

FK-506 ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON TOXICIDAD POR CICLOSPORINA. RESPUESTA DEL PACIENTE ANTE EL CAMBIO

J. Berlango, C. Chacán, C. Pedraza

Unidad de Trasplante Renal. Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

INTRODUCCIÓN

En el largo desarrollo de los trasplantes de órganos nos encontramos con un hecho fundamental, la aparición en la década de los setenta de la *Ciclosporina A (CsA)*. Es un polipéptido cíclico obtenido del hongo *Tolypodadium inflatum Gams*, descubierta por Borel y cols., y fue puesta de manifiesto en su primera publicación sobre el tema <Actividad biológica de la ciclosporina A. ¿un nuevo agente antilinfocitario?>, en 1976. Este nuevo fármaco inmunosupresor originó un incremento significativo tanto de la supervivencia del paciente como la del injerto. Sin embargo, su nefrotoxicidad produce un deterioro progresivo de la función renal, llevando incluso a la pérdida del órgano.

En la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas y nuevos fármacos inmunosupresores, en 1984, se descubre un macrólido, producido por el *Streptomyces tsukubaensis*, remontándose la primera publicación que hace referencia a este producto a 1987. Conocido en la actualidad como W-506, este nuevo fármaco es usado en la mayoría de las ocasiones como tratamiento en el rescate de los injertos con rechazo, como sucede en trasplante hepático y cardíaco. Si bien, también se ha utilizado como tratamiento en primera intención con exclusión de la CsA.

Aunque el mecanismo de inmunosupresión del FK-506 es muy similar al de la CsA, se ha señalado que podría tener un efecto beneficioso sobre el deterioro progresivo de la función renal, secundario a toxicidad por CsA en los trasplantes renales.

OBJETIVOS

El objetivo pretendido en el presente estudio es doble:

1. Analizar en pacientes con un injerto renal procedente de cadáver el posible efecto beneficioso del FK-506 sobre el deterioro progresivo de la función renal secundario a toxicidad por CsA.
2. Analizar la respuesta del paciente ante el cambio de fármaco tanto física como psíquicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el primer punto se estudiaron 7 pacientes (2 varones y 5 mujeres) con deterioro progresivo de la función renal secundario a toxicidad por CsA probada mediante biopsia (clasificada según los criterios de Banff). Tras ajustar dosis de CsA y disminuirla manteniendo unos niveles medios de $108 \pm 23,7$ ng/ml continuó el deterioro de la función renal, por lo que se inició tratamiento con FK-506 a dosis de 0, 15 ng/kg intentando mantener niveles entre 810 ng/ml en sangre total. Se analizó durante 6 meses la creatinina pre y post, así como la pendiente $1/Cr$ vs tiempo pre y post.

Para el segundo punto se confeccionó una encuesta compuesta de 14 preguntas, ésta fue

realizada a 10 pacientes (3 hombres y 7 mujeres), La edad media fue de $46,8 \pm 12,4$ años. La encuesta se realizó de modo directo y siempre por el mismo entrevistador.

También se midieron la tensión arterial media pre y post FK-506, así como el colesterol medio pre y post. El análisis estadístico efectuado ha sido la comparación de medias entre variables dependientes, utilizando un paquete estadístico R-Sigma.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuando estudiamos la evolución de la función renal por medio de uno de sus indicadores como es la creatinina pre y post durante 6 meses (Tabla 1), podemos ver el cambio experimentado tras la toma de FK-506. Pero cuando realmente observamos el cambio es cuando realizamos la pendiente de 1/Cr vs tiempo pre y post. Vemos que en todos los casos la pendiente 1/Cr pre se va negativizando, lo cual nos indica que la función renal ha ido empeorando durante los 6 meses anteriores a la toma de FK-506.

Cuando estudiamos la pendiente 1/Cr post vemos como la pendiente ha ido positivizándose en todos los casos, excepto en uno que termino en hemodiálisis, lo cual indica que a lo largo de los 6 meses la creatinina ha ido mejorando.

TABLA 1

	Creatinina		1/Creatinina	
	Pre	Post	Pre	Post
Pac. 1	8	5,5	-0,0067	+0,0093
Pac. 2	5,4	3,5	-0,0302	+0,0165
Pac. 3	3,1	2.6	-0,0068	+0,0041
Pac. 4	5	3,9	-0,0087	+0,0177
Pac. 5	2,73	2,9	-0,0277	+0,0037
Pac. 6	4,7	HD	-0,0022	-0,0085
Pac. 7	4,2	2,9	0092	+0,0942

Respecto a la respuesta de los pacientes ante el cambio de medicación observamos una clara aceptación de la misma, manifestando en un 70% miedo ante el deterioro de su riñón y la mayoría (90%) no conocen otros medicamentos inmunosupresores hasta que le es planteada la alternativa terapéutica, por lo que mostraron confianza ante la nueva perspectiva de tomar otra medicación que pudiese mejorar su situación.

Sólo encontramos un paciente que conocía otros medicamentos y que la información la había obtenido por lectura, el resto la recibió por personal sanitario. Tarribién mostraban confianza en un 70% cuando el nefrólogo les informó que tenían que firmar porque el medicamento no estaba comercializado, no mostrando en ningun caso rechazo del mismo y por tanto admitieron de buen grado (90%) el cambio al nuevo medicamento, aunque un 40% mostraba ansiedad o inseguridad respecto al futuro.

Con relación a los síntomas que padecían con la CsA neoral, todos los pacientes padecían algún síntoma excepto tres, siendo el más frecuente el temblor, seguido de pajpitaciones y aumento de peso.

En el 80% de los casos los pacientes manifiestan encontrarse físicamente mejor con FK-506 que con la CsA y un 20% igual, pero en ninguno de los casos peor.

En cuanto a la toma del medicamento al ser cápsulas más pequeñas que las de CsA y mantener el mismo horario no produce ningún trastorno, como era de esperar.

El 60% de los pacientes manifiestan una mejora en su calidad de vida, habiendo desaparecido en el 50% de ellos alguno o todos los síntomas que padecían, siendo más destacado la desaparición de las palpitaciones y la disminución del peso.

Sólo un paciente manifiesta haberle aparecido dolor de estómago desde que toma FK-506.

Cuando planteamos la posibilidad de algún día volver a tomar CsA neoral sólo el 40% lo aceptaría de buen grado, manifestando el 60% restante algún reparo o aceptándolo muy mal.

Analizando las variables cuantitativas tensión arterial pre y post y colesterol pre y post (Tabla 2), observamos que no hay diferencias significativas entre tensión arterial sistólica (TAS) pre y post, ni entre tensión arterial diastólica (TAD) pre y post, ni entre colesterol pre y post, con lo que vemos que el cambio de medicación no ha tenido repercusión sobre estas variables.

TABLA 2
RESULTADOS COMPARACIÓN DE MEDIAS
DEPENDIENTES

1. TAS pre frente a TAS post		
X TAS pre = 148,5	X TAS post = 146,5	NO SIGNIFICATIVO
2. TAD pro frente a TAD post		
X TAD pre = 82,5	X TAD post = 83,5	NO SIGNIFICATIVO
3. COLESTEROL pre frente a COLESTEROL post		
X Col. pre= 236,3	X Col. post = 213,9	NO SIGNIFICATIVO

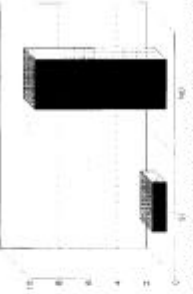
CONCLUSIONES

Si bien el FK-506 es una opción terapéutica relativamente nueva, el cambio de medicación inmunosupresora en pacientes con deterioro progresivo de la función renal debido a toxicidad por CsA, cuando este deterioro no es posible corregirlo por otros medios como reducción de la dosis, puede ser una alternativa terapéutica válida con resultados esperanzadores.

Los pacientes admiten de buen grado y con confianza el cambio de medicación, debido fundamentalmente a dos factores, el deterioro físico al que lleva el fracaso renal y a los síntomas que conlleva éste, junto con la toxicidad por CsA,

Experimentando, por tanto, una mejoría importante asociada a estos dos factores mencionados. Los relativos a la mejora de la función renal como pueden ser disminución o desaparición de síntomas urémicos y en muchos casos al aumento del hematócrito que suele llevar asociada la mejora renal. Y por otro la desaparición de parte de los síntomas asociados o como consecuencia de la CsA y su toxicidad.

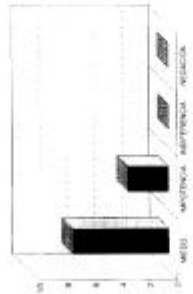
¿COMOIA USTED LA EXISTENCIA DE OTROS FARMACOS PARA EL RECHAZO ANTES DE QUE SE LO COMUNICARA SU NEFRÓLOGO?



¿QUE PENSÓ CUANDO LE DIJERON QUE TENIA QUE TOMAR OTRO MEDICAMENTO PARA EL RECHAZO EN LUGAR DE LA CSA NEORAL?



¿QUE PENSÓ CUANDO LE DIJERON QUE SU RINÓN YA NO FUNCIONABA EFICAZMENTE?



¿INDIQUE CUAL FUE LA FUENTE POR LA QUE SE ENTERÓ DE LA EXISTENCIA DE OTROS FARMACOS?



¿ADMITIO DE BUEN GRADO EL CAMBIO AL NUEVO MEDICAMENTO?



FÍSICAMENTE, ¿CÓMO SE ENCUENTRA RESPECTO DE CUANDO TOMABA LA CSA NEORAL?



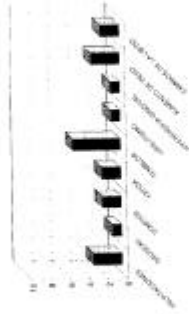
¿QUE SENTIO CUANDO EL MÉDICO LE DIJO QUE TENIA QUE FIRMAR UNOS DOCUMENTOS PARA EL NUEVO MEDICAMENTO YA QUE NO ESTABA COMERCIALIZADO?



¿LE OCASIONABA ANSIEDAD O INSEGURIDAD AL RESPECTO DEL FUTURO DE SU RINÓN EL HECHO DE TENER QUE TOMAR UN NUEVO MEDICAMENTO?



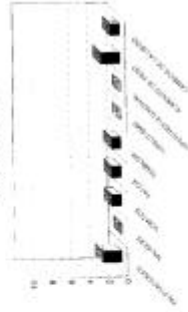
¿CUANDO TOMABA C&A NEORAL PADECIA ALGUNO DE LOS SIGUIENTES SINTOMAS?



¿LE HA DESAPARECIDO ALGUN SINTOMA AL TOMAR FK-506 QUE TUVIERA CON LA C&A NEORAL?



¿QUE SINTOMAS LE HAN DESAPARECIDO CON EL CAMBIO A FK-506?



¿LA TOMA DE FK-506 LE PRODUCE ALGUN TRANSITORIO RESPECTO A LA C&A NEORAL?



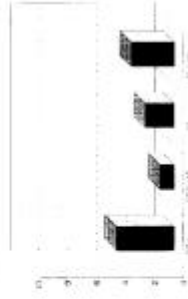
¿LE HA APARECIDO ALGUN SINTOMA NUEVO AL TOMAR FK-506?



¿CREE QUE HA MEJORADO SU CALIDAD DE VIDA CON EL CAMBIO DE MEDICAMENTO?



SI EL MEDICO LE ACONSEJARA QUE DEBERIA USTED VOLVER A TOMAR C&A, ¿COMO LO ACEPTARIA?



BIBLIOGRAFIA

1. Terasaki, P. Thirty Five Recollections: History of Transplantation, Published by UCLA, 1991
2. Bennet, W. N_ Norman, D. J.: Action and toxicity of Cyclosporine. Ann Rev. Med., 37:215-224, 1986
3. McDiarmid, S. V, Colonna, J. O , Shaked, A., Ament, M E , Bussuttil, R. K: A Comparison of Renal Function in Cyclosporine -and FK-506 Treated Patients Primary Orthotopic Liver Transplantation. Transplantation 56:847-853, 1993.
4. Porayko, M. K.; Textor, S. C.~ Krom, R. A. ', Hay, J. E.1 Gores, G. J.1 Richards, T M.1 Crutty, P. H , Berver, S. J_ Steers, J. Wiesner, R H.: Nephrotoxic Effects of Primary Immunosuppression With FK-506 and Cyclosporine Regimens After Liver Transplantation. Mayo Clin Proc 69 105-111, 199T