



Interacción entre ciclosporina e itraconazol en un paciente con trasplante renal

B. Porta*, J. J. Pérez-Ruixo*, A. Sáncho**, J. F. Crespo**, L. M. Pallardó** y N. V. Jiménez Torres*, ***

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. **Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset.

***Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia.

RESUMEN

Cyclosporina A (CsA) continúa siendo el principal fármaco en el que se basan la mayoría de protocolos de inmunosupresión en trasplante renal. La principal vía de eliminación de CsA es la metabolización en los microsomas hepáticos catalizada por los isoenzimas de la familia 3A4 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP3A4). Los fármacos inhibidores del CYP3A4 inducen una rápida elevación de la concentración sanguínea de CsA que puede provocar el deterioro de la función renal como sucede con el itraconazol en algunos pacientes con trasplante de corazón, pulmón o riñón. Así, se ha demostrado la utilidad de la monitorización de CsA para controlar distintos factores que alteran su perfil cinético como son las interacciones farmacológicas.

En este trabajo se describe un caso de interacción farmacológica entre CsA e itraconazol en un paciente trasplantado renal, donde el seguimiento farmacocinético evitó el desarrollo de nefrotoxicidad iatrogénica. Asimismo, se revisan los posibles mecanismos por los que se manifiesta esta interacción.

Palabras clave: **Ciclosporina. Itraconazol. Interacción farmacológica.**

CYCLOSPORINE A AND ITRACONAZOLE INTERACTION IN A RENAL TRANSPLANT PATIENT

SUMMARY

Cyclosporine A (CsA) inhibits the activation of T cells thereby inhibiting production of soluble proliferative factors, interleukin-2 and other cytokines. Despite the development of newer agents, CsA is still the main immunosuppressive agent in solid organ transplantation.

CsA is extensively metabolized in the liver via the cytochrome P450 enzyme system, principally by the CYP3A4 isoenzyme, and less extensively in the gastrointestinal tract and kidney. Drugs inhibiting CYP3A4 can decrease the metabolism of CsA, increase its blood concentration and damage renal function. This si-

Recibido: 28-XII-98.

En versión definitiva: 27-V-99.

Aceptado: 30-V-99.

Correspondencia: Dra. Begoña Porta Oltra
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Dr. Peset
Avda. Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia

tuation was well reported when itraconazole and CsA were concurrently administered in heart, lung and renal transplantation. The value of monitoring plasma drug levels and individualizing dosage have been shown in several situations such as drugs interactions.

We describe a case of drug interaction between CsA and itraconazole in a renal transplant patient. In this case, therapeutic drug monitoring and dose individualization avoided potential nephrotoxicity. We review the different mechanisms reported to explain this interaction.

Key words: Cyclosporine A. Itraconazol. Drug interaction.

INTRODUCCION

La ciclosporina A (CsA) es un potente agente inmunosupresor que previene el rechazo del órgano trasplantado al impedir la activación y proliferación de los linfocitos T, mediante la inhibición específica de la síntesis de linfocinas¹. La relación establecida entre la concentración en sangre de CsA y su respuesta terapéutica, así como la alta variabilidad inter e intraindividual encontrada en los procesos cinéticos y dinámicos, ha determinado la necesidad de la monitorización de las concentraciones de CsA en sangre total, dentro de la práctica clínica². Así, se ha demostrado la utilidad de la monitorización de CsA para prevenir los episodios de rechazo del órgano trasplantado por concentraciones sanguíneas bajas, minimizar la toxicidad inducida por concentraciones sanguíneas elevadas del fármaco, evaluar el grado de cumplimiento del paciente y controlar otros factores que alteran su perfil cinético como son las interacciones farmacológicas³.

La principal vía de eliminación de CsA es la metabolización en los microsomas hepáticos catalizada por los isoenzimas de la familia 3A4 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP3A4)⁴. Los fármacos inductores del CYP3A4 producen importantes descensos en las concentraciones sanguíneas de CsA y pueden ocasionar episodios de rechazo del órgano trasplantado. Por el contrario, los fármacos inhibidores del CYP3A4 inducen una rápida elevación de la concentración sanguínea de CsA que puede provocar el deterioro de la función renal⁵, como sucede con el itraconazol en pacientes con trasplante de corazón, pulmón o riñón⁶⁻⁸. Este hecho no se ha evidenciado en pacientes con trasplante de médula ósea⁹.

El mecanismo por el cual el itraconazol provoca el aumento de las concentraciones sanguíneas de CsA no ha sido esclarecido todavía. Se han propuesto mecanismos tan diferentes como la inhibición del CYP3A4 a nivel hepático y/o intestinal o la inhibición de la glicoproteína P presente en la membrana de los enterocitos.

En este trabajo se describe un caso de interacción farmacológica entre CsA e itraconazol en un paciente trasplantado renal, donde el seguimiento farmacocinético evitó el desarrollo de nefrotoxicidad iatrogénica.

CASO CLINICO

Varón de 38 años de edad con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a nefroangioesclerosis maligna en tratamiento con hemodiálisis periódica durante tres años, al que se implantó injerto renal de cadáver. El tratamiento inmunosupresor inicial fue CsA vía oral 600 mg/día, micofenolato de mofetilo (MFM) vía oral 2 g/día y prednisona vía oral 40 mg/día. Las dosis de CsA se individualizaron, de forma periódica, en función de las concentraciones sanguíneas valle y el ámbito terapéutico deseado (Fig. 1). Las dosis iniciales de prednisona se redujeron periódicamente en función del tiempo post-trasplante transcurrido. Recibió profilaxis frente a infección por citomegalovirus (CMV) con ganciclovir intravenoso durante los primeros 14 días post-trasplante y frente a *Pneumocystis carinii* e infecciones vesicourinarias con cotrimoxazol oral. La función renal al alta era normal (creatinina sérica: 123,7 mmol/L).

A los 36 días del trasplante presentó síndrome febril (37,5-38 °C) de 24 horas de evolución y escalofríos, sin focalidad infecciosa aparente. La exploración física mostró buen estado general, tensión arterial de 140/70 mmHg, abdomen blando, depresible, sin puntos dolorosos, soplos femorales bilaterales con pulsos periféricos presentes y simétricos, siendo el resto de exploración irrelevante. El tratamiento inmunosupresor incluía CsA vía oral 325 mg/día, MFM 2 g/día y prednisona 17,5 mg/día. La concentración sanguínea de CsA fue de 316,59 ng/mL. La analítica mostró: urea 28,9 mmol/L, creatinina 141,4 mmol/L, hemoglobina 11,5 g/dL, hematocrito 34,9%, leucocitos 6,7 x 10⁹/L, plaquetas 187 x 10⁹/L, amilasa 204 UI/L, y el resto de parámetros sin alteraciones. Se realizó una radio-

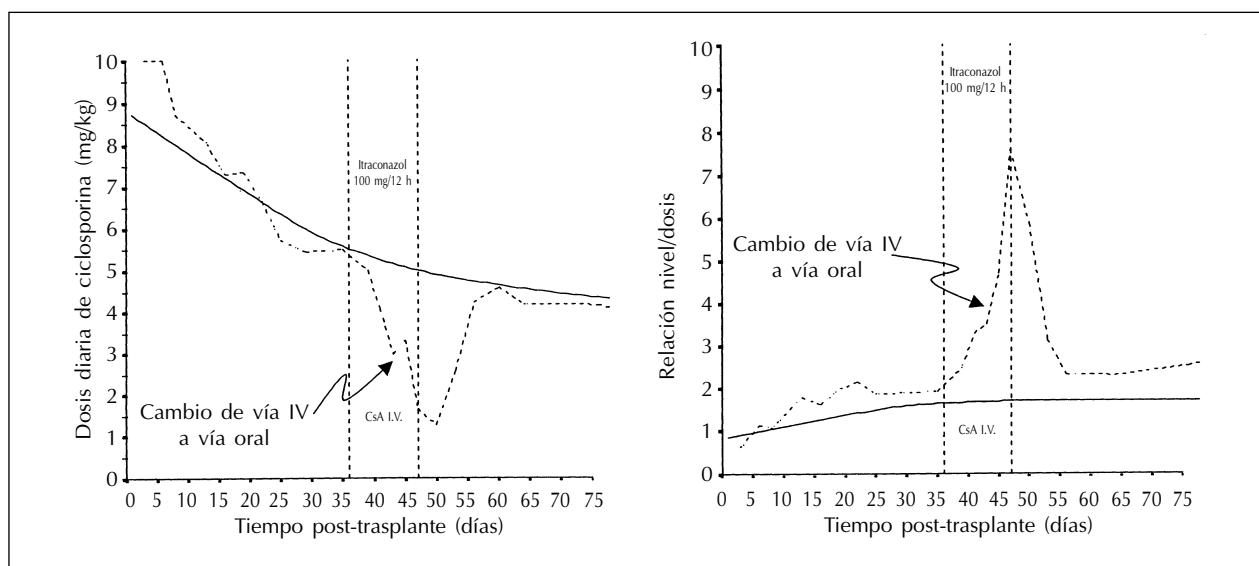


Fig. 1.—Evolución temporal de la dosis diaria de CsA administrada, expresada en mg/kg (izquierda), y la relación concentración sanguínea (ng/mL)-dosis de CsA administrada (mg/kg/día, relación nivel/dosis (derecha). La línea discontinua representa los datos del paciente en tratamiento concomitante con CsA e itraconazol y la línea continua representa la media en nuestra población (n = 40).

grafía simple de abdomen que mostró signos de neumatosis intestinal a lo largo de todo el marco cólico, sin evidencia de neumoperitoneo, posteriormente confirmada tras la administración de un enema opaco. La detección del antígeno pp65 del citomegalovirus en leucocitos de sangre periférica fue positiva. Los hemocultivos seriados, los urinocultivos, los coprocultivos y la detección de toxina de *Clostridium difficile* en heces resultaron negativos.

Con la presunción diagnóstica de afectación intestinal en el seno de infección por citomegalovirus se inició tratamiento con ganciclovir 600 mg/día por vía intravenosa. Ante el riesgo potencial de perforación intestinal, dada la neumatosis, se inició antibioticoterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa con imipenem/cilastatina, vancomicina, e itraconazol 200 mg/día por sonda nasogástrica. Asimismo, se inició nutrición parenteral total, y se disminuyó la inmunosupresión mediante la retirada del MFM. El resto del tratamiento inmunosupresor se administró por vía intravenosa y se decidió monitorizar las concentraciones sanguíneas valle de CsA cada 48 horas ante la sospecha de posible interacción con itraconazol.

El paciente se mantuvo en buen estado general, apirético y sin clínica abdominal y, tras ocho días de ingreso, se inició ingesta oral, se suspendió el tratamiento antibiótico, con excepción del ganciclovir que se mantuvo 14 días más. La urea era 34,5 mmol/L, y la creatinina 106,8 mmol/L, el resto de parámetros bioquímicos y de hemostasia sin cambios

significativos. Ante la satisfactoria evolución clínica y analítica del paciente se decidió el alta hospitalaria y transcurridos 15 días, el control radiológico objetivó la resolución de la neumatosis intestinal.

La figura 1 (izquierda) representa la evolución temporal de la dosis diaria de CsA (mg/kg) administrada en este paciente comparado con la media de nuestra población (n = 40). Entre el día 36 y 42 post-trasplante la CsA se administró en perfusión intravenosa de 6 horas y las dosis administradas se han transformado en su equivalente a la vía oral (tres veces superior a la dosis intravenosa). En esta figura se observa la disminución de la dosis de CsA desde el inicio del tratamiento (5,5 mg/kg/día), hasta un 80% en 13 días y, su posterior incremento de 1 a 4 mg/kg/día en 10 días, tras la suspensión del tratamiento con itraconazol, para mantener los niveles dentro del ámbito terapéutico deseado. La figura 1 (derecha) muestra la evolución temporal de la relación entre la concentración sanguínea valle y la dosis diaria de CsA administrada (nivel/dosis) en este paciente comparado con la media de la población de nuestra serie.

DISCUSION

La interacción entre CsA y los antifúngicos azólicos es de especial interés clínico debido a la frecuente utilización de estos fármacos en el tratamiento de las infecciones oportunistas que desarrollan

los pacientes trasplantados. El perfil de seguridad del itraconazol, comparado con el resto de antifúngicos azólicos, justifica su mayor utilización clínica¹⁰.

La capacidad del itraconazol para inhibir el CYP3A4 a nivel hepático ha sido demostrada en numerosos estudios *in vitro*; sin embargo, el tipo de inhibición que provoca este fármaco continúa siendo motivo de controversia en la literatura científica^{11,12}. La variabilidad inter e intraindividual en la metabolización del itraconazol y la CsA y el distinto ámbito de dosis utilizado en los estudios realizados podrían justificar el carácter ocasional de la interacción entre estos dos fármacos en distintos grupos de pacientes⁶⁻⁹. Además, cuando la interacción se manifiesta, se ha evidenciado un lento aumento inicial de las concentraciones sanguíneas de CsA que podría justificarse bien por la existencia de un metabolito del itraconazol capaz de producir un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4, bien por la existencia de un período de latencia hasta que el itraconazol alcance la situación de estado estacionario¹³.

La inhibición del metabolismo hepático de CsA provocada por el itraconazol, no descarta la presencia de esta inhibición a nivel intestinal¹⁴. La existencia de isoenzimas del CYP3A4 localizados en los enterocitos y bacterias presentes en el tracto gastrointestinal, y su inhibición por los macrólidos, explica el aumento de las concentraciones sanguíneas de CsA cuando se administra junto con estos antibióticos¹⁵. Este hecho, unido a la expresión polimórfica de los genes que codifican estos isoenzimas justificaría, la amplia variabilidad inter e intraindividual en los procesos de absorción y metabolismo de CsA, la mayor relación CsA-metabolitos cuando el fármaco es administrado por vía intravenosa y, la presencia de interacciones por inductores e inhibidores enzimáticos a nivel intestinal. Aunque este mismo mecanismo todavía no se ha evidenciado para los antifúngicos azólicos, no cabe duda que la inhibición del metabolismo intestinal de CsA provocaría una reducción del efecto de primer paso, un aumento en la biodisponibilidad en magnitud y en sus concentraciones sanguíneas.

Las dos principales fuentes de variabilidad del aclaramiento corporal aparente de CsA son la actividad del CYP3A4 y la expresión de la glicoproteína P en los enterocitos. La glicoproteína P actúa como bomba expelente del fármaco, es decir, transportando CsA desde el citoplasma del enterocito hacia la luz intestinal y la variabilidad en su expresión sería la responsable mayoritaria de la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad del CsA. Es más, la inhibición de la glicoproteína P disminuiría las pérdidas presistémicas del fármaco, aumentaría su biodisponibilidad y sus concentraciones sanguíneas cuando se administra por vía oral junto con el itraconazol¹⁶.

En nuestro caso, la administración del itraconazol al inicio no provoca una alteración inmediata en las concentraciones sanguíneas de CsA, lo que sugiere la existencia de un período de latencia hasta la manifestación de la interacción (Fig. 1). Desde su administración conjunta, fue necesario reducir las dosis de 5,5 mg/kg/día a 1 mg/kg/día. Este descenso de dosis es similar a las descritas en la bibliografía 56% (30-90%) pese a que en ningún momento se llegó a alcanzar la situación de estado de equilibrio estacionario⁷.

Tras el cambio de la vía intravenosa a oral en la administración de CsA, se produce el mayor incremento (350%) en la relación nivel/dosis (Fig. 1, derecha). Aunque la inhibición del CYP3A4 a nivel hepático y/o intestinal provocaría un aumento en la biodisponibilidad relativa de CsA, el elevado incremento en la relación nivel/dosis no puede ser explicado únicamente en base a este mecanismo. En este sentido, la consideración de un mecanismo adicional a los anteriores, como es la inhibición de la glicoproteína P a nivel intestinal, podría justificar el comportamiento farmacocinético de CsA cuando se produce el cambio en la vía de administración.

Tras la suspensión del tratamiento, las dosis se aumentaron de forma progresiva desde 1 mg/kg/día hasta alcanzar 4 mg/kg/día el día 56 post-trasplante; es decir, en 10 días el paciente recuperó el aclaramiento aparente inicial de CsA. No obstante, tras la suspensión del itraconazol no se llegaron a alcanzar las mismas dosis de CsA administradas al inicio del mismo debido a la influencia del tiempo post-trasplante sobre la disposición de CsA¹⁷.

A pesar de esta situación, en las 10 determinaciones de CsA realizadas durante este período de tiempo, las concentraciones sanguíneas alcanzadas no fueron en ningún momento superiores a 500 ng/mL y no se evidenció un aumento de la creatinina sérica durante el tiempo en el que ambos fármacos se administraron de forma concomitante (Fig. 2). Tampoco se evidenció ningún signo de rechazo agudo tras la retirada del itraconazol.

En resumen, la complejidad de los tratamientos farmacológicos que reciben los pacientes trasplantados y la escasa información disponible sobre la importancia clínica de las interacciones farmacológicas explica, en muchos casos, el que su detección sea consecuencia de una toxicidad ya instaurada en el paciente. Por ello, la sospecha de una potencial situación de este tipo justifica su seguimiento farmacocinético con el fin de minimizar los efectos secundarios derivados de la misma.

El mecanismo por el que acontece esta interacción posiblemente no sea único y, las hipótesis referenciadas en la bibliografía pueden contribuir, en mayor o menor medida, a explicar la evolución temporal

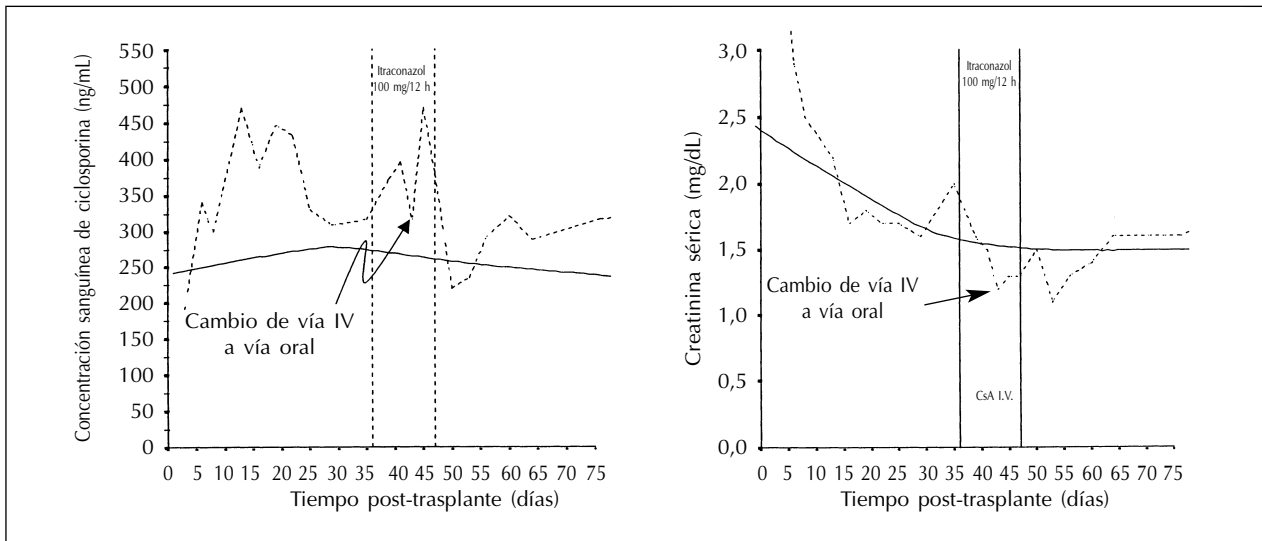


Fig. 2.—Evolución temporal de las concentraciones sanguíneas de CsA, expresadas en ng/mL (izquierda), y de la creatinina sérica, expresada en mg/dL (derecha). La línea discontinua representa los datos del paciente en tratamiento concomitante con CsA e itraconazol y la línea continua representa la media en nuestra población (n = 40).

del perfil farmacocinético de CsA cuando se administra con itraconazol. En cualquier caso, se recomienda disminuir la dosis de CsA al inicio del tratamiento con itraconazol y realizar un intenso seguimiento farmacocinético a través de la monitorización de concentraciones sanguíneas y ajuste de dosis, con el fin de evitar el desarrollo de nefrotoxicidad. Este seguimiento debe seguirse tras la retirada del itraconazol con el objetivo de aumentar las dosis de CsA y evitar el rechazo del órgano transplantado.

Bibliografía

- Morris R: Modes of ation of FK506, cyclosporin A y rapamycin. *Transplant Proc* 23: 2839-2844, 1991.
- Lindholm A, Dahqvist R, Groth CG, Sjöqvist F: A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 30: 443-452, 1990.
- Jiménez NV, Casabó VG, Sancho V: Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1.ª Edición, Valencia, AFAHPE, 1997. Capítulo VI, págs. 29-40.
- Kronbach T, Fischer V, Meyer UA: Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with others drugs. *Clin Pharmacol Ther* 43: 630-635.
- Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M: Clinically significant drug interaction with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 30: 141-179, 1996.
- Kramer MR, Marshall SE, Denning DW, Keogh AM, Tucker RM, Galgiani JN, Lewiston NJ, Stevens DA, Theodore J: Cyclosporine and itraconazole interactions in heart and lung transplant recipients. *Ann Int Med* 113: 327-329, 1990.
- Kwan JTC, Foxall PJD, Davidson DGC, Bending MR, Eisinger AJ: Interaction on cyclosporin and itraconazole. *Lancet* 2: 282, 1987.
- Trenk D, Brett W, Jähnchen E, Birbaum D: Time course of cyclosporine/itraconazole interaction. *Lancet* 2: 1335-1336, 1987.
- Nováková I, Donnelly P, Witte T, Pauw B, Boezeman J, Veltman G: Itraconazole and cyclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 2: 920-921, 1987.
- Albengres E, Le Louët H, Tillement JP: Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 18: 93-97, 1998.
- Bach DJ, Tija JF: Comparative effects of the antimicotic drugs ketoconazole, fluconazole, itraconazole and terbinafine on the metabolism of cyclosporin by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 32: 624-626, 1991.
- Omar G, Whiting PH, Hawksworth GM, Humphrey MJ, Burke MD: Ketoconazole and fluconazole inhibition of the metabolism of cyclosporin A by human liver in vitro. *Ther Drug Monit* 19: 436-445, 1997.
- Grant SM, Clissold SP: Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 37: 310-344, 1989.
- Wu CY, Benet LZ, Herbert MF, Gupta SK, Rowland M, Gómez DY y cols.: Differentiation of absorption and first-pass gut and hepatic metabolism in humans: studies with cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 58: 492-497, 1995.
- Spicer ST, Liddle C, Chapman JR, Barclay P, Nankivell BJ, Thomas P, O'Connell PJ: The mechanism of cyclosporine toxicity induced by clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 43: 194-196, 1997.
- Lown KS, Mayo RR, Leitchman AB, Hsiao H, Turgeon K, Schmiedlin-Ren P, Brown MB, Guo W, Rossi SJ, Benet L, Watkins PB: Role of intestinal P-glycoprotein (*mdr 1*) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 62: 248-260, 1997.
- Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Jiménez NV, Sancho A, Pallardó LM: Individualización posológica de CsA en pacientes con trasplante renal: propuesta de un modelo farmacocinético de predicción. *Farm Hosp* 22 (4): 181-187, 1998.