

— **tratamientos** —

CICLOSPORINA



Sociedad Española de
Reumatología



Fundación Española de
Reumatología

¿QUÉ ES?

La ciclosporina A (CyA) es una sustancia derivada de un hongo (*Tolypocladium inflatum*) que se utiliza principalmente en los pacientes trasplantados para evitar el rechazo. La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor, con una acción relativamente específica sobre el sistema inmune, sin efectos tóxicos sobre las propias células en las que actúa.

Desde su descubrimiento en 1970, la ciclosporina ha mejorado de forma muy importante la supervivencia de los injertos en los pacientes trasplantados. A pesar de que su principal indicación es el trasplante de órganos sólidos, también se utiliza para el tratamiento de determinadas enfermedades reumáticas, como por ejemplo la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o el lupus eritematoso sistémico.

¿CÓMO ACTÚA?

Los efectos inmunosupresores de la ciclosporina se deben a su capacidad de interferir el normal funcionamiento de determinadas células que intervienen en la respuesta inmune (de defensa), básicamente los denominados linfocitos T. En condiciones normales estas células producen unas sustancias, las citocinas, que están implicadas en la defensa del organismo contra agentes extraños, como microorganismos que causan infecciones u órganos trasplantados. En determinadas circunstancias, la producción de estas citocinas aumenta y esto puede favo-

recer el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas. En estas enfermedades, el tratamiento con ciclosporina puede ser útil, ya que la mayoría de sus efectos sobre la respuesta inmunitaria son debidos a la inactivación de los linfocitos T.

Cuando la ciclosporina pasa al interior de los linfocitos se une a unos compuestos celulares específicos, que son esenciales para su acción. Esta unión, es capaz de bloquear la producción de determinadas citocinas por parte de estos linfocitos y, por tanto, de "inactivarlos", por lo que su capacidad de reacción estará disminuida. Estas células inmunes menos reactivas tendrán una menor capacidad para reaccionar contra el injerto o, en el caso de las enfermedades inflamatorias, producirán menos sustancias que faciliten la inflamación.

¿POR QUÉ ES ÚTIL EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS ARTICULARES?

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos que están implicados en el desarrollo de las enfermedades reumáticas inflamatorias. Se considera que los linfocitos T, y por tanto las sustancias que estas células sintetizan, están directamente implicados en el desarrollo de muchas de estas enfermedades. Una estrategia para tratarlas es utilizar fármacos capaces de inactivar estas células reduciendo la producción de las citocinas que producen la inflamación.

La ciclosporina puede utilizarse para el tratamiento de distintas enfermedades reumáticas, entre ellas:

- **Artritis reumatoide.**
- **Artritis psoriásica.**
- **Artritis idiopática juvenil.**
- **Espondiloartropatías.**
- **Lupus eritematoso sistémico.**
- **Síndrome de Sjögren.**
- **Dermatopolimiositis.**
- **Esclerodermia.**
- **Vasculitis.**
- **Enfermedad de Beçhet.**

Existen estudios que avalan la eficacia de la ciclosporina para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias articulares, sobre todo en relación a la artritis reumatoide. Al disminuir la síntesis de sustancias que provocan la inflamación de las articulaciones, se reduce el dolor y la hinchazón, y como consecuencia el daño articular irreversible. Por tanto, subjetivamente el paciente se encuentra mejor, se reduce la lesión ósea y las deformidades residuales son menores.

Ciclosporina puede utilizarse de forma aislada o puede administrarse asociada a otros fármacos modificadores de enfermedad, como por ejemplo el metotrexato. De hecho, asociada a metotrexato parece ser más eficaz y puede ser utilizada a dosis más bajas. En aquellos pacientes que precisan tratamiento sintomático (para aliviar el dolor) la ciclosporina también se puede administrar de forma conjunta con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o glucocorticosteroides.

Como comentaremos posteriormente la ciclosporina tiene interacciones con otros fármacos,

pero en general podemos decir que no se han observado interacciones clínicamente relevantes con los fármacos habitualmente utilizados para el tratamiento de las artritis crónicas.

En otras enfermedades reumáticas que tienen un mayor componente sistémico en las que es necesario utilizar dosis altas de glucocorticosteroides, la ciclosporina nos permite reducir estas dosis de forma significativa.

¿CÓMO SE ADMINISTRA EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS?

Ciclosporina se administra por vía oral, en dos dosis al día. La toma cada 12 horas se recomienda que sea lo más estricta posible y que ambas se tomen a la misma hora cada día. Este fármaco se dosifica en relación al peso corporal. Se suele comenzar con 2,5 mg./kg./día e ir incrementando la dosis entre 0,5 y 1 mg./kg./días según el efecto, hasta un máximo de 5 mg./kg./día. A mayores dosis existe una mayor respuesta clínica pero también la posibilidad de tener más efectos secundarios.

Una vez alcanzada la respuesta deseada, tras 6 meses de tratamiento, es aconsejable disminuir dosis para mantenerlo en la mínima dosis posible que resulte eficaz y evitar los efectos adversos en lo que se pueda.

La absorción intestinal de ciclosporina (es decir la concentración del fármaco que pasará a la sangre después de haber ingerido la do-

sis correspondiente) puede variar de forma considerable entre dos pacientes incluso después de tomar una misma dosis. Por tanto, se aconseja realizar un análisis de sangre para determinar la concentración de ciclosporina en la sangre y así poder ajustar la dosis de forma más específica para cada paciente. Normalmente este análisis se realiza por la mañana sin haber tomado la dosis matinal.

Este fármaco es preferible tomarlo en ayunas y fuera de las comidas, pero quizás lo más importante es mantener estable la relación temporal con las comidas en todas las dosis. Es decir, que siempre se tomará antes, después, o fuera de las comidas.

Si se olvida la toma de una dosis, ésta debe hacerse tan pronto como sea posible y después volver a la pauta habitual. Pero si falta poco tiempo para la próxima dosis es preferible no duplicarla y omitir esa dosis.

¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS TIENE?

Los efectos adversos más frecuentes de la ciclosporina se producen con dosis altas y generalmente son transitorios.

Los principales efectos secundarios del tratamiento con ciclosporina y que deben vigilarse con mayor frecuencia son la hipertensión arterial y la insuficiencia renal.

Hipertensión arterial: Todos los pacientes que reciben este tratamiento deben realizar controles de la tensión arterial de forma regular. Se

recomienda un control cada semana al inicio del tratamiento y después cada 15 días. Si se objetiva un aumento de la tensión arterial el paciente debe comunicarlo al reumatólogo. En este caso y si es necesario, puede administrarse un fármaco para bajársela y si la tensión arterial se normaliza no es preciso retirar la ciclosporina.

Alteración de la función renal: El tratamiento continuo con ciclosporina puede alterar el funcionamiento normal del riñón. Por este motivo, deben realizarse análisis de sangre con relativa frecuencia. Si se detecta una alteración renal en la analítica debe reducirse la dosis de ciclosporina o retirar el tratamiento de forma definitiva y en la mayoría de los casos la función renal se normaliza.

Otros efectos secundarios de menor importancia son: Aumento del tamaño de las encías, crecimiento del vello corporal, temblor, dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales, etc. Estos efectos adversos generalmente desaparecen al disminuir la dosis o retirar el fármaco.

Respecto al posible desarrollo de cáncer en pacientes con una enfermedad reumática inflamatoria y tratamiento continuado con ciclosporina, existen determinados estudios que indican que la incidencia de cáncer en estos pacientes no es mayor que la que tendrían si no lo hubieran recibido, especialmente si la ciclosporina no se ha administrado por un periodo superior a cinco años.

También es importante conocer la relación entre el tratamiento con ciclosporina y el desarrollo de infecciones. Debido a su efecto inmunosupresor es lógico pensar que la capacidad normal de las células inmunes para frenar una

infección esté disminuida. En la práctica clínica y a las dosis a las que se utiliza la ciclosporina en las enfermedades reumáticas, la incidencia de infecciones es similar a la descrita para otros fármacos modificadores de enfermedad.

El paciente debe comunicar a su reumatólogo la aparición de fiebre o de cualquier infección (por ejemplo, amigdalitis, infección de orina, pulmonía, etc.). Si ésta es leve el tratamiento con ciclosporina se puede mantener, pero si se trata de una infección grave, la ciclosporina, al igual que cualquier otro inmunosupresor, deberá ser retirada.

En los análisis de sangre su reumatólogo le controlará de forma periódica todos los parámetros que se pueden alterar con este tratamiento.

¿QUÉ PACIENTES NO DEBEN TOMAR ESTE MEDICAMENTO?

Ciclosporina no debe utilizarse en pacientes que tienen una hipertensión arterial de difícil control, una insuficiencia renal, una infección activa, un cáncer o en aquellos pacientes en los que por distintos motivos se prevé que no podrá realizarse un seguimiento adecuado.

Debe tenerse una especial precaución, aunque el fármaco no está contraindicado, en aquellos pacientes con hipertensión arterial bien controlada, gota, alteración hepática, y en personas mayores de 65 años o que abusan del alcohol y de las drogas.

La ciclosporina no está contraindicada durante la cirugía, pero se puede suspender si el paciente no puede ingerir las cápsulas.

¿SE PUEDE TOMAR DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA?

Los principales datos de que se dispone están basados en embarazadas receptoras de trasplantes. En este grupo de mujeres, la mayoría de embarazos y partos se han desarrollado sin problemas. Sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de partos prematuros y recién nacidos de bajo peso.

En pacientes no trasplantadas, la experiencia es menor, pero actualmente se acepta que la ciclosporina puede administrarse en una mujer embarazada con una enfermedad reumática activa que precise un tratamiento inmunosupresor. En cualquier caso, esta mujer deberá ser vigilada de forma muy estrecha por su reumatólogo y recibir atención obstétrica y perinatal especializada.

La ciclosporina pasa a la leche materna, y puede producir efectos adversos en el lactante. Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento o evitar la administración de este medicamento.

¿SE PUEDE TOMAR CON OTROS MEDICAMENTOS?

Las interacciones farmacológicas de un fármaco hacen referencia a los medicamentos que pueden afectar a las concentraciones sanguíneas del mismo.

En este sentido, la ciclosporina es una sustancia que tiene diversas interacciones farmacológicas porque se metaboliza por un sistema que es fácilmente inducible por distintos medicamentos. Esto significa que la toma de

un nuevo fármaco puede aumentar o disminuir la concentración de ciclosporina en sangre, sin que se haya modificado la dosis oral. Esto puede favorecer la aparición de efectos secundarios, o en caso contrario disminuir el efecto terapéutico.

Entre estos medicamentos se encuentran algunos antibióticos, antifúngicos, antihipertensivos, antiepilépticos, etc. Es importante que los pacientes que toman ciclosporina conozcan este tema para que comuniquen a su reumatólogo el inicio de cualquier otro tratamiento y éste valore si es preciso modificar la dosis.