

### Ciclosporina A (CsA) I

#### INTRODUCCIÓN

Es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos con actividad inmunosupresora.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición de la respuesta antigénica de los linfocitos T helpers, por unión a la ciclofilina; supresión de la producción de interleukina II e interferón gamma.

#### FARMACOCINÉTICA: estos parámetros corresponden a la microemulsión.

**Área baja la curva (ABC) :** es una medida de la absorción del fármaco administrado, que es útil para evaluar la relación entre parámetros farmacocinéticos y la eficacia terapéutica y/o aparición de efectos adversos. La determinación del ABC con la extracción de sangre a las 2 hs de la toma por vía oral, ha demostrado un mayor poder predictivo en los niveles de CsA.

**Tiempo de concentración sérica máxima:** microemulsión 1,41 horas; cápsulas 2,37 horas.

#### •Absorción:

- Las cápsulas y la solución oral son bioequivalentes.  
 - Es errática e incompleta y depende de la ingesta de alimentos, ácidos biliares, de la motilidad gastrointestinal y de otros factores como diarrea, enfermedades y cirugías intestinales.

• **Distribución:** ampliamente distribuida en tejidos y fluidos corporales

- Sangre: plasma 33-47%, linfocitos 4-9%, granulocitos 5-12% y eritrocitos 41-58%.

- Grasa, riñón, hígado, páncreas: extensamente.

- Piel: 10%.

- Líquido sinovial: 31%.

• **Unión a proteínas:** 90% (principalmente a lipoproteínas).

• **Metabolismo:** extensamente metabolizada en hígado por el citocromo P-450 III-A en al menos 25 metabolitos. Sufre importante metabolismo de primer paso luego de la administración oral.

• **Eliminación:** principalmente biliar. Renal: 6%. Solamente el 0,1% de la dosis es eliminada sin cambios en la orina.

• **Vida media de eliminación:** 8 horas (rango 5-18 horas).

• **Hemodiálisis, diálisis peritoneal y plasmaféresis:** no dializable.

#### USOS TERAPÉUTICOS Y DOSIS

Las dosis abajo indicadas son solamente una guía. El dosaje rutinario de ciclosporina en sangre es esencial para el ajuste de la misma.

USO TERAPÉUTICO	DOSIS		Rango terapéutico
	Vía endovenosa	Vía oral	FPIA* específico: en tiempo cero (toma de la muestra inmediatamente antes de la dosis de la mañana) en sangre entera
Trasplante de médula ósea	3 mg/kg/día en infusión continua comenzando el día previo al trasplante, pasar a la vía oral tan rápido como el paciente tenga tolerancia.	La dosis oral es el doble de la dosis endovenosa al momento del cambio de vía.	200-400 ng/ml.
Trasplante hepático	Generalmente no se usa. En caso necesario usar 1-2 mg/kg/día en infusión continua.	Iniciar a 4 mg/kg/dosis c/12 hs; puede llegar a 10 mg/kg/dosis o más.	1era. semana <b>300 ng/ml</b> , después de la 2da. semana: <b>250-300 ng/ml</b> , 2do. trimestre: <b>200 ng/ml</b> ; 3er. trimestre: <b>100-200 ng/ml</b> ; a partir del año: <b>80-100 ng/ml</b> , según el tiempo transcurrido desde el último rechazo agudo.
Trasplante renal	Generalmente no se usa. En caso necesario usar 1/3 de la dosis oral al momento del cambio de vía, en infusión continua.	<b>Paciente bajo diálisis:</b> 5 mg/kg/dosis c/12 hs, <b>sin diálisis:</b> 3 mg/kg/dosis c/12 hs (trasplante con donante vivo comenzar la semana previa al trasplante).	1ros. seis meses: <b>350 ng/ml</b> , 6 meses - 1 año: <b>250 ng/ml</b> , 2do. año: <b>200 ng/ml</b> .
Trasplante cardíaco	Generalmente no se usa. En caso necesario 3-5 mg/kg/día en infusión continua.	1era. dosis: 4 mg/kg/dosis y luego según dosaje.	250-350 ng/ml.
Enfermedades inflamatorias del intestino	<b>Enfermedad de Crohn (fase aguda) y colitis ulcerosa severa:</b> 1-4 mg/kg/día en infusión continua.	<b>Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa :</b> 2,5-4,5 mg/kg/día c /12 hs.	200-250 ng/ml.
Enfermedades autoinmunes sistémicas y organoespecíficas		<b>Artritis reumatoidea, vasculitis y uveítis:</b> 3-5 mg/kg/día c/12 hs <b>Otras:</b> hepatitis autoinmune y anemia hemolítica autoinmune: 3-5 mg/kg/día c/12 hs.	
		<b>Histiocitosis de células de Langerhans:</b> 12 mg/kg/día c/12 hs.	150-250 ng/ml.
Dermatopatías		<b>Psoriasis, dermatitis atópica, y pioderma gangrenoso:</b> 2-3 mg/kg/día c/12 hs.	

\*FPIA: Inmunofluorescencia polarizada

**Pacientes con hipocolesterolemia:** reducir la dosis, ya que puede inducir toxicidad del SNC.

## REACCIONES ADVERSAS

- **Renales y metabólicas: nefrotoxicidad\*** (disminución del filtrado glomerular, aumento de urea y creatinina sérica) (10-50%); acidosis metabólica\*, **hipomagnesemia\***, hipercalcemia\*, hiperuricemia\*; ginecomastia (< 4%); fiebre e hiperglucemia (2%); hiperlipidemia.
- **Cardiovasculares:** hipertensión\* (15-40%); flushing (<4%); edema (2%); arteriopatía; arteriopatía; fenómeno de Raynaud; vasoconstricción; derrame pericárdico (en trasplantados cardíacos que recibieron corticosteroides).
- **Neurológicas:** **severas:** alteración de los niveles de conciencia\*, confusión\*, psicosis\*, **convulsiones\***, leucoencefalopatías\* y coma\*; **moderadas:** disturbios visuales\* y ceguera cortical\*; **leves:** cambios en el comportamiento\*, **temblor\***, cefaleas\*, neuralgia\* y neuropatía periférica\*. Desórdenes del habla\* y mutismo\*.
- **Dermatológicas:** hirsutismo (21- 41%); acné (3%); debilidad en uñas (2%); estrías; hiperpigmentación; piel seca, queloide después de herpes y dermatitis facial, hipertrichosis (15 - 40%).
- **Gastrointestinales:** diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal (3%); hiperplasia gingival (10 - 30%); pancreatitis, gastritis, úlcera péptica y anorexia (2%).
- **Hepáticas:** hepatotoxicidad\* (hiperbilirrubinemia y aumento de enzimas hepáticas).
- **Musculosqueléticas:** osteopatía; dolor musculosquelético; miopatía; calambres; mialgias (<2%).
- **Respiratorias:** sinusitis (3 - 7%); distrés respiratorio del adulto; neumonía por Pneumocystis carinii.
- **Sangre:** anemia y trombocitopenia (2%); leucopenia (<6% en trasplantados renales y cardíacos); complicaciones tromboembólicas; eritrocitosis (en trasplantados renales que recibieron inmunosupresión combinada).
- **Otras:** aumento de incidencia de desórdenes linfoproliferativos post trasplante (PTLD); anafilaxia (administración IV); cambios en el aspecto facial, aumento de la susceptibilidad a infecciones\* (15 - 35%).

\*Efectos adversos que generalmente se exacerban a altas concentraciones plasmáticas.

## TERATOGENICIDAD Y LACTANCIA

**Food and Drug Administration:** categoría C para el embarazo (estudios en animales muestran toxicidad, estudios en humanos son inadecuados pero el beneficio supera el riesgo).

**Excreción en leche materna:** la ciclosporina es excretada en la leche materna, la Academia Americana de Pediatría considera contraindicado el uso durante la lactancia.

## PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipertensión, incremento de la susceptibilidad a infecciones, convulsiones.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a ciclosporina u otro componente (ej.: aceite de castor polioxietilado).
- Daño renal, hipertensión incontrolada, enfermedades malignas; pacientes que están recibiendo PUVA, metotrexato, terapia radiactiva y coáltar: en todas las indicaciones excepto las de trasplante.
- Uso concomitante de tacrólimus.

## INTERACCIONES:

Ver Boletín CIME "Ciclosporina A (CsA) II: Interacciones"

## ADMINISTRACIÓN Y ESTABILIDAD

### Vía oral:

- **Cápsula:** Tragar entera sin masticar, acompañada de una pequeña cantidad de líquido.

- **Solución:**

1. Utilizar la jeringa dosificadora que viene junto al envase, para extraer la dosis (en caso de no disponerse de la misma, utilizar jeringa de plástico\*). Nunca poner la jeringa en contacto con el diluyente.
  2. Diluir la dosis en un vaso con leche, bebida de chocolate fría o jugo de frutas (excepto de pomelo), agitar bien y beber inmediatamente. Los diluyentes no se deben cambiar porque la absorción varía.
  3. Enjuagar el vaso con una cantidad adicional del líquido con que se la diluyó y beber para asegurar la ingesta completa de la dosis.
  4. Limpiar la jeringa con un pañuelo de papel seco sin enjuagar.
  5. Se deben tomar las dosis siempre de la misma forma en relación con las comidas para evitar variaciones en los niveles plasmáticos. Evitar la ingestión de alimentos ricos en potasio (frutas, legumbres secas, etc.).
- Conservar a temperatura ambiente. No refrigerar.
  - Una vez abierto el envase el período de validez es de 2 meses.

\* La CsA vía oral es estable y completamente disponible cuando se conserva en jeringa plástica hasta 28 días.

### Sonda nasogástrica:

- Administrar directamente la solución o bien diluir en aproximadamente 15 ml de agua. Luego lavar la sonda con 10-15 ml de agua.

### Vía endovenosa:

- Administrar en infusión intermitente (2-6 hs) cada 12 hs o en infusión continua.
- Diluir el concentrado de la ampolla en 1:20 a 1:100 de dextrosa 5% o solución fisiológica. La solución para infusión diluida debe deshecharse al cabo de 48 hs.
- Utilizar frasco de vidrio o envases semirrígidos. No se debe preparar la mezcla intravenosa en sachets de PVC (polivinilcloruro) debido a que la ampolla posee un vehículo en su formulación (aceite de castor polioxietilado) que solubiliza el plastificante (ftalato) del PVC cediéndolo a la preparación (estudios en animales han demostrado estrecha relación entre la exposición al ftalato y el cáncer).

## PRESENTACIÓN Y COSTOS

Cada cápsula 10 mg: \$ 1,56\*

25 mg: \$ 3,40\*

50 mg: \$ 5,97\*

100 mg: \$ 10,85\*

Solución oral frasco de 50 ml (100 mg/ml): \$ 578,09\*

Ampolla de 5 ml (50 mg/ml): \$ 353,41\*

\*Precios actualizados al 31 de mayo de 2002

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Takemoto CK, Hodding JH, Krauss DM. Pediatric Dosaje Handbook. Lexi-Comp Inc. Hudson, Ohio, 6th Ed; 1999-2000.
2. Medaxon. AHFS DI plus DataBank; 1999.
3. Micromedex, Inc. Volumen 100:1974-2000.
4. Moroni A., Licciardone N., Díaz A.. Monitoreo Terapéutico de Ciclosporina. Medicina Infantil. Hospital de Pediatría Garrahan 1995 dic; 4: 257-9.
5. Chiu HC, Fu E, Chiang CY et al.. Does nifedipine aggravate cyclosporin - induced gingival overgrowth? An expertas. J. Periodontol, 72(4): 532-7, 2001.
6. Información del producto: Sandimmun Neoral®, ciclosporina. Novartis Pharma SA, Basilea, Suiza.

7. Ptachcinski RJ, Walker S, Burckart GJ: Stability and availability of cyclosporine stored in plastic syringes. Am J Hosp Pharm 1986; 43: 692-4.
8. Administración Oral de Medicamentos. Servicio de Farmacia Complejo hospitalario "Juan Canalejo-Marítimo de Oza". La Coruña, 1ra. Ed. 1996.
9. <http://members.es.tripod.de/FARHSD/BASESGUIAADMORAL.html>.
10. Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. U.S. 9th Ed., 1996; 306-8.
11. Busuttill RW, Klintmalm GB. Induction and Maintenance of Immunosuppression en Transplantation of the Liver. WB Saunders Company 1996; 746-8.
12. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. Transpl Int (2000) 13: 313-26.
13. Speeg KV, Half GA, Schenker S. Metabolism of Drugs before and after Liver Transplantation en Transplantation of the Liver. Lippincott Williams & Wilkins 3ra. Edition; 2001: 186-190.

**Autoras:** Farmacéuticas Norma Sberna y Mariel Pérez  
**Se agradece la revisión del Boletín a los Dres. David Bes y Ana M. Speranza**



#### **AREA DE FARMACIA**

cime@garrahan.gov.ar  
Combate de los Pozos 1881. 1º piso  
(C1245AAM) Ciudad de Buenos Aires  
Tel. 43 08 43 00 interno: 1692