

Utilidad del Ketoconazol asociado a la Ciclosporina en Trasplante Renal.

Rafael García*, Crispín Marín*, José Herrera*, **, Carlos
Henríquez La Roche*, Lirimo Rubio*, Bernardo Rodríguez-Iturbe*

*Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia,
Maracaibo, Venezuela.

**Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Fundacite-
Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: trasplante, ketoconazol, ciclosporina

Resumen. A fin de reducir el costo del tratamiento de trasplantados renales, se adicionó Ketoconazol, un inhibidor del sistema enzimático microsomal hepático P-450, al tratamiento inmunosupresor triple que recibían (prednisona, azatioprina y ciclosporina). Se incluyeron 37 pacientes, quienes recibieron 100- 200 mg/día de ketoconazol y la cantidad de ciclosporina administrada se ajustó para mantener sus concentraciones sanguíneas dentro del margen terapéutico. La dosis de ciclosporina se redujo en un 70,4% para el primer mes después del inicio del tratamiento combinado, y en un 76% para el noveno mes. El beneficio logrado con esta reducción permitió extender el uso de ciclosporina a todos los pacientes trasplantados y utilizar la misma en forma permanente.

En 3 pacientes las elevaciones de las concentraciones séricas de enzimas hepáticas obligaron a suspender el ketoconazol. Una vigilancia periódica de las pruebas de función hepática es necesaria para detección temprana de hepatotoxicidad.

Recibido: 27-06-91 • Aceptado: 03-12-91

INTRODUCCION

La incorporación de ciclosporina al tratamiento inmunosupresor convencional (prednisona y azatioprina) en trasplante de órganos ha resultado en incrementos significativos en la sobrevida de injertos y pacientes. Sin

embargo, toxicidad y costo elevado son dos factores que podrían ser limitantes en su uso (15). Es por ello que algunos han preconizado la conversión de terapia triple (prednisona, azatioprina y ciclosporina) a terapia convencional después de algunos meses (1,3,6,7,8,13,14). A este respecto, los resultados han sido

controversiales, ya que existe un riesgo importante de rechazo agudo en el período post-conversión (1,3,13,14).

El ketoconazol es un derivado imidazólico usado en forma terapéutica como antifúngico, con efectividad para micosis profundas y superficiales. Este medicamento tiene la capacidad de inhibir el sistema enzimático microsomal hepático P-450, lo que trae por consecuencia que al usarlo en forma combinada con la ciclosporina, los niveles de ésta aumenten en sangre (2,4,5,12). First y colaboradores (5) reportaron recientemente que la adición del ketoconazol a un régimen inmunosupresor en trasplantados renales que incluya ciclosporina, permite utilizar dosis menores de la misma.

En el presente estudio se presentan los resultados obtenidos al asociar estos medicamentos en un grupo de trasplantados renales del Hospital Universitario de Maracaibo, a quienes se les adicionó ketoconazol en un intento por reducir las dosis de la ciclosporina y por ende, disminuir el costo del tratamiento.

PACIENTES Y METODOS

En el estudio se incluyeron prospectivamente un total de 37 pacientes (22 hombres y 15 mujeres) trasplantados a partir de Abril de 1990 con edades comprendidas entre 17 y 55 años (promedio: 32,7 años). Veinte y ocho pacientes recibieron trasplante renal de donante cadavérico y los restantes 9 de donante vivo relacionado. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento utilizado en el

Hospital Universitario de Maracaibo consiste en prednisona oral (inicialmente a dosis de 1,5 mg/kg/día, reduciéndola posteriormente hasta 0,3 mg/kg/día como dosis permanente), azatioprina oral (2-3 mg/kg/día al inicio, con reducción subsiguiente a 0,5-1 mg/kg/día) y ciclosporina (8 mg/kg/día inicialmente y luego la dosis necesaria para mantener concentraciones sanguíneas en el rango de 200-600 ng/ml). El rechazo agudo se trata con metilpredisolona (1 gramo por vía endovenosa, durante 3-5 días) y al mismo tiempo se duplica la dosis de prednisona por 2 semanas, para volver a las dosis previas al rechazo en forma lenta y decreciente.

El ketoconazol se inició una vez que los pacientes tuvieron función renal normal (creatinina sérica < 2 mg/dl), niveles sanguíneos de ciclosporina estables en rango terapéutico y pruebas de función hepática normales. Se indicó a una dosis oral diaria única de 200 mg, y al día siguiente se redujo la dosis oral de ciclosporina a la mitad; a partir de ese momento la dosis de ciclosporina se ajustó de acuerdo con sus niveles sanguíneos, siempre manteniéndolos dentro del rango terapéutico arriba mencionado. En 3 pacientes fue necesario reducir la dosis de ketoconazol a 100 mg/día con el objeto de reducir la concentración sanguínea de ciclosporina hasta el valor deseado.

Inicialmente los pacientes se controlaron 1-2 veces a la semana, hasta que los niveles de ciclosporina se estabilizaron. En cada control, además de pruebas de función renal,

se realizaban mediciones de bilirrubina y transaminasas séricas. La muestra para medición de la concentración sanguínea de ciclosporina se tomaba 12 horas después de la ingestión de la última dosis, previamente a la ingestión de la dosis matutina.

Los niveles de bilirrubina, transaminasas y creatinina séricas se midieron con un analizador automático. Los niveles sanguíneos de ciclosporina se midieron por inmunoensayo de polarización fluorescente (TDX).

Los resultados se expresan como promedio \pm desviación standard. La diferencia entre los

promedios de los diferentes períodos analizados se evaluó mediante el método de Kruskal Wallis. Una $P < 0.05$ se consideró significativa.

RESULTADOS

Del total de 37 pacientes, 2 fueron excluidos por presentar prurito intolerable en las primeras 3 semanas después del inicio del ketoconazol. En ambos casos el prurito desapareció al omitirse el medicamento.

En la Tabla I podemos apreciar los resultados obtenidos al agregar ketoconazol al tratamiento de trasplantados renales. El tiempo transcurrido entre el trasplante y la

TABLA I
RESULTADOS DEL USO DE KETOCONAZOL ASOCIADO A
CICLOSPORINA (CiA) EN TRASPLANTADOS RENALES

	Tiempo luego de inicio del ketoconazol				
	Pre-ketoconazol	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses
Dosis CiA diaria (mg/día)	352,8 \pm 141,3	104,4 \pm 84,0	90,4 \pm 76,8	92,8 \pm 64,6	85,0 \pm 62,5
Dosis CiA según peso (mg/kg)	5,58 \pm 2,5	1,65 \pm 1,51	1,34 \pm 1,30	1,33 \pm 0,77	1,3 \pm 1,13
Nivel CiA Sanguíneo (ng/ml)	416 \pm 223,4	415 \pm 229,7	436 \pm 147	472 \pm 248,6	383 \pm 183,2
Creatinina Sérica (mg/dl)	1,45 \pm 0,43	1,67 \pm 0,5	1,66 \pm 0,46	1,80 \pm 0,70	1,74 \pm 0,54
Número de pacientes	35	35	21	14	10

adición de ketoconazol varió entre 2 semanas y 18 meses (promedio: 3 meses). El ketoconazol permitió disminuir la dosis de ciclosporina oral de los pacientes de un promedio de $352,8 \pm 141,3$ mg/día a $104,4 \pm 84$ mg/día para el primer mes de tratamiento combinado, reducción que se hizo cada vez mayor hasta el noveno mes ($85 \pm 62,5$ mg/día). Resultados similares se obtuvieron al analizar la dosis de acuerdo con el peso del paciente, tal como se aprecia en la Tabla I. La concentración sanguínea de ciclosporina se mantuvo dentro de los niveles deseados. También puede apreciarse en dicha tabla que hubo un aumento de la creatinina sérica en relación con el valor pre-ketoconazol, el cual se observó durante el 1o., 3o., 6o. y 9o. mes, pero no fue significativo (Kruskall Wallis; $P = 0,381$). Por otra parte, los niveles de creatinina sérica fueron los esperados para trasplantados renales y de otros órganos, que reciben ciclosporina (1,9,10,11,15).

En cuatro pacientes fue necesario suspender la ciclosporina, y consecuentemente el ketoconazol, por nefrotoxicidad asociada a la ciclosporina. Esto significó una incidencia de nefrotoxicidad del 11,4% (4/35 pacientes), la que no difiere del 6,8% (3/44 pacientes) reportado previamente por nosotros (7) para pacientes trasplantados que recibían ciclosporina sin ketoconazol (Test exacto de Fisher, $P = 0,69662$ (dos colas), Odds ratio =

1,676) y también similar al 10% reportado por Flechner (6). La concentración sanguínea de ciclosporina en esos pacientes para el momento de suspensión de la droga fue 106,216,364 y 283 ng/ml, lo cual concuerda con otros observadores quienes han encontrado que no existe relación directa entre niveles de la droga y nefrotoxicidad (8).

En tres pacientes se suspendió el ketoconazol por presentarse elevación de las transaminasas séricas, sin aumento de la bilirrubina. En todos ellos las enzimas se normalizaron después de suspender el ketoconazol. En la Tabla II se presenta la evolución de los valores de transaminasas glutámico-oxalacéticas (SGOT) y glutámico-pirúvicas (SGPT) y bilirrubina de los 35 pacientes durante el período de observación. Como puede apreciarse los valores de SGOT y SGPT se elevaron durante todos los periodos analizados; sin embargo, estas elevaciones no fueron significativas (Kruskal Wallis, $P = 0,260$ para las SGOT y $P = 0,137$ para las SGPT). La bilirrubina total no sufrió variaciones. Hubo dos episodios de rechazo agudo en dos pacientes; en uno de ellos hubo recuperación total de la función renal con el tratamiento anti-rechazo.

Un paciente falleció como consecuencia de complicaciones infecciosas asociadas a cirugía mayor de abdomen (úlceras duodenal sangrante).

TABLA II
PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA (PROMEDIO \pm DE) EN
TRASPLANTADOS RENALES TRATADOS CON TRIPLE TERAPIA Y
KETOCONAZOL

	Pre- ketoconazol	Tiempo luego de inicio del ketoconazol			
		1 mes	3 meses	6 meses	9 meses
S.G.O.T. (UI/ml)	25,4 \pm 10,4	32,6 \pm 17,5	33 \pm 14,3	31,3 \pm 12,6	32,3 \pm 9,7
S.G.P.T. (UI/ml)	35,1 \pm 37,5	40,3 \pm 41,9	41,2 \pm 26	36,7 \pm 16,7	45,3 \pm 23,5
Bilirrubina total (mg/dl)	0,7 \pm 0,3	0,6 \pm 0,2	0,6 \pm 0,2	0,6 \pm 0,16	0,8 \pm 0,3
Número de Pacientes	35	35	21	14	10

(S.G.O.T.: Transaminasas glutamico-oxalacéticas; S.G.P.T.: Transaminasas glutamico-pirúvicas).

DISCUSION

Los resultados obtenidos de este trabajo confirman los reportados previamente por First y colaboradores (5), ya que la adición de ketoconazol a pacientes trasplantados que recibían triple terapia permitió una reducción del 70,4% de la dosis de ciclosporina al mes de iniciado su uso y del 76% a los 9 meses (Tabla I). Esta reducción en la dosis se obtuvo manteniendo los niveles sanguíneos de ciclosporina dentro de los valores deseados. La ciclosporina es una droga de precio elevado, por lo que una reducción en la dosis como la obtenida, contribuye a la disminución de los costos del trasplante renal. Con anterioridad, el costo de la ciclosporina nos obligaba a suspender su

administración luego de 6 meses del trasplante (7) y para algunos pacientes nunca estuvo disponible, por lo que siempre recibieron terapia convencional. Con el uso del ketoconazol hemos logrado que todos los pacientes reciban ciclosporina y que su uso sea permanente.

La ventaja de disminución de costos debe contraponerse al potencial efecto hepatotóxico que el ketoconazol presenta, y que obligó a suspender su uso en 3 de nuestros pacientes. Los máximos valores de transaminasas alcanzados por estos pacientes fueron para SGOT: 59, 166 y 199 UI/ml y para SGPT: 97, 241 y 302 UI/ml. En todos ellos se produjo normalización de estos valores una vez suspendido el ketoconazol. Si bien no ha habido evidencias serológicas o clínicas de hepatitis

viral en estos casos, ni de hepatotoxicidad por otros medicamentos, no podemos descartar un origen diferente a toxicidad por ketoconazol en esta elevación de enzimas hepáticas: en ninguno de los tres pacientes se consideró necesario realizar la biopsia hepática, ya que la elevación enzimática fue moderada y la bilirrubina no se modificó. Una vigilancia periódica que incluya mediciones de enzimas hepáticas y suspensión inmediata de ketoconazol ante cualquier elevación de las mismas, tal como se hizo en el presente estudio, parece ser suficiente a los fines de detección temprana de hepatotoxicidad.

La ciclosporina tuvo que ser omitida en 4 pacientes quienes presentaron elevaciones de la creatinina sérica en ausencia de rechazo u otro agente nefrotóxico, por lo que se diagnosticó nefrotoxicidad inducida por ciclosporina, a pesar de presentar los niveles sanguíneos de la droga en la zona inferior del rango terapéutico o por debajo del mismo, y no se consideró conveniente reducciones mayores en la dosis de ciclosporina. En todos los casos la función renal se normalizó al suspender la ciclosporina.

La reducción en la dosis de ciclosporina obtenida con el uso del ketoconazol implica una gran reducción en los costos del tratamiento de estos pacientes durante los primeros meses siguientes al trasplante, período durante el cual se usan dosis más altas de ciclosporina y las posibilidades de rechazo son mayores. First y

colaboradores (5) reportaron que aún tomando en cuenta el costo del ketoconazol y las determinaciones frecuentes de pruebas hepáticas, los costos de tratamiento se redujeron en un 65% de haberse usado terapia triple únicamente. Con este esquema hemos logrado mantener concentraciones sanguíneas adecuadas de ciclosporina con dosis bajas de la misma y sin aumento en el número de rechazos.

En conclusión, es indudable el beneficio económico de la adición del ketoconazol al tratamiento de este grupo de pacientes. Sin embargo, las pruebas de función hepática deben vigilarse con frecuencia para omitir el ketoconazol en cuanto haya alguna elevación en las mismas.

ABSTRACT

The use of Ketoconazole associated with Cyclosporine in Renal Transplantation. García R. (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Apartado Postal 1430, Maracaibo 4001-A, Venezuela), Marín C, Herrera J, Henríquez-La Roche C, Rubio L, Rodríguez-Iturbe B. *Invest. Clin* 32(3): 115 - 121, 1991

To reduce the cost of treatment in renal transplant patients, ketoconazole, an inhibitor of the cytochrome P-450 enzyme system, was added to their triple immunosuppressive treatment (prednisone, azathioprine and cyclosporine). Thirty seven patients were included; they received 100-200 mg/day of ketoconazole and the amount of cyclosporine given was adjusted to keep its whole blood con-

centration within a therapeutic range. The dose of cyclosporine was decreased 70.4% by the first month of combined treatment and 76% by the ninth month. The benefit obtained with this reduction allowed the use of cyclosporine to be extended to all the patients and to administer it permanently.

In 3 patients the increase in the serum hepatic enzymes made us stop ketoconazole. In order to detect hepatotoxicity early, periodic monitoring of liver function tests is mandatory.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- CHAPMAN J.R., MORRIS P.J.: Cyclosporine nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine. *Transplantation Proc* 17:254-60, 1985.
- 2-COCKBURN I.: "Cyclosporine A: A clinical evaluation of drug interactions". *Transplantation Proc* 18(Sup 5):50-55, 1986.
- 3-EDITORIAL: "Cyclosporine for ever?". *Lancet* I:419-420, 1986.
- 4-FERGUSON R.M., SUTHERLAND D.E.R., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S.: Ketoconazole, cyclosporine metabolism, and renal transplantation. *Lancet* II: 882, 1982.
- 5-FIRST, M.R., SCHROEDER T.J., WEISKITTEL P., MYER S.A., ALEXANDER J.W., PESCE A.J.: Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in renal transplant recipients. *Lancet* II:1198-1201, 1989.
- 6-FLECHNER S.M., VAN BUREN C.T., JAROWENKO M., KERMAN R., KAHAN B.D.: The fate of patients converted from cyclosporine to azathioprine to improve renal function. *Transplantation Proc* 17:1227-1230, 1985.
- 7-GARCIA R., ZSCHAECK D., OGEERALLY J., DOMINGUEZ J., RODRIGUEZ-ITURBE B.: Discontinuation of cyclosporine with low incidence of rejection in human renal transplantation. *Clin Nephrol* 32:46-47, 1989.
- 8-KAHAN B.D.: Cyclosporine. *New Engl J Med* 321:1725-1738, 1989.
- 9-MORAN M., TOMLANOVICH S., MYERS B.D.: Cyclosporine-induced chronic nephropathy in human recipients of cardiac allografts. *Transplantation Proc* 17 (Sup. 1):185-190, 1985.
- 10-NIZZE H., MIHATSCH M.J., ZOLLINGER H.U., BROCHERIOU C., GOKET J.M., HENRY K., SLOANE J.P., STOVIN P.G.: Cyclosporine-associated nephropathy in patients with heart and bone marrow transplant. *Clin Nephrol* 30:248-260, 1988.
- 11-PALLER M.S.: Cyclosporine nephrotoxicity and the role of cyclosporine in living-related donor transplantation. (Editorial). *Am J Kid Dis* 16:414-416, 1990.
- 12-QUESNIAX V.F.J.: Pharmacology of cyclosporine. III. Immunochemistry and monitoring. *Pharmacol Rev* 41:249-258, 1989.
- 13-STUART F.P., HAAG B.W., STUART J.K., THISTLETHWAITE J.R.: Conversion from cyclosporine to azathioprine therapy six months after kidney transplantation. *Transplantation Proc* 17:2681-2682, 1987.
- 14-VANRENTERGHENI Y., WAER M., MICHELSEN P.: A controlled trial of one versus three months cyclosporine and conversion to azathioprine in renal transplantation. *Transplantation Proc* 17(sup. 1): 1162-1163, 1985.
- 15-WHEATLEY H.C., DATZMAN M., WILLIAMS J.W., MILES D.E., HATCH D.E.: Long-term effects of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation* 43:641-647, 1987.