

COMUNICACION BREVE

Beneficio y riesgos en la asociación de ciclosporina A y ketoconazol en el trasplante renal

D. Moreno¹, A. Mármol², J. P. Alfonso³, J. C. Pérez de Prado⁴ y A. Gómez⁵

¹Nefrólogo, Jefe del Servicio de Trasplantes del Instituto de Nefrología. ²Nefrólogo, Servicio de Trasplantes del Instituto de Nefrología. ³Profesor de Nefrología del Instituto de Nefrología. ⁴Nefrólogo, Servicio de Trasplantes del Instituto de Nefrología. ⁵Especialista en Estadísticas, Centro Coordinador de Trasplantes del Instituto de Nefrología.

INTRODUCCION

A pesar del impacto favorable que ha producido la introducción de la ciclosporina en el trasplante de órganos sólidos, lo que se expresa en mejores curvas de supervivencia para injertos y pacientes, el costo del tratamiento con este poderoso fármaco representa una pesada carga para las instituciones responsabilizadas con su distribución¹. Este aspecto, unido al potencial desarrollo de nefrotoxicidad en protocolos en los que se emplea la ciclosporina por un tiempo prolongado, ha conllevado la puesta en práctica de esquemas de conversión a tratamientos con azatioprina y prednisona en períodos variables después del trasplante. En éstos existe el riesgo de la aparición de episodios de rechazo postconversión²⁻⁷.

El conocimiento de que el ketoconazol, derivado imidazólico con actividad antimicótica, es metabolizado a nivel hepático e inhibe el sistema enzimático microsomal P-450, condujo a su asociación deliberada con la ciclosporina, que también utiliza la misma vía metabólica, con el fin de reducir su consumo y disminuir los costos^{1,8,9}.

Los resultados alcanzados por los diferentes grupos de trabajo que han enfocado este aspecto son unánimes en lo que respecta a la reducción del consumo de ciclosporina^{1,9}.

En este estudio reportamos los resultados alcanzados al asociar el ketoconazol con la ciclosporina en un grupo de trasplantados renales en el Instituto de Nefrología, con la ponderación del beneficio alcanzado y el riesgo potencial de toxicidad con dicha asociación.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico abierto en el cual se introdujo el ketoconazol a la dosis de 200 mg diarios en 19 receptores de un aloinjerto renal, 2 de ellos de donante vivo emparentado; en un paciente la introducción de dicho fármaco se realizó antes del implante del órgano y en el resto cuando la función renal, estimada por la determinación de la creatinina fue igual o inferior a 2 mg/%, al menos en dos ocasiones consecutivas, las cifras de ciclosporina —RIA anticuerpo monoclonal en sangre entera— estuvieron en el rango comprendido entre 150 a 250 ng/dl y los niveles de transaminasemia se encontraron en límites normales —12 UI/L para la alanina aminotransferasa y la aspartatoaminotransferasa, ALT y AST, respectivamente.

El protocolo inmunosupresor empleado incluyó la administración de un anticuerpo monoclonal anti CD3¹⁰, a razón de 5 mg diarios durante 15 días a partir del pretrasplante, la azatioprina fue administrada a la dosis de 2 a 2,5 mg/kg/día, sin sobrepasar los 150 mg diarios y la prednisona se introdujo media hora antes del desclampaje arterial, a razón de 10 a 15 mg/kg en forma de metil-prednisolona y a partir del primer día del postrasplante a 1 mg/kg/día durante los cinco primeros días; a partir de aquí ésta fue disminuida cotidianamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg/día. Las subpoblaciones linfoides fueron determinadas tres

Recibido: 15-XII-97.

En versión definitiva: 23-VI-98.

Aceptado: 28-VI-98.

Correspondencia: Dr. Darío Moreno Vega.
Servicio de Trasplantes.
Instituto de Nefrología. Hospital Joaquín Albarrán.
Ave. 26 y Rancho Boyeros.
Habana 6 Cuba.

veces por semana y se consideró un efecto terapéutico adecuado el descenso de las células CD3 a un 10% o menor. La ciclosporina fue introducida a partir del día 12 postrasplante a la dosis de 8 mg/kg/día; fue determinada la ciclosporinemia dos veces por semana en el postrasplante inmediato y posteriormente semanalmente durante los tres primeros meses postrasplante y se realizaron los ajustes necesarios en la dosis oral para mantener los niveles sanguíneos del fármaco entre 150 y 250 ng/dl. Cifras inferiores a 150 ng/dl se consideraron infraterapéuticas y por encima de 350 ng/dl tóxicas. A partir del tercer mes postrasplante las determinaciones de ciclosporina se realizaron quincenalmente hasta el sexto mes y posteriormente con una periodicidad mensual.

En los casos en que se empleó ciclosporina azatioprina y prednisona, se procedió de forma idéntica que en el protocolo anterior. Cuando se presentaron episodios de rechazo éstos fueron tratados con altas dosis de metilprednisolona (10 a 15 mg/kg) durante tres días consecutivos o de forma alterna, o con anticuerpos monoclonales en los casos en los que éstos no fueron empleados en la inducción.

En el paciente en que se inició la administración del ketoconazol previamente al trasplante la dosis de ciclosporina empleada fue de 2 mg/kg/día mientras que en el resto la dosis de ésta fue reducida a la mitad a partir del siguiente día de haber introducido el ketoconazol. Durante el primer mes después de iniciado el protocolo los pacientes fueron valorados semanalmente independientemente del estadio evolutivo en que se encontraran. También fueron analizadas las cifras de ALT y AST. La muestra sanguínea para la determinación de la ciclosporina fue obtenida doce horas después de la ingestión de la última dosis e inmediatamente antes de la siguiente dosis matutina.

Los resultados se expresan como promedios y desviaciones estándar. Para la evaluación de las diferencias entre los valores medios de los diferentes períodos analizados se empleó el método de Kruskal Wallis. Se consideró como significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes estudiados la edad media fue de 39 años —mínima, 24; máxima, 59—. Once (57,8%) eran del sexo femenino y 8 (42,2%) del masculino; la mayoría de los pacientes eran receptores de un trasplante de donante cadáver. La *tabla I* expresa los resultados obtenidos con la coadministración del ketoconazol y la ciclosporina; 11 (57,8%) de los pacientes completaron el año de observación, de ellos cuatro han mantenido el uso del ketoconazol por más de un año sin que se hayan observado efectos colaterales indeseables.

Las causas de interrupción en la administración de dicho fármaco se pueden reseñar como sigue: en 6 (31,5%) pacientes se presentó una citolisis un mes después de haberse iniciado el protocolo; de ellos 2 eran portadores de anticuerpos contra el virus C de la hepatitis y otro del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. En uno de los primeros casos la persistencia de la hipertransaminasemia nos condujo a realizar una biopsia hepática que reveló una hepatitis crónica activa. En los tres casos restantes la citolisis revirtió tras la supresión del ketoconazol y la repetición de estudios virológicos excluyó la infección con virus hepatotropos.

Por otra parte, dos de estos mismos pacientes exhibieron episodios de nefrotoxicidad caracterizados por un deterioro de la función renal. En uno de ellos la presencia de oliguria intensa motivó la realización de una biopsia renal que no reveló signos de

Tabla I. Resultados del uso de ketoconazol (K) asociado a ciclosporina A (cSa) en trasplantados renales.

	Pre K	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	8 meses	9 meses	10 meses	11 meses	12 meses
Dosis CsA diaria (mg/día)	257=87	133±66	117=50	84±26	80±35	82±34	82±37	80±43	77±40	79=29	80±29	80±29	78±38	86±40	86±40	77±28
DosisAsAen mg/kg	8	4±1	2±1,4	1,28±0,35	1,22±0,43	1,27±0,42	1,36±0,79	1,28±0,85	1,24±0,82	1,33±0,59	1,25±0,57	1,33±0,6	1,34±0,94	1,21±0,31	1,29±0,3	1,13±0,25
% reducción dosis		54±19	49=24	65±19	65±20	68±14	67±13	68±14	69±14	70=10	71±8	69±11	65±17	71±9	69±14	71±6
Concentración sanguínea cSa ng/dl	191±147	502±489	436±387	142±34	241±148	250±191	290±296	473±458	118±14	293±275	182±142	285=232	206±24	129±29	191±135	193±57
Creatinina sérica (mg%)	1,8±0,75	1,9±0,6	2,07±0,87	1,79±0,15	1,91±0,81	1,9±0,79	1,59±0,4	1,6±0,61	16,2±0,48	1,7±0,46	1,83±0,57	1,82±0,78	1,52±0,72	2,09±0,73	1,8±0,42	2,11±0,95
TgP UI/l	12,8±10,5	10,2±7,5	9,5±7,6	11,3±5,7	12,5±12,25	14±11,6	16±19	13±11	8±4	8±4	13±11	9±5	3±2	0±4	5±3	8±2
TgO UI/l	14,4±7	14,5±4,5	8,3±7,2	12,6±8,8	16,5±12	25±21	25±23	19±13	14±2	14±2	17±8	-	-	4±1	13±8	8±4
Número de pacientes	19	19	18	18	18	16	14	14	13	13	13	11	11	11	11	11

rechazo; en ambos casos la detención de la administración del ketoconazol revirtió la insuficiencia renal del injerto, sin secuelas a mediano plazo.

En esta misma tabla se observa cómo se redujo la dosis de ciclosporina, que a finales del primer mes fue alrededor del 70% de la que previamente recibían los pacientes antes de recibir el ketoconazol (Pre K) preketoconazol; también se puede constatar una elevación por encima de 350 ng/dl en la concentración de ciclosporina en las primera y segunda semanas sin que existieran diferencias significativas en los diferentes períodos de observación. Tampoco existieron diferencias significativas en las variaciones de las concentraciones de la creatinina durante el seguimiento de los pacientes. En dos casos se detuvo la administración del ketoconazol por haber concluido el protocolo de tratamiento con ciclosporina.

La **figura 1** evidencia el comportamiento de la ciclosporinemia en cada caso durante las cuatro primeras semanas después de haber iniciado la administración de ketoconazol. Obsérvese que en 14 pacientes (73,1%) algunos de los valores extremos obtenidos en las determinaciones individuales se encontraron en niveles netamente tóxicos. Por otra parte, los cambios observados en las concentraciones, propias de la variabilidad inter e intraindividuo, característica de la farmacocinética de la ciclosporina A empleada, conllevó que en los pacientes 5 y 16 se constataran niveles infraterapéuticos en un momento dado. A pesar de lo anterior no en todos los casos fue necesaria la interrupción definitiva del protocolo.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este trabajo confirman lo que ha sido reportado previamente por García y cols.¹ y First y cols.⁸; la coadministración de ketoconazol y ciclosporina redujo notablemente —alrededor del 70%— el consumo de ésta a partir del primer mes de iniciado este protocolo (**tabla I**). Este efecto se acompañó del mantenimiento de concentraciones sanguíneas de la ciclosporina dentro del rango terapéutico deseado e inclusive en algunos casos en valores netamente tóxicos.

La ventaja que ofrece esta asociación en centros en los que la disponibilidad de la ciclosporina puede estar afectada radica en que se puede prolongar su uso con la consiguiente mejoría en la calidad de la inmunosupresión.

Sin embargo, no es posible dejar de señalar el riesgo de toxicidad inherente al empleo de tal combinación; por una parte, en nuestro grupo de pacien-

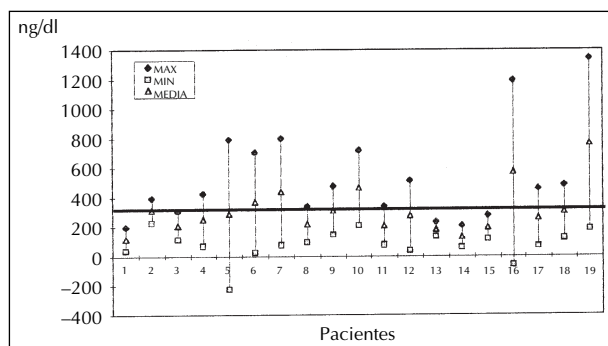


Fig. 1.—Comportamiento de la media y valores extremos de la ciclosporina.

tes se observó un número notable de episodios de citolisis lo que conllevó la interrupción de la administración del ketoconazol, en la mitad de ellos este fenómeno fue debido a su acción hepatotóxica directa mientras que en los otros casos existía precedentemente una infección por alguno de los virus de la hepatitis.

Un resultado similar fue encontrado por García y cols.¹; a diferencia nuestra este grupo no encontró evidencias de infección viral hepatotropa y la interrupción en el uso del ketoconazol fue suficiente para detener la hipertransaminasemia; por el contrario, en uno de nuestros casos se documentó una hepatitis crónica activa. Es posible que la citolisis haya sido desencadenada por el reinicio de la actividad infecciosa viral y no por hepatotoxicidad, aunque no fueron realizados estudios de réplica viral.

En nuestro centro, un estudio epidemiológico de las complicaciones infecciosas observadas en 220 receptores de trasplantes renales, evaluados a lo largo del primer año de evolución post-trasplante, demostró que a partir del tercer mes la enfermedad viral hepática emergió como un problema importante, afectando al 6,4% de los pacientes evaluados¹³.

Por otra parte, aunque sólo reportamos dos casos de nefrotoxicidad por ciclosporina, en los que se logró revertir la insuficiencia del injerto con la detención en la administración del fármaco, se observó un número importante de determinaciones de ciclosporinemia en niveles superiores a los valores máximos aceptados en nuestros protocolos de inmunosupresión.

Durante el período de observación a que fueron sometidos los pacientes no se observaron episodios de rechazo ni de otras complicaciones infecciosas. De los resultados obtenidos por nosotros podemos concluir planteando que la asociación ketoconazol ciclosporina fue eficaz en la reducción del consumo de ésta pero, en contrapartida, los pacientes fue-

ron susceptibles de presentar episodios de nefrotoxicidad inducida por las variaciones en las concentraciones de la ciclosporina, a pesar de los ajustes realizados en la dosis, por otra parte, también pueden presentarse episodios de hepatotoxicidad que obligan a retirar el ketoconazol.

Al entusiasmo que pudiera despertar los posibles beneficios derivados de esta asociación medicamentosa en países en vías de desarrollo deben contraponerse los efectos deletéreos que pudieran derivarse del uso de este fármaco a nivel hepático y del injerto, a través de los eventuales episodios de toxicidad aguda que pudiera sobrevenir hasta que se logran alcanzar valores de ciclosporinemia estables y dentro de la ventana terapéutica óptima.

Por otra parte, durante el primer mes de administración ketoconazol-ciclosporina, los pacientes fueron valorados tres veces más frecuentemente que aquellos no incluidos en este protocolo; de igual manera fueron realizados tres veces más determinaciones de ciclosporina y otros exámenes de laboratorio, incluidos estudios isotópicos y citobacteriológicos urinarios. Aunque el objetivo inicial de este trabajo no fue analizar la relación costo-beneficio que hubiera podido derivarse de este enfoque terapéutico, los aspectos anteriormente mencionados, que no han sido enfocados en otros reportes, pudieran restar interés a esta asociación.

Consideramos que no se justifica la realización de biopsias renales en el contexto de episodios de nefrotoxicidad y, por otra parte es necesario ser cautelosos en el empleo de ketoconazol en pacientes con infecciones por virus de hepatitis excepto cuando se demuestre la ausencia de replicación viral antes de iniciar el protocolo de administración.

BIBLIOGRAFIA

1. García R, Marín C, Herrera J, Rodríguez C, Rubio L, Rodríguez Iturbe L: Utilidad del ketoconazol asociado a la ciclosporina en trasplante renal. *Invest Clin* 32 (3): 115-121, 1991.
2. Hunsicker LG: Impact of cyclosporine on cadaveric renal transplantation: a summary statement. *Am J Kidney Dis* 5: 335, 1985.
3. Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE: Long-term effects of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation* 43: 641-647, 1987.
4. Chapman JR, Morris PJ: Cyclosporine nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine. *Transplantation Proc* 17: 254-260, 1985.
5. Editorial: «Cyclosporine for ever?» *Lancet* 419-420, 1986.
6. Stuart FP, Haag BW, Stuart JK, Thistlethwaite JR: Conversion from cyclosporine to azathioprine therapy six months after kidney transplantation. *Transplantation Proc* 17: 2681-2682, 1987.
7. Varentergheni Y, Waer M, Michelsen P: A controlled trial of one versus three months cyclosporine and conversion to azathioprine in renal transplantation. *Transplantation Proc* 17 (Suppl. 1): 1162-1163, 1985.
8. Roy First M, Schroeder TJ, Michael A, Hariharan S, Weiskittel P, Wesley J: Cyclosporine-ketoconazol interaction long-term follow-up and preliminary results of a randomized trial. *Transplantation* vol 55, 1000-1004, No 5 May 1993.
9. Cockburn I: Cyclosporine A: clinical evaluation of drug interaction. *Transplantation Proc* 18 (Suppl. 5): 50-55, 1996.
10. Herrera R, Moreno D, Enamorado A, Cuéllar C, Alfonso J, Bernaza J y cols.: Profilaxis del rechazo en el trasplante renal con el anticuerpo monoclonal (AcM) IORT3. *Revista Española de Trasplantes* 3 (1): 44-49, 1993.
11. Land W, Landman J, Mihatsch MJ, Thiel G: Optimal use of sandimmun in organ Transplantation, Springer Verlag. Berlin-Heidelberg New York, London, Paris, Tokyo, 1987.
12. Morris P: Cyclosporine. En: *Kidney Transplantation. Principles and practice*. Fourth edition: W. B. Saunders Company, 179-201, 1994.
13. Mármol A, Hernández VC, Alfonso J, Moreno D, Bernaza J: Infectious disease complications postrenal transplant in 220 patients. *Transplantation Proc* 28 (6): 3306, 1996.