

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"
Facultad de Estomatología
Instituto de Nefrología
Centro de Investigaciones Biomédicas "Victoria de Girón"

LA CICLOSPORINA A Y EL DAÑO OXIDATIVO EN EL TRASPLANTE

Dr. Alberto Saldaña Bernabeu, Dra. Bárbara Elena García Triana, Dr. Antonio Enamorado Casanova y Dr. José Carlos García Piñeiro

RESUMEN

Se discutió el posible efecto prooxidante de la ciclosporina, en contraposición con una de sus acciones más potentes: la inhibición de la transición de la permeabilidad mitocondrial. La ciclosporina es una de las drogas más usadas en la inmunosupresión del paciente con trasplante. Uno de los riesgos de la administración de este compuesto es su efecto tóxico en el riñón y otros tejidos. Existen evidencias de que la toxicidad está mediada por mecanismos de daño celular oxidativo, porque puede atenuarse mediante el empleo de antioxidantes.

DeCS: CICLOSPORINA/ efectos adversos; CICLOSPORINA/ toxicidad; ESTRÉS OXIDATIVO; ESPECIES DEL OXÍGENO REACTIVO; RADICALES LIBRES INMUNOSUPRESIÓN; TRASPLANTACIÓN DE RIÑÓN.

La ciclosporina A (CsA) es un compuesto de naturaleza peptídica, con estructura cíclica, que ha sido empleado con éxito en pacientes con trasplantes y también en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como droga inmunosupresora.¹ Su introducción en los años 80 provocó una reducción significativa de las tasas de rechazo y mejoró notablemente la supervivencia a largo plazo de los órganos transplantados. Sin embargo, la droga provoca efectos colaterales indeseables sobre todo en el hígado y el riñón; en particular cuando la formulación consiste

en una microemulsión (neoral), cuya biodisponibilidad se incrementa de forma considerable. Los mecanismos moleculares que conducen a estos efectos aún no han sido esclarecidos totalmente.²

La participación del estrés oxidativo en diversas enfermedades, entre ellas el fenómeno de isquemia-reperfusión de los pacientes con trasplantes, ha sido científicamente demostrada.³ Por otro lado muchos xenobióticos y drogas ejercen sus efectos deletéreos a través de la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), lo cual trae como consecuencia alteraciones

estructurales y funcionales de las células.⁴ Teniendo en cuenta que el tema del estudio del estrés oxidativo en el trasplante tiene un gran auge en la actualidad y que el fenómeno de la toxicidad por ciclosporina A afecta con frecuencia la evolución de estos pacientes, se decidió revisar la literatura en busca de evidencias del vínculo entre estos 2 procesos.

Mecanismo de acción inmunosupresora de la ciclosporina A

La ciclosporina es un péptido cíclico lipofílico de 11 aminoácidos. Ha sido aislada de los hongos y posee efectos supresores sobre la respuesta inmune humoral y mediada por células.⁵ Se une con alta afinidad a una familia de proteínas citoplasmáticas presentes en la mayoría de las células, conocida como ciclofilinas. El complejo heterodimérico droga-receptor consistente en la molécula de CsA y la ciclofilina, se une específica y competitivamente a la calcineurina (una fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina) y la inhibe.⁶ Este proceso impide la translocación de un factor de transcripción, el NF-AT, lo que conduce a una reducción en la transcripción de genes de citoquinas muy importantes en las etapas tempranas de la respuesta inmune (IL 2-4, GM-CSF, TNF alfa, IFN gamma).⁷

Este efecto se produce principalmente sobre las células T auxiliares y por lo tanto, inhibe las respuestas de las células B dependientes de las T. La CsA también inhibe la diferenciación y la apoptosis de las células T. Es catabolizada en el hígado por la familia de enzimas citocromo p450 y excretada a la bilis, pero no puede ser eliminada por hemodiálisis.⁸

Toxicidad por ciclosporina A y daño oxidativo

Los efectos colaterales adversos inducidos por ciclosporina A en el hígado se manifiestan clínicamente por la elevación de las concentraciones de ácidos biliares en sangre, hiperbilirrubinemia y a veces un incremento en la actividad de las transaminasas y la fosfatasa alcalina.⁹ La nefrotoxicidad se presenta como una azoemia reversible o puede progresar a la insuficiencia renal crónica.¹⁰

La producción de ERO es un mecanismo común de toxicidad de las drogas por lo que sería interesante conocer si la ciclosporina A induce estrés oxidativo en los tejidos. Se ha demostrado que la ciclosporina A provoca un incremento de ERO, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, pérdida de grupos tiol de las proteínas y disminución de la relación molar GSH/GSSG. Todos estos efectos en relación directa con su concentración. Se ha encontrado también que este compuesto incrementa la peroxidación lipídica de las membranas en suero de ratas.¹¹

La modificación del equilibrio del glutatión, mediante el empleo de inhibidores de la síntesis de glutatión (sulfoximina butionina) o un agente reductor del glutatión oxidado (ditiotreitól), incrementa o inhibe respectivamente la citotoxicidad por ciclosporina A. La CsA también disminuye los niveles del antioxidante ácido ascórbico e incrementa su producto de oxidación, el ácido dehidroascórbico; mientras que la suplementación de cultivos celulares con esta vitamina reduce la toxicidad de la droga.

La vitamina E reduce parcialmente la formación de ERO mediada por CsA y disminuye la formación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico. Esta vitamina antioxidante también evita la pérdida de grupos sulfhidrilos de las proteínas, además de inhibir totalmente la citotoxicidad por CsA.¹²

Otros estudios *in vivo*, en ratas, confirman los resultados antes citados. Estos demuestran que la CsA incrementa los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico en orina, plasma e hígado de ratas. Por otro lado estas investigaciones concluyen que el compuesto provoca una disminución del glutatión reducido y la vitamina A en hígado de ratas. Además, se ha observado un incremento de la peroxidación lipídica en sangre de pacientes con trasplantes de corazón, tratados con CsA.¹³

En cuanto a los efectos específicos en el tejido renal se ha comprobado que la ciclosporina provoca insuficiencia renal por el incremento de la síntesis glomerular de anión superóxido, peróxido de hidrógeno, malonildialdehído y tromboxano B2 (TXB2). La administración de vitamina E minimiza los efectos adversos de la CsA sobre la función renal. Esto sugiere que la disminución aguda de la filtración glomerular inducida por la CsA puede ser mediada por la generación incrementada de ERO y la consiguiente peroxidación lipídica que eleva los niveles de TXB2. Además apunta hacia un posible papel terapéutico de los antioxidantes en la prevención de la nefrotoxicidad por CsA.¹⁰

Inhibición de la transición de la permeabilidad mitocondrial por la ciclosporina A

La transición de la permeabilidad mitocondrial (TPM) es un fenómeno descrito

como consecuencia de isquemia, estrés oxidativo, alteraciones de la homeostasis del calcio y otros factores, que consiste en la apertura de un poro de alta conductancia en la membrana interna de la mitocondria que permite el paso de sustancias de peso molecular inferior a 1 500 Dalton. Como consecuencia de este proceso se produce una disfunción mitocondrial que hace que la producción de ATP se desplome y en su lugar se desencadene la generación excesiva de ERO por este organelo.¹⁴

Como el estrés oxidativo es causa y consecuencia de la TPM, el incremento de la generación de ERO crea un círculo de retroalimentación positiva que puede llevar a la célula a la muerte apoptótica o necrótica. La CsA es uno de los más potentes inhibidores conocidos de la TPM y de esta forma interrumpe este círculo vicioso.¹⁵ Esto podría explicar los efectos protectores de la droga en estas condiciones.

Existen suficientes evidencias de que el estrés oxidativo forma parte de los mecanismos a través de los cuales la ciclosporina A provoca toxicidad en el riñón y el hígado. Teniendo en cuenta que la frontera entre los efectos tóxicos y beneficiosos del medicamento es estrecha, las dosis empleadas podrían requerir el análisis individualizado de la capacidad antioxidante de los pacientes y la indicación de suplementos en caso necesario.

SUMMARY

The possible prooxidant effect of cyclosporin in contraposition with one of its most powerful actions, the inhibition of the transition of mitochondrial permeability, was discussed. Cyclosporin is one of the most used drugs in the immunosuppression of the transplant recipients. One of the risks of the administration of this drug is its toxic effect in the kidney and other tissues. It has been proved that this toxicity is mediated by mechanisms of oxidative cellular damage, since it may be attenuated by using antioxidants.

Subject headings: CYCLOSPORIN/adverse effects; CYCLOSPORIN/toxicity, OXIDATIVE STRESS, REACTIVE OXYGEN SPECIES, FREE RADICALS, IMMUNOSUPPRESSION, KIDNEY TRANSPLANTATION.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borel JF, Baumann G, Chapman I, Donatsch P, Fahr A, Mueller EA, *et al.* *In vivo* Pharmacological effects of ciclosporin and some analogues, *Adv Pharmacol* 1996; 35:115-246.
2. First MR. Clinical application of immunosuppressive agents in renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998;78:61-6.
3. Shoskes DA, Webster R, Shahed A. Oxidant stress in cadaveric and living kidney donors as markers of renal injury: utility of total antioxidant capacity and isoprostane levels in urine. *Transplant Proc* 2000;32:804-5.
4. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993;23:21-48.
5. Suthanthiran M, Strom TB. Mechanisms and management of acute renal allograft rejection. *Surg Clin North Am* 1998;78:77-94.
6. Wiederrecht G, Lam E, Hung S. The mechanism of action of FK506 and cyclosporin A. *Ann NY Acad Sci* 1993; 696:9.
7. Timmerman LA, Clipstone NA, Ho SN. Rapid shuttling of NF-AT in discrimination of Ca²⁺ signals and immunosuppression. *Nature* 1996;383:837.
8. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB. Pharmacokinetics and tolerability of a microemulsion formulation of cyclosporine in renal allograft recipients: A concentration-controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantation* 1994;57:1178.
9. Soresi M, Sparacion V, Pisciotto G. Effects of cyclosporin A on various indices of cholestasis in kidney transplant recipients. *Minerva Urol Nefrol* 1995;47:65-9.
10. Parra T, de Arriba G, Conejo JR, Cantero M, Arribas I, Rodriguez Puyol D *et al.* Cyclosporine increases local glomerular synthesis of reactive oxygen species in rats: effect of vitamin E on cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 1998;66:1325-9.
11. Wolf A y Donatsch P. Cyclosporin A-dependent induction of lipid peroxidation on rat liver and kidney. *Free Radical Biol Med* 1990;9:123.
12. Wolf A, Trendelenburg CF, Diez C, Prieto P, Houy S y Trommer WE. Cyclosporine A-induced oxidative stress in rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:1328-34.
13. Chancerelle Y, De Lorgeril M, Viret R, Chiron B, Dureau G, Renaud S *et al.* Increased lipid peroxidation in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1991;68:813-6.
14. Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705-18.
15. Seaton TA, Cooper JM, Schapira AH. Cyclosporin inhibition of apoptosis induced by mitochondrial complex I toxins. *Brain Res* 1998;809:12-7.

Recibido: 11 de octubre de 2001.

Aprobado: 8 de marzo de 2002.

Dr. *Alberto Saldaña Bernabeu*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto." Ave. Monumental. Habana del Este. Ciudad de La Habana. Teléfono. 626243