

## CARTAS AL DIRECTOR

# Efecto beneficioso de la interacción ketoconazol-ciclosporina

J. M. Morales, A. Oliet, C. Prieto y B. Ortuño \*

\* Servicio de Nefrología y Medicina Nuclear. Hospital 1.º de Octubre. Madrid.

Señor director:

El ketoconazol, fármaco que inhibe el sistema citocromo hepático P-450, puede aumentar los niveles de CyA<sup>1-6</sup>. Si debemos administrarlo es preciso monitorizar los niveles y reducir las dosis de CyA ante la posible nefrotoxicidad. Presentamos a continuación el caso clínico de una paciente inmunosuprimida con esteroides y CyA que recibió ketoconazol por infección por *Candida*. En esta ocasión la interacción fue beneficiosa, ya que el esperado aumento de los niveles de CyA contribuyó a mantener una teóricamente adecuada inmunosupresión.

Mujer, de cuarenta y cinco años, en hemodiálisis desde 1984 por poliquistosis renal. Recibió trasplante renal de cadáver con el que compartía un antígeno en el locus B. Fue tratada con esteroides 0,5 mg/kg/día y ciclosporina i.v. 5 mg/kg/día las primeras veinticuatro horas y después oral: 10 mg/kg/día. Niveles de CyA en sangre total (RIA 300-800 ng/dl.) se determinaron dos veces por semana.

La evolución inmediata se caracterizó por la presencia de necrosis tubular oligoanúrica de catorce días de duración. El día 21 postrasplante, estando en plena recuperación de la función renal, se evidenció uropatía obstructiva y una importante colección perirrenal, demostrándose la existencia de urinoma por fístula urinaria. La colocación de nefrostomía percutánea y el drenaje de la colección resolvió el problema en principio, decidiéndose mantener estas medidas conservadoras. El día 30 presentó rechazo agudo, con elevación de la creatinina hasta 5 mg. %, coincidiendo con niveles de CyA de 250 y 270 ng/dl. El episodio fue controlado con globulina antilinfocítica ante la ineficacia de los esteroides. La creatinina al final del tratamiento era de 3 mg. %. El día 48 postrasplante se realizó cirugía de la fístula urinaria, practicándose anastomosis pielopiélica, previa nefrectomía del riñón derecho poliquístico. El día 56 presentó fiebre elevada, objetivándose infección por

*Candida albicans* en la orina de la sonda de nefrostomía de la sonda vesical y en el drenaje. Ante esta grave situación, se decidió tratamiento con ketoconazol 200 mg/día durante catorce días. La evolución fue excelente, controlándose la infección y mejorando paulatinamente la función renal. Los niveles de CyA, que prácticamente siempre habían sido bajas, aumentaron durante el ciclo terapéutico. La suspensión de ketoconazol se acompañó de una disminución de los niveles de CyA (tabla I). El día 89 postrasplante fue dada de alta en buena situación clínica, con una creatinina sérica de 2 mg. %; aclaramiento de creatinina, 40 ml/min.; niveles, 315 ng/dl., y dosis de CyA, 4 mg/kg/día.

**Tabla I.** Evolución de la función renal, dosis y niveles de CyA con la administración de ketoconazol

Días postrasplante	Dosis de CyA mg/kg/día	Niveles sanguíneos CyA ng/dl.	Creatinina sérica mg. %
51	4	115	3,4
54	4,4	150	3,9
58 *	4,4	432	5
61 *	4,4	955	4,6
65 *	4	710	4,2
70 *	3,5	690	3,1
75	3,5	285	2,8
78	3,5	310	2,5

\* Ketoconazol, 200 mg/día durante días 57 a 71.

En nuestra paciente, el aumento de los niveles de CyA, coincidiendo con la administración de ketoconazol y la disminución tras la retirada de la droga, apoya fuertemente la interacción medicamentosa. La peculiaridad del caso descrito radica en que el tratamiento con ketoconazol, lejos de ser perjudicial, fue claramente beneficioso por un doble motivo: en primer lugar, fue eficaz para controlar la pielonefritis aguda por *Candida*, contribuyendo a la mejoría de la función renal, y en segundo lugar, el concomitante aumento de los niveles de CyA contribuyó a mantener una adecuada inmunosupresión en un momento crucial días después de haber finalizado el ciclo terapéutico antirrechazo.

Correspondencia: Dr. José M.ª Morales.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 1.º de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km. 4,500.  
28041 Madrid.

### Bibliografía

1. Ferguson RM, Sutherland DE, Simmons RL y Najarian JS: Ketoconazole, cyclosporine metabolism and renal transplantation. *Lancet* ii:882-883, 1982.
2. Dieperink H y Moller J: Ketoconazole and cyclosporine. *Lancet* ii:1217, 1982.
3. Morgenstern GR, Powles R, Robinson B y McElwain TJ: Cyclosporine interaction with ketoconazole and melphalan. *Lancet* ii:1342, 1982.
4. Daneshmend TK: Ketoconazole cyclosporine interaction. *Lancet* ii:1342-1347, 1982.
5. Cunningham C, Burke MD, Whiting PH, Simpson JG y Wheatley DN: Ketoconazole, cyclosporine and the kidney. *Lancet* ii:1464, 1982.
6. Steinmuller DR: Usefulness of cyclosporine levels one to six months posttransplant. *Transplant Proc* XVIII, supply 1, 158-164, 1986.