

Cefalea asociada a ciclosporina en un paciente con glomerulonefritis membranosa

J. BORRÁS BLASCO, R. ENRÍQUEZ¹, F. AMORÓS AMORÓS¹, A. NAVARRO RUIZ,
V. CONESA GARCÍA², M. GONZÁLEZ DELGADO

Servicio de Farmacia. ¹Sección de Nefrología. ²Sección de Hematología. Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Resumen

Objetivo: Describir el caso de una paciente diagnosticada de glomerulonefritis membranosa y neutropenia no central autoinmune en tratamiento con ciclosporina, que desarrolló un cuadro de cefalea intensa e incapacitante.

Descripción del caso: Paciente de 66 años de edad, sin historia de cefaleas ni de reacciones adversas a medicamentos, diagnosticada de glomerulonefritis membranosa y neutropenia no central autoinmune. Se inició ciclosporina A neoral a dosis de unos 2,5 mg/kg/24 h (100 mg/12 h), con niveles de ciclosporina A, en sangre total, dentro del ámbito terapéutico. La paciente refirió, 5 días después, un cuadro de cefalea holocraneal intensa e incapacitante. La tomografía computerizada craneal fue normal y se descartaron otras causas de cefalea, que sólo desapareció con la supresión de la ciclosporina.

Comentario: La cefalea intensa es un efecto adverso infrecuente de la ciclosporina que es importante conocer porque puede comprometer la adherencia al tratamiento y puede hacer necesaria la suspensión del fármaco. La imputabilidad de la ciclosporina con este efecto neurotóxico se analizó a través del método de estimación de la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo, obteniéndose una relación de causalidad de *probable*.

Palabras clave: Ciclosporina. Cefalea. Reacción adversa.

Summary

Objective: To report the case of a patient diagnosed with membranous glomerulonephritis and autoimmune non-central neutropenia under treatment with cyclosporin who developed severe, disabling headache.

Recibido: 15-01-2004
Aceptado: 03-03-2004

Correspondencia: Joaquín Borrás Blasco. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Camí de L'Almazara, 11. 03203 Elche. Alicante. e-mail: jborrasb@sefh.es

Case report: A 66-year-old female patient with no history of headache or adverse drug reactions was diagnosed with membranous glomerulonephritis and autoimmune non-central neutropenia. Neoral® (cyclosporin A) was initiated at a dose of 2.5 mg/kg/24 h (100 mg/12 h), with whole blood cyclosporin levels within the therapeutic range. After 5 days the patient reported holocranial severe, disabling headache. A cranial CT scan was normal and other headache causes were also ruled out; her headache subsided only upon cyclosporin discontinuation.

Comment: Severe headache is an uncommon adverse effect of cyclosporin whose recognition is relevant, since it may compromise therapy compliance and require the drug to be discontinued. The attribution of cyclosporin with this neurotoxic effect was analyzed using Naranjo's probability estimation method for adverse drug reactions, which resulted in causality being considered *probable*.

Key words: Cyclosporin. Headache. Adverse reaction.

INTRODUCCIÓN

La ciclosporina es un polipéptido de 11 aminoácidos obtenido a partir del hongo *Tolypocladium inflatum*. El mecanismo de acción consiste en la formación de complejos con la ciclofilina intracelular, que se unen e inhiben la calcineurina, lo que evita la activación de factores nucleares involucrados en la transcripción de genes que codifican varias citocinas incluyendo la IL-2 y el interferón-gamma. El resultado final es la falta de activación de las células T y de las respuestas inmunes mediadas por estas células. Ha sido utilizado con éxito para prevenir el rechazo de órganos trasplantados, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I, en las glomerulopatías, así como en otras enfermedades autoinmunes como la uveítis idiopática, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren's, miastenia gravis, psoriasis, etc. (1,2). En España es un fárma-

co autorizado para el tratamiento del trasplante de órganos y de médula ósea, y en enfermedades autoinmunes tales como uveítis endógena, psoriasis, síndrome nefrótico, artritis reumatoide y dermatitis atópica severa.

Los efectos adversos más frecuentes son deterioro de la función renal y hepática, hipertricosis, temblores, hipertensión arterial, hipertrofia gingival, trastornos gastrointestinales y sensación de quemazón en manos y pies (3,4). Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de glomerulonefritis membranosa y neutropenia no central autoinmune en tratamiento con este inmunosupresor, que desarrolló un cuadro de cefalea intensa e incapacitante.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 66 años de edad, que fue remitida por edemas, que habían aparecido 6 semanas antes, en miembros inferiores; no refería otra sintomatología. Como antecedentes personales destacaba asma bronquial; no tenía historia de cefaleas ni de reacciones adversas a medicamentos.

Exploración física: afebril, tensión arterial 120/80 mmHg, edemas con fovea hasta rodillas; el resto era normal. Las exploraciones complementarias revelaron: VSG 127 mm/h, hemoglobina 11 g/dl, leucocitos 3.130/mm³ (vn 4.000-10.000), neutrófilos 1.010/mm³ (vn 2.000-7.200), linfocitos 1.600 (vn 1.500-4.500), eosinófilos 150 (vn 40-500), monocitos 370 (vn 400-1.100); los CD4, CD8, plaquetas y coagulación fueron normales. Colesterol total 420 mg/dl (vn 92-220), triglicéridos 213 mg/dl (vn 40-150), proteínas totales 3,9 g/dl (vn 6,4-8,3), albúmina 1,9 g/dl (vn 3,5-5,2); la urea, creatinina, iones y el resto de la bioquímica elemental estaban dentro de la normalidad. Los anticuerpos antigranulocito (IgG+IgM, citometría de flujo) fueron positivos; IgG 151 mg/dl (vn 800-1.800). Las siguientes determinaciones fueron normales o negativas: IgA, IgM, C3, C4, factor reumatoide, ANA, anti-ADN, Ro, La, RNP, anti-TPO y TSH. En el proteinograma no había bandas monoclonales. Mantoux, RPR, serología para virus de la hepatitis B, C y VIH negativos. Orina: proteinuria 11 g/24 h (patrón glomerular no selectivo por electroforesis de alta resolución), sedimento: 6-8 hematíes/c, 8-10 leucocitos/c, cultivo de orina negativo. Los riñones aparecían normales en la ecografía abdominal. La radiografía de tórax y el ECG fueron normales. En la biopsia renal percutánea se observaron cambios compatibles con glomerulonefritis membranosa. El tránsito gastrointestinal, enema opaco, TC abdomino-pélvico y la punción aspiración de médula ósea no mostraron hallazgos relevantes.

La enferma se diagnosticó de glomerulonefritis membranosa y neutropenia no central autoinmune y se inició tratamiento con restricción hidrosalina, furosemida 40 mg/d vo, losartán 25 mg/d vo, ranitidina 150 mg/d vo, ácido acetilsalicílico 100 mg/d vo y simvastatina 10 mg/d vo; el losartán

tuvo que suspenderse por hipotensión y disminución de la diuresis.

Seis meses después persistían los edemas y la proteinuria masiva; los neutrófilos en las sucesivas revisiones oscilaban entre 930 y 2.000/mm³. Se decidió tratamiento inmunosupresor; comentadas con la paciente las alternativas terapéuticas y dada su neutropenia de base, se optó por iniciar terapia con ciclosporina A neoral a dosis de unos 2,5 mg/kg/24 h (100 mg/12 h). La paciente refirió, 5 días después, cefalea holocraneal intensa que aparecía a la hora y media de la toma de ciclosporina, y que se aliviaba parcialmente con paracetamol. La enferma no tenía antecedentes de cefalea. No había signos de focalidad neurológica y los pulsos temporales eran patentes. Los niveles de ciclosporina A, en sangre total, fueron 150,39 ng/ml (rango considerado como terapéutico 120-200), magnesio sérico 2,2 mg/dl (vn 1,9-2,5); el resto de los parámetros analíticos no mostraban cambios sustanciales. En la TC craneal no se evidenciaron alteraciones.

La dosis de ciclosporina se redujo progresivamente a 1,25 mg/kg/24 h (50 mg/12 h) y los niveles disminuyeron hasta 62,9 ng/ml, pese a lo cual persistía la cefalea que interfería con su actividad normal. Se barajó la utilización de otros analgésicos, pero a petición de la enferma se suspendió la ciclosporina a los 16 días de su inicio; la cefalea desapareció 3-4 días después sin recurrir posteriormente.

COMENTARIO

La ciclosporina es un polipéptido de 11 aminoácidos de naturaleza lipófila, que presenta concentraciones elevadas a nivel del tejido adiposo y se une en un 80% a las lipoproteínas, pero con una pobre y errática penetración al sistema nervioso central. La ciclosporina es metabolizada por el citocromo P450 3 A, con excreción biliar y recirculación enterohepática. Los efectos adversos son generalmente dependientes de la dosis y responden a la disminución de la misma, siendo los más frecuentes el deterioro de la función renal y hepática, hipertricosis, temblores, hipertensión arterial, hipertrofia gingival, trastornos gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea y malestar digestivo), sensación de quemazón en manos y pies, y alteraciones electrolíticas como hipercaliemia e hipomagnesemia.

Pese a su irregular paso a través de la barrera hematoencefálica, la ciclosporina es un fármaco que provoca efectos secundarios neurológicos en aproximadamente el 40% de pacientes (5). El más frecuente es el temblor, también se han descrito reacciones neurotóxicas leves como agitación, insomnio, ansiedad y amnesia. Como efectos neurotóxicos severos asociados a la ciclosporina se han comunicado casos de confusión, desorientación, alucinaciones, convulsiones, leucoencefalopatía posterior, neuropatía periférica y síndromes extrapiramidales (6). Se han descrito diferentes factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de neurotoxicidad, entre los que se encuentra la hipertensión

arterial, la hipomagnesemia, y la hipocolesterolemia (6). En la paciente que describimos la tensión arterial estaba controlada, el magnesio sérico era normal y el colesterol por encima del rango habitual.

La cefalea de intensidad leve puede aparecer hasta en un 20-37% de los pacientes tratados con ciclosporina (7). Sin embargo, la cefalea intensa e incapacitante que obliga a disminuir su dosis o suspenderla tiene una baja frecuencia (8) y se ha descrito tanto en pacientes trasplantados (9,10) como en no trasplantados (11). En la tabla I se presentan los casos clínicos de cefalea intensa e incapacitante descritos en la literatura médica (9,12,13).

El mecanismo patogénico de la cefalea inducida por ciclosporina es desconocido y no se encuentra relacionado con niveles sanguíneos tóxicos. Se postula que la ciclosporina podría tener un efecto vasoactivo y de proagregación plaquetaria que disminuiría el flujo sanguíneo cerebral (14). La ciclosporina incrementa el ADP que induce la agregación plaquetaria y libera tromboxano A₂, actúa además sobre las células endoteliales inhibiendo la producción de prostaciclina. Como consecuencia de estos efectos, se reduciría el calibre arterial y el flujo sanguíneo cerebral y renal en pacientes tratados con este inmunosupresor (15).

La cefalea asociada a la administración de ciclosporina no responde a un tratamiento analgésico clásico para el dolor de cabeza, ni al empleo de amitriptilina o verapamilo (6). Asimismo, tampoco parece que desarrolle tolerancia contrariamente a lo descrito con otros fármacos (16). Gryn y cols., estudiaron el efecto del empleo de propranolol 20 mg/6-8 h en pacientes con cefalea asociada a la administración de ciclosporina, desapareciendo el dolor

de cabeza en 4 de los 7 pacientes incluidos en el estudio (10). Sin embargo, este betabloqueante no ha sido efectivo en otras ocasiones (8,12). Parece que el sumatriptan o los ergotamínicos son otras opciones terapéuticas para aliviar la cefalea inducida por ciclosporina (8,12). En nuestra paciente, la existencia concomitante de asma bronquial contraindicaba el empleo de betabloqueantes; por otra parte el sumatriptan y la ergotamina no están desprovistos de efectos adversos y por decisión de la propia enferma se suspendió la ciclosporina.

En el presente caso son varias las evidencias que indican la relación entre la ciclosporina y la cefalea intensa e incapacitante. En primer lugar, existe una relación temporal entre la aparición de los síntomas neurológicos con el inicio de la terapia con ciclosporina. En segundo lugar, otras potenciales causas de cefalea se descartaron razonablemente. En tercer lugar, cuando la dosis de ciclosporina fue reducida a la mitad, la cefalea persistió y no remitió hasta que se suspendió el inmunosupresor. Además, la ciclosporina fue el único fármaco que se añadió al tratamiento de la paciente antes de que se desarrollará la cefalea intensa e incapacitante. La imputabilidad de la ciclosporina con este efecto neurotóxico se analizó a través del método de estimación de la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo, obteniéndose una relación de causalidad de probable (17).

Este caso ilustra un efecto adverso de la ciclosporina que es importante conocer por la repercusión sobre la calidad de vida que ocasiona, que puede comprometer la adherencia al tratamiento y que puede hacer necesaria la suspensión del fármaco.

Tabla I. Casos clínicos de cefalea intensa e incapacitante descritos en la literatura

Referencia	Pacientes	Edad	Sexo (M/F)	Diagnóstico	Dosis ciclosporina	Niveles sanguíneos ciclosporina	Tratamiento
Steiger et al., 1994 (12)	1	48	F	Trasplante hepático	400 mg/d	Dentro del ámbito terapéutico	Mantuvo dosis de ciclosporina, siendo no efectivo el tratamiento con pizotifeno, propranolol y amitriptilina. Sí mejoró con sumatriptan
	2	59	F	Trasplante hepático	400 mg/d	Dentro del ámbito terapéutico	Disminuyó la dosis a 350 mg/d, siendo no efectivo el tratamiento con analgésicos y ergotamina. Sí mejoró con sumatriptan
	3	59	F	Trasplante hepático	Disminuye dosis inicial a 125 mg/d	Dentro del ámbito terapéutico	Disminuyó la dosis a 125 mg/d, siendo efectivo el tratamiento con paracetamol
Rozen et al., 1996 (8)	1	35	F	Trasplante hepático	n.d.	Dentro del ámbito terapéutico	Mantuvo dosis de ciclosporina, siendo no efectivo el tratamiento con AINE, propranolol, verapamilo y amitriptilina. Sí mejoró con sumatriptan. Se sustituyó la ciclosporina por tacrolimus
Maghrabi y Bohlega 1998 (13)	1	25	F	Trasplante renal	n.d.	Dentro del ámbito terapéutico	Se retiró la ciclosporina por tacrolimus
	2	26	F	Trasplante renal	n.d.	Dentro del ámbito terapéutico	Mantuvo dosis de ciclosporina, siendo no efectivo el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, ergotamina y sumatriptan
	3	30	F	Trasplante renal	n.d.	Dentro del ámbito terapéutico	n. d.

n. d.: no descrito.

Bibliografía

1. Horton S, Resman-Targoff BH, Thompson DF. Use of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 44-6.
2. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61: 1957-2016.
3. Bennett WM. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 515-9.
4. Philip AT, Gerson B. Toxicology and adverse effects of drugs used for immunosuppression in organ transplantation. *Clin Lab Med* 1998; 18: 755-65.
5. Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 1995; 45: 1962-4.
6. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; 246: 339-46.
7. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, Dorovini-Zis K, Gascoyne RD, Graeb DA, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 393-401.
8. Rozen TD, Wijdicks EF, Hay JE. Treatment-refractory cyclosporine-associated headache: relief with conversion to FK-506. *Neurology* 1996; 47: 1347.
9. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Engl J Med* 1987; 317: 861-6.
10. Gryn J, Goldberg J, Viner E. Propranolol for the treatment of cyclosporine-induced headaches. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 211-2.
11. Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1265-73.
12. Steiger MJ, Farrah T, Rolles K, Harvey P, Burroughs AK. Cyclosporin associated headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1258-9.
13. Maghrabi K, Bohlega S. Cyclosporine-induced migraine with severe vomiting causing loss of renal graft. *Clin Neurol Neurosurg* 1998; 100: 224-7.
14. Toung TJ, Bunke FJ, Grayson RF, Kontos GJ, Fraser CD Jr, Baumgartner WA, et al. Effects of cyclosporine on cerebral blood flow and metabolism in dogs. *Transplantation* 1992; 53: 1082-8.
15. Morris R. Modes of action of FK506, cyclosporin A, and rapamycin. *Transplant Proc* 1994; 26: 3272-5.
16. Christiansen I, Iversen HK, Olesen J. Headache characteristics during the development of tolerance to nitrates: pathophysiological implications. *Cephalalgia* 2000; 20: 437-44.
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.