico

El ácido úrico plasmático sube precozmente en todos los enfermos, con independencia de la dosis de CsA administrada o los niveles sanguíneos. Sus valores son más altos que los basales desde el primer mes y durante todo el período terapéutico, volviendo lentamente al nivel basal al suspender la mediación. En 13 casos (31 %) el ascenso superó el límite superior de la normalidad. Esto sucedió en 10 de los 29 casos diagnosticados de psoriasis (34 %) y en tres (25 %) de los 12 enfermos restantes (diferencias no significativas). De forma paralela se observa aumento de la uricosuria, tanto expresada en valor absoluto como corregida por el filtrado glomerular o expresada como excreción fraccional de úrico o cociente úrico/creatinina ([tabla III](#)).

**Tabla II.** Evolución de calcio, fósforo y magnesio

1. Valores plasmáticos		Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Post <sup>†</sup>
Ca (mg/dl)	n	41	41	40	31	11	6	30
	x	8,85	8,89	9,1	9,2	9	8,88	9,02
	eem	± 0,04	± 0,05	± 0,03	± 0,05	± 0,03	± 0,03	± 0,03
	p<	–						
P (mg/dl)	x	3,8	3,5	3,4	3,3	3,4	3,6	3,6
	eem	± 0,09	± 0,07	± 0,10	± 0,11	± 0,09	± 0,05	± 0,04
	p<	–						
Mg (mg/dl)	x	2,44	1,79	1,77	1,74	1,76	1,79	2,09
	eem	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02	± 0,02
	p<	–	***	***	***	*		

2. Valores urinarios		Basal	1 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Post <sup>†</sup>
Ca (± µg/min 100 ml FG)	n	41	41	40	31	11	6	30
	x	84	87	88	89	81	79	82
	eem	± 14,3	± 11,2	± 16,1	± 13,2	± 10,2	± 15,2	± 13
	p<	–						
P (± µg/min 100 ml FG)	x	554	870	765	689	646	601	569
	eem	± 24,7	± 27,6	± 70,7	± 45,1	± 28	± 38	± 29,6
	p<	–	*	*	*			
RTP (%)	x	86,8	79	80	84	85,8	85	87
	eem	± 0,96	± 2,41	± 1,36	± 0,90	± 0,97	± 0,89	± 0,93
	p<	–	*	*				

<sup>†</sup> Un mes post-CsA.

Se indican las diferencias en relación a la basal, \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

Si no constan, no son significativas.

**Tabla III.** Evolución de ácido úrico

Grupos		Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Post <sup>†</sup>
AU plasma (mg/dl)	n	41	41	40	31	11	6	30
	x	4,91	6,17	5,73	5,91	5,79	5,68	5,02
	eem	± 0,12	± 0,32	± 0,33	± 0,22	± 0,11	± 0,12	± 0,10
	p<	–	**	*	*	*	*	
AU orina (mg/min 100 ml FG)	x	29,7	42,5	45,8	45,8	38,3	39,2	32
	eem	± 0,02	± 1,86	± 2,63	± 1,8	± 2,3	± 3,2	± 4,10
	p<	–	**	**	*	*	*	
Ef AU (%)	x	7,03	8,81	9,63	9,30	7,86	8,05	7,33
	eem	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27	± 2,27
	p<	–	*	*	*	*	*	

<sup>†</sup> Un mes post-CsA.

Se indican las diferencias en relación a la basal, \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

Si no constan, no son significativas.

### 5. Evolución de la tensión arterial

La tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, sube de forma significativa tras iniciar el tratamiento con CsA, retornando a cifras próximas a las basales al suspenderlo (fig. 1). No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de hipertensión arterial y la dosis o niveles de CsA o los cambios de creatinina, urea o aclaramiento de creatinina.

En total, 13 enfermos (32 %) desarrollaron hipertensión arterial durante el tratamiento. Ocho de ellos (61 %) no eran hipertensos previos y cinco (39 %) sí lo eran. En la tabla IV se analiza la relación existente entre la situación tensional basal y el desarrollo de HTA post-CsA. Los siete enfermos con HTA diagnosticada estaban normotensos antes del inicio del tratamiento (TA diastólica igual o inferior a 90 mmHg), pero cinco de ellos (71 %) empeoraron su control al tratarse con CsA. Por otra parte, desarrollaron HTA 8

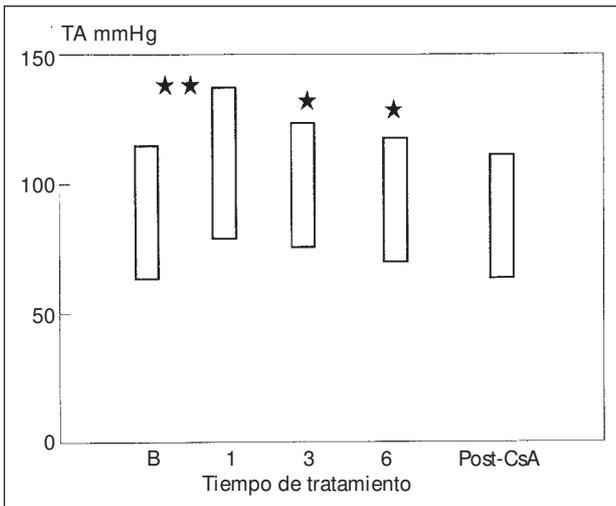


Fig. 1.—Evolución de la presión arterial en nuestros enfermos tratados con bajas dosis de CsA. Tiempo de tratamiento: B = basal; 1, 3, 6 meses. Post-CsA = 1 mes después de terminar el tratamiento. Diferencias en relación a la basal: \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$ .

**Tabla IV.** HTA post-CsA: Influencia de la situación tensional basal y del incremento de creatinina plasmática

Desarrollo HTA post-CsA	HTA pre-CsA <sup>1</sup>		Incremento Cr post-CsA <sup>2</sup>	
	Sí	No	< 20 %	> 20 %
n total	7	34	10	31
Sí HTA n (%)	5 (71)	8 (26)	10 (100)	3 (9,6)
No HTA n (%)	2 (29)	26 (84)	0	28 (90,4)
Diferencias	$p < 0,05$		$p < 0,01$	

<sup>1</sup> Controlada con tratamiento.

<sup>2</sup> En relación al nivel basal.

de los 34 pacientes que eran normotensos antes del inicio del tratamiento (26 %). Puede también observarse que el desarrollo de HTA post-CsA y el deterioro de función renal (medida por el incremento de Cr sobre los niveles basales) se asocian significativamente: Todos los casos con aumento de Cr superior al 20 % sobre los valores pretratamiento se hicieron hipertensos, mientras que esto sucedía sólo en el 10 % de los casos en los que el incremento de Cr era inferior a este nivel. En nueve casos (62 %), la hipertensión arterial se controló al descender la dosis de CsA, pero otros cuatro (38 %) precisaron tratamiento hipotensor (o aumento permanente de las dosis previas).

### 6. Otros efectos secundarios

Seis casos (15 %) tuvieron molestias gástricas, 11 (27 %) hipertrofia gingival, siete (17 %) temblor distal

fino. Quince de las 21 mujeres (71 %) dijeron notar aumento de vello o franca hipertrichosis.

### Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto que la utilización de dosis bajas de CsA produce un aumento significativo de la Cr y de la urea plasmática desde el primer mes de tratamiento, que se mantiene a lo largo del mismo y se normaliza al suspender la droga. Sin embargo, se ha cuestionado que la concentración plasmática de Cr y el aclaramiento de creatinina sean parámetros adecuados para valorar la función renal en enfermos tratados con CsA, porque la droga induce un aumento de su secreción tubular: la concentración plasmática de esta Cr o su aclaramiento pueden supervalorar el filtrado glomerular <sup>32, 35, 36</sup>.

Por otra parte, en otros estudios se encuentra una buena correspondencia entre los hallazgos histológicos renales y el descenso del aclaramiento de creatinina <sup>2, 3, 22, 28, 29, 37</sup>. Pei y cols. <sup>8</sup> señalaron que las lesiones histológicas crónicas secundarias a nefrotoxicidad de enfermos tratados durante más de dos años con dosis bajas de CsA se correlacionaban con la existencia de episodios agudos de nefrotoxicidad (definidos como incrementos reversibles de la Cr plasmática superiores al 80 %). En el mismo sentido, Feutren y cols. <sup>22</sup> describen que los casos que tenían incrementos de creatinina iguales o inferiores al 30% no presentaban alteraciones histológicas significativas, al contrario de los pacientes que tenían incrementos superiores al 50 %, que tenían un daño histológico renal importante.

En nuestro estudio, el 19 % de los casos tuvo un incremento de la creatinina plasmática superior al 30 %, disminuyendo al bajar la dosis, excepto en tres casos que tuvo que ser suspendida (temporal o definitivamente) por esta causa. El incremento de creatinina fue máximo al final del primer mes, coincidiendo con la mayor dosis media de CsA administrada, aunque no se encontró asociación significativa entre ambos parámetros. Tampoco se halló asociación entre el incremento de creatinina y los niveles séricos de CsA.

En todos los enfermos estudiados, el aclaramiento de creatinina, la urea y creatinina sérica recuperaron los valores basales al suspender la droga. Este hallazgo sugiere que el tratamiento con CsA a las dosis empleadas y en el período de observación que comprende nuestro estudio produce una disminución reversible del filtrado glomerular. No obstante, no podemos conocer las consecuencias que produce a largo plazo, dado que el número de enfermos controlados con uno y dos años de tratamiento es pequeño.

La mayoría de los autores encuentra aumento de urea y creatinina plasmática, y con menos frecuencia

descenso del filtrado glomerular al utilizar dosis bajas de CsA. Estas anomalías suelen normalizarse al descender la dosis administrada o suspenderla<sup>2-4, 6, 7, 12, 19, 22, 25, 26, 30-32, 37, 38</sup>. Sin embargo, no está claro si la utilización prolongada de la droga puede ocasionar un daño renal irreversible a largo plazo. Desde luego, se ha observado progresión a la insuficiencia renal en enfermos tratados con dosis medias o altas de CsA<sup>10, 14, 19, 24 - 26</sup>. Para algunos esto no sucede cuando se administran dosis inferiores a 5 mg/kg/día<sup>7, 22, 30, 37, 38</sup>. En este sentido, en el análisis del registro internacional de biopsias renales en enfermos tratados con CsA no se encuentra evidencia histológica de daño renal cuando la dosis empleada estaba por debajo del límite antes indicado<sup>22</sup>. En este estudio, la nefrotoxicidad histológica se correlaciona con la dosis inicial administrada, y cuando se utilizan dosis superiores a 5 mg/kg/día se encontró nefrotoxicidad en el 40 % de los pacientes. Por el contrario, Zachariae y cols.<sup>28</sup> objetivan un aumento significativo del intersticio renal y descenso del filtrado glomerular en pacientes tratados con dosis bajas de CsA durante un año, y Powles y cols.<sup>30</sup> encuentran lesiones de nefrotoxicidad en seis de ocho enfermos con enfermedades autoinmunes y más de cinco años de tratamiento con dosis de CsA inferiores a 5 mg/kg/día.

Con independencia del filtrado glomerular se han detectado en estos enfermos otras anomalías de la función renal. En la mayoría de nuestros enfermos el ácido úrico en sangre aumentó precozmente y el 30 % desarrolló hiperuricemia. No hemos encontrado diferencias en este sentido entre el grupo con psoriasis y el resto de los enfermos. No obstante, hay que tener en cuenta que los casos con hiperuricemia basal han sido eliminados del estudio y que esto sucedió más frecuentemente en los enfermos psoriásicos.

El aumento de la excreción fraccional de úrico durante el tratamiento con CsA, al compararlo con la situación basal, constituye una observación de gran interés que podría estar, aparentemente, en contradicción con el concepto de una disminución del aclaramiento de uratos como base fisiopatológica de la hiperuricemia inducida por CsA. Nuestro mismo grupo ha demostrado, mediante estudios funcionales, una disminución de la fase secretora de úrico en enfermos trasplantados tratados con CsA comparados con los tratados con azatioprina<sup>40</sup>. No obstante, el comportamiento de la excreción fraccional no implica el mecanismo último responsable del desarrollo de hiperuricemia, y por eso, para aclarar esta cuestión, son necesarios los estudios funcionales. No puede descartarse que, en el riñón intacto con función basal normal, sin otras drogas que influyan en la reabsorción de uratos, una disminución de la fase secretora (inductora de hiperuricemia) pueda seguirse

de una disminución compensadora de la fase reabsortiva (presecretora y postsecretora) para tratar de minimizar el aumento de la carga filtrada. Desgraciadamente no hemos encontrado otros trabajos realizados en enfermos tratados con CsA por enfermedades autoinmunes, en los que se siga prospectivamente la evolución de la uricosuria, utilizando al propio enfermo como su control. En cualquier caso, la resolución definitiva del problema exige la realización de estudios funcionales en distintos momentos de la terapéutica con CsA.

El descenso de los niveles plasmáticos de CO<sub>2</sub> y una prueba de acidificación con furosemida anormal en el 17 % de los pacientes indican que existe una acción de la CsA, estructural o probablemente funcional, sobre la capacidad de acidificación renal. Esta alteración ha sido encontrada por otros autores<sup>41, 42</sup> y nosotros la hemos descrito en un trabajo previo<sup>43</sup>, en el que cada enfermo era su propio control, mediante realización seriada de la prueba de acidificación con furosemida. En ellos también se observó un menor incremento postfurosemida de amonio y de la acidez titulable, sin encontrar diferencias en la excreción de potasio, aunque sí en el gradiente transtubular de potasio. Estos resultados sugieren que la CsA induce un trastorno en la capacidad de acidificación del túbulo distal. La presencia de un K y EF K normales en enfermos tratados con bajas dosis de CsA ha sido descrita por otros investigadores<sup>2, 29</sup>, que sugieren que existe un trastorno secretor de hidrogeniones o un defecto tubular dependiente de voltaje. También puede ocurrir que las alteraciones en el manejo del potasio sólo se hagan evidentes en períodos prolongados de tratamiento o utilizando métodos de estudio más agresivos.

Otro efecto secundario frecuente es el desarrollo de hipertensión arterial. El 33 % de los enfermos presentaron HTA de comienzo o mal control de la hipertensión arterial previa. En este trabajo se demuestra que en estos casos con hipertensión arterial basal es muy frecuente que se produzca un peor control con el tratamiento ciclosporínico. Por otra parte, la hipertensión arterial en sí misma puede constituir un marcador de nefrotoxicidad, ya que en nuestro estudio encontramos una relación entre su prevalencia y la de casos con mayor incremento de la creatinina sobre los niveles basales. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controla al disminuir la dosis de CsA, pero un 30 % necesitaron mediación hipotensora o aumento de las dosis previas. Este importante efecto de la CsA también ha sido señalado previamente con dosis bajas<sup>44</sup>. Seguramente, los bloqueantes del calcio constituyen los hipotensores de elección en estos casos, dada la acción protectora de la toxicidad renal por CsA descrita con ellos<sup>45, 46</sup>.

El descenso de los niveles de magnesio ha sido encontrado en tratamientos con mayores dosis de CsA,

relacionándose con un aumento de la pérdida renal de este catión, que produce, a veces, hipomagnesemias moderadas que precisan la administración de suplementos orales de este elemento<sup>47</sup>. En nuestro trabajo comprobamos que este fenómeno sucede también al utilizar dosis bajas de CsA, por lo que la determinación de este catión debe incluirse en el control periódico de los enfermos tratados con dosis bajas de esta droga. Por otra parte, el discreto aumento en la excreción de fosfato, irregularmente encontrada en la literatura<sup>10, 19, 26, 48</sup>, puede relacionarse con pequeñas disminuciones del filtrado glomerular más que con una tubulopatía proximal.

Por último, las complicaciones no renales de la CsA (gástricas, hipertricosis, hiperplasia gingival, temblor) no son infrecuentes con esta dosificación, aunque generalmente no obligan a la suspensión del tratamiento.

Podemos concluir que dosis bajas de CsA producen alteraciones de la función renal habitualmente reversibles cuando se disminuye la dosis o se suspende el tratamiento. No obstante, existe alguna evidencia de que dosis de 5 mg/kg/día pueden inducir arteriopatía y nefropatía intersticial crónica a largo plazo en algunos casos. Queda por determinar si esto sucede con dosis más bajas (2-3 mg/kg/día) que pueden ser eficaces para controlar las manifestaciones autoinmunes de muchos enfermos. Por otra parte, es necesario encontrar marcadores más sensibles que la creatinina para la detección precoz de la nefrotoxicidad inducida por CsA.

## Bibliografía

- Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS y Valdimarsson H: Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J* 293:731-732, 1986.
- Gupta AK, Rocher LL, Schmaltz SP, Goldfarb MT, Brown MD, Ellis CN y Voorhees J: Short-term changes in renal function, blood pressure and electrolyte levels in patients receiving cyclosporine for dermatologic disorders. *Arch Intern Med* 151:356-362, 1991.
- Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley H, Rocher L, Wheeler S, Hamilton TA, Parish TG, Ellis-Madu M, Duell E, Annesley TM, Cooper KD y Voorhees J: Cyclosporine for plaque-type psoriasis. *N Engl J Med* 324:277-284, 1991.
- Korstanje MJ y Van de Staak W: Long-term treatment of psoriasis with cyclosporin-A side-effects, minimal effective dose and cyclosporin blood levels. *Clin Exp Dermatol* 16(1):8-10, 1991.
- Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L y Welzel D: Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol* 26(1):86-90, 1992.
- Fry L: Psoriasis: immunopathology and long-term treatment with cyclosporin. *J Autoimmun* 5:277-283, 1992.
- Soria C: Psoriasis y Cyclosporina. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares, 1991.
- Pei Y, Scholey JW, Katz A, Schachter R, Murphy GF y Cattran D: Chronic Nephrotoxicity in Psoriatic Patients treated with low-dose cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 23:528-536, 1994.
- Towler HM, Lightman SL y Forrester J: Low-dose cyclosporin therapy of ocular inflammation: preliminary report of a long-term follow-up study. *J Autoimmun* 5:259-264, 1992.
- Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovich TT, Sabnis SG, Preuss HG y Nussenblatt RB: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med* 314:1293-1298, 1986.
- Austin HA, Palestine AG, Sabnis S, Balow JE, Preuss HG, Nussenblatt R y Antonovich TT: Evolution of Cyclosporin Nephrotoxicity in patients treated for autoimmune uveitis. *Am J Nephrol*, 9:392-402, 1989.
- Margolis DJ, Guzzo C, Johnson J y Lazarus GS: Alterations in renal function in psoriasis patients treated with cyclosporine, 5 mg/kg/day. *J Am Acad Dermatol* 26 (2):195-197, 1992.
- Berg KJ, Oystein F, Bjerkhoel F, Amundsen E, Djoseland O, Rugstad HE y Westre B: Side-effects of cyclosporine A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Kidney Int* 29: 1180-1187, 1986.
- Dijkmans BA, Van Rijthoven AW, Goei The HS, Boers- y Cats- A: Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 22(1):30-36, 1992.
- Cohen DJ y Appel GB: Cyclosporine: nephrotoxic effects and guidelines for safe use in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 21 (6 Suppl 3):43-8, 1992.
- Meyrier A, Noël LH, Auriche P y Callard P: Long-Term tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45:1446-1456, 1994.
- Webb KL, Sargent P y Burke JR: Cyclosporin therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 29(3):188-191, 1993.
- Clasen W, Kindler J, Mihatsch MJ y Sieberth HG: Longterm treatment of minimal change nephrotic syndrome with cyclosporine: a control biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 3:733-737, 1988.
- Mason J: The pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals. *Pediatr Nephrol* 4:554-574, 1990.
- Tegez AM, Doorenbos JM, Minderhoud JM y Donker AJM: Prospective serial renal function studies in patients with non-renal disease treated with Cyclosporine A. *Transplant Proc* 20:530-533, 1988.
- Hannedouche T, Natov S, Garev L, Márquez LP, Delgado A, Boitard C, Lacour B y Grunfeld JP: Renal haemodynamic effects of short term cyclosporine A administration in patients with Insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 3:168-173, 1990.
- Feutren G y Mihatsch MJ: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 18, 326(25):1654-1660, 1992.
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L y Hall K: A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 21, 681:539-551, 1993.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Leutsher J y Perlroth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*, 311:699-705, 1984.
- McNally PG y Feehally J: Pathophysiology of Cyclosporine A nephrotoxicity: experimental and clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 7:791-804, 1992.
- Myers BD: Cyclosporine Nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
- Svenson K, Bohman SO y Hallgren R: Renal interstitial fibrosis and vascular changes. Occurrence in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine therapy. *Arch Intern Med* 146:2007-2010, 1986.

28. Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K y Olsen S: Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. Studies on pretreatment and posttreatment kidney biopsy specimens. *JAm Acad Dermatol* 26(3 Pt 2); P415-9, 1992.
29. Balletta M, Libetta C, Fuiano G, Delfino M, Brunetti B, Ungaro B y Conte G: Effects of a two-month treatment with low oral doses of cyclosporin on renal function. *Nephrol Dial Transplant* 6:324-329, 1991.
30. Powles AV, Cook T, Hulme B, Baker BS, Lewis HM, Thomas E, Valdmarrsson H y Fay L: Renal function and biopsy findings after 5 year's treatment with low-dose cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 128 (2):159-165, 1993.
31. Silverman AK, Emmett M y Menter A: Can maintenance cyclosporine be used in psoriasis without decreasing renal function? *Semin Dermatol* 11 (4):302-312, 1992.
32. Powles AV, Carmichael D y Hulme B: Renal function after long-term low-dose cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 122:665-669, 1990.
33. West ML, Marsden PA, Richardson RMA, Zettle RM y Halperin ML: New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 12:234-238, 1986.
34. Sabater J, Quereda C, Marcén R, Orofino L, Herrera I, Muñoz M, Villafuella J y Ortuño J: Comparative study of different methods for measuring blood Cyclosporine A levels in kidney transplantation. *Transplant Proc* 22:1720-1722, 1990.
35. Tomlanovich S, Golbetz H, Perloth M, Stinson E y Myers BD: Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 8:332-337, 1986.
36. Gilbert SC, Emmett M, Menter A, Silverman A y Klintmalm G: Cyclosporine therapy for psoriasis: serum creatinine measurements are an unreliable predictor of decreased renal function. *JAm Acad Dermatol* 21:470-474, 1989.
37. Feutren G y Mason J: Serum creatinine or glomerular filtration rate for monitoring cyclosporine therapy. *Lancet* 338:1017, 1991.
38. Chapman JR, Harding NGL, Griffiths D y Morris PJ: Reversibility of cyclosporine nephrotoxicity after 3 months treatment. *Lancet* 1:128-130, 1985.
39. Greenberg A, Thomson ME, Griffith BJ, Hardesty RL, Kormos RL, El Shahawy MA, Janosky JE y Pushett JB: Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients. A seven year follow-up. *Transplantation* 50:589-593, 1990.
40. Marcén R, Gallego N, Orofino L, Sabater J, Pascual J, Teruel J, Liaño F y Ortuño J: Influence of Cyclosporin A on renal handling of urate. *Transplant Int* 5 (Suppl 1):S81-S83, 1992.
41. Heering P y Grabensee B: Influence of Cyclosporin A on renal tubular function after kidney transplantation. *Nephron* 59:66-70, 1991.
42. Batlle DC, Gutterman C, Tarka J y Prasad R: Effect of short-term cyclosporine A administration on urinary acidification. *Clin Nephrol* 25 (Suppl 1):62-69, 1986.
43. Quereda C, Soria C, Gallego N, Sabater J, Pascual J, Orofino L y Ortuño J: Urinary Acidification Response to Furosemide Administration in patients on Low-Dose Cyclosporine Therapy. *Am J Nephrol* 13:107-114, 1993.
44. Bennet WM y Porter GA: Cyclosporine-associated hypertension. *Am J Med* 85:131-133, 1988.
45. Epstein M: Calcium antagonists and the kidney: future therapeutic perspectives. *Am J Kidney Dis* 21 (Suppl 3):16-25, 1993.
46. Morales JM, Andrés A, Rodríguez Paternina E, Alcázar JM, Montoyo C y Rodicio J: Calcium antagonist therapy prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: a prospective study. *Transplant Proc* 24(1):89-91, 1992.
47. Barton CH, Baziri N, Martin DC, Choi S y Alikhani S: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Amer J Med* 83: 693-699, 1987.
48. Palestine AG, Austin HA y Nussenblatt RB: Renal tubular function in Cyclosporine-treated patients. *Am J Med* 81:419-424, 1986.