

ciclosporina (ciclosporina) – cyclosporine (cyclosporin)

Authored by
memjavad

December 1, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *ciclosporina (ciclosporina) – cyclosporine (cyclosporin)*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=6578>

Ciclosporina (Ciclosporin)

Primary Disciplinary Field(s): Farmacología, Inmunología, Medicina de Trasplantes

1. Definición Central y Clasificación

La ciclosporina, conocida también como ciclosporin A, es un péptido cíclico de once aminoácidos que pertenece a la clase de fármacos **inmunosupresores**. Es un metabolito fúngico natural, aislado originalmente del hongo *Tolypocladium inflatum* (anteriormente conocido como *Trichoderma polysporum*). Su estructura química única le confiere una potente capacidad para modular la respuesta inmune, específicamente inhibiendo la activación de los **linfocitos T**. Esta acción la estableció como uno de los pilares fundamentales en la medicina moderna, particularmente en el campo de los trasplantes de órganos sólidos, donde su función principal es prevenir el rechazo del injerto por parte del sistema inmunitario del receptor. La ciclosporina no es citotóxica en el sentido tradicional, sino que actúa selectivamente sobre las vías de señalización de las células T, distinguiéndola de los inmunosupresores más antiguos que indiscriminadamente mataban células de rápida división.

Desde su introducción clínica, la ciclosporina revolucionó el pronóstico de los pacientes trasplantados, transformando procedimientos que antes tenían altas tasas de fracaso en tratamientos rutinarios con elevadas tasas de éxito a largo plazo. Se clasifica como un inhibidor de la calcineurina (ICN), un grupo de fármacos que comparten un mecanismo de acción crucial: la interferencia con la transducción de señales que conduce a la producción de **interleucina-2 (IL-2)**. La IL-2 es vital para la proliferación y diferenciación de las células T. La ciclosporina se presenta típicamente en formulaciones orales e intravenosas, requiriendo un monitoreo terapéutico estricto debido a su estrecho índice terapéutico y su potencial de toxicidad, especialmente la nefrotoxicidad. El descubrimiento y la aplicación clínica de este compuesto representan un hito monumental en la farmacología del siglo XX.

Aunque su uso inicial y principal sigue siendo la prevención del rechazo de aloinjertos, la comprensión de su mecanismo de acción selectivo ha permitido expandir su aplicación a diversas **enfermedades autoinmunes**. En estos contextos, la ciclosporina ayuda a frenar la respuesta inmunitaria aberrante que ataca a los propios tejidos del cuerpo. Sin embargo, su perfil de efectos secundarios exige que su prescripción se limite a casos graves o refractarios a tratamientos de primera línea. Su rol en la supresión inmunológica es tan significativo que la ciclosporina se utiliza a menudo como el estándar de referencia contra el cual se miden los nuevos agentes inmunosupresores, proporcionando una base comparativa esencial para el desarrollo de la próxima generación de terapias inmunomoduladoras.

2. Etimología y Descubrimiento Histórico

El nombre "ciclosporina" deriva de su estructura química: es un péptido **cíclico**, y su aislamiento inicial se logró a partir de un hongo. El compuesto fue descubierto en 1971 por personal de investigación de la empresa farmacéutica Sandoz (actualmente Novartis), específicamente por el equipo liderado por Hans Peter Frey y August von Planta en Suiza. El descubrimiento se produjo durante un programa de cribado de metabolitos fúngicos que buscaban actividad antifúngica. Irónicamente, el compuesto mostró una actividad antifúngica relativamente débil, pero lo que sí resultó ser extraordinario fue su capacidad para modular el sistema inmunitario. Las muestras fueron aisladas de una cepa del hongo *Tolypocladium inflatum* recolectada en una muestra de suelo de Noruega. Inicialmente, el compuesto fue designado simplemente como Sandimmun.

Los estudios iniciales en animales revelaron que, a diferencia de los inmunosupresores existentes de la época, como la azatioprina o los corticosteroides, la ciclosporina no causaba una supresión significativa de la médula ósea ni una citotoxicidad generalizada. En 1976, el investigador británico [Sir Roy Calne](#), un pionero en la cirugía de trasplantes en Cambridge, comenzó a investigar la ciclosporina en modelos de trasplante. Sus resultados, que demostraron una prevención espectacular del rechazo de aloinjertos en perros con trasplantes renales, validaron el potencial terapéutico del fármaco. Estos hallazgos fueron cruciales para impulsar los ensayos clínicos en humanos, a pesar del escepticismo inicial de la comunidad médica debido a la novedad de su mecanismo de acción.

La introducción clínica de la ciclosporina a principios de la década de 1980 marcó un punto de inflexión indiscutible en la historia de la medicina. Antes de su uso, las tasas de supervivencia del injerto renal a un año rondaban el 50-60%; con la ciclosporina, estas tasas se dispararon a más del 80%. Este éxito dramático no solo mejoró la supervivencia de los pacientes, sino que también amplió significativamente la gama de órganos que podían trasplantarse con éxito, haciendo viables los trasplantes de corazón, pulmón e hígado a gran escala. El desarrollo de la ciclosporina es a menudo citado como uno de los avances farmacológicos más importantes del siglo XX, sentando las bases para la era moderna de la [medicina de trasplantes](#) y permitiendo que millones de personas se beneficien de procedimientos que antes eran impensables.

3. Mecanismo de Acción Farmacológico

El mecanismo de acción de la ciclosporina es complejo y altamente específico, centrándose en la inhibición de la vía de señalización intracelular del receptor de células T. Una vez que la ciclosporina atraviesa la membrana celular y entra en el citosol del linfocito T, se une a una proteína receptora citosólica de alta afinidad llamada **ciclofilina** (o ciclofilina A). Esta unión es crucial, ya que forma un complejo binario (ciclosporina-ciclofilina) que es el agente activo que ejerce la acción farmacológica inmunosupresora. Es importante destacar que la ciclosporina no

inhibe directamente la calcineurina, sino que su complejo con la ciclofilina actúa como el verdadero inhibidor alostérico.

Este complejo ciclosporina-ciclofilina se dirige y se une a la **calcineurina**, una enzima fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina, que es esencial para la activación de las células T. La calcineurina es el interruptor molecular que, tras la detección de un antígeno, desfosforila el factor nuclear de células T activadas (NF-ATc). Una vez desfosforilado, el NF-ATc puede translocarse al núcleo celular, donde actúa como un potente factor de transcripción. Al inhibir la calcineurina, el complejo ciclosporina-ciclofilina evita la desfosforilación y, por lo tanto, la translocación nuclear del NF-ATc, manteniendo este factor de transcripción inactivo en el citoplasma.

El resultado final de esta inhibición nuclear es la supresión de la transcripción de varios genes de citoquinas cruciales para la activación y proliferación inmunológica, siendo la más importante la **interleucina-2 (IL-2)**. La IL-2, también conocida como factor de crecimiento de células T, es la citoquina principal responsable de la expansión clonal y la diferenciación de las células T citotóxicas y de ayuda. Al suprimir drásticamente la producción de IL-2, la ciclosporina impide la expansión de las células T reactivas que, de otro modo, orquestarían el ataque y rechazo del injerto. Este mecanismo selectivo, que bloquea la activación de las células T sin ser marcadamente mielotóxico, es la base de su revolucionario éxito terapéutico y su distinción frente a inmunosupresores citotóxicos.

4. Aplicaciones Clínicas Mayores: Trasplantes de Órganos

La indicación primordial para la ciclosporina es la profilaxis (prevención) del rechazo de órganos sólidos alogénicos. Se utiliza como parte integral de los regímenes inmunosupresores en prácticamente todos los tipos de trasplantes: renales, hepáticos, cardíacos, pulmonares y pancreáticos. Típicamente, la ciclosporina forma parte de una terapia de inducción y mantenimiento en combinación con otros agentes, como corticosteroides y antimetabolitos (ej. micofenolato mofetilo), una estrategia conocida como terapia de inmunosupresión combinada. Esta combinación permite utilizar dosis más bajas de cada agente, logrando una supresión efectiva del sistema inmune mientras se minimizan los efectos secundarios tóxicos asociados a la monoterapia con dosis elevadas.

En el contexto del trasplante, la ciclosporina es vital tanto en la fase aguda inmediata post-trasplante como en el mantenimiento crónico. En la fase aguda, las dosis iniciales son elevadas para prevenir el rechazo agudo temprano, que es la principal amenaza para la supervivencia inicial del injerto. Posteriormente, la dosis se ajusta cuidadosamente a un nivel de mantenimiento, que se guía por el **monitoreo terapéutico de drogas (TDM)**, específicamente midiendo los niveles valle (C0) en sangre total. Este monitoreo es esencial debido a la alta variabilidad farmacocinética del fármaco y su estrecho margen terapéutico, asegurando que se mantengan las

concentraciones óptimas para evitar la toxicidad o el rechazo.

A pesar de la aparición de agentes más nuevos, como el tacrolimus, que en muchos centros se ha convertido en el inhibidor de la calcineurina (ICN) preferido debido a su mayor potencia y un perfil de efectos secundarios metabólicos ligeramente más favorable, la ciclosporina mantiene un rol crítico. Se utiliza como alternativa en pacientes que desarrollan efectos adversos intolerables específicos al tacrolimus, como la neurotoxicidad o la diabetes post-trasplante. Su eficacia probada a lo largo de décadas de uso clínico respalda su permanencia como un componente esencial en el arsenal de la medicina de trasplantes, aunque las tendencias actuales se enfocan en estrategias de **minimización de ICN** a largo plazo para preservar la función renal residual.

5. Aplicaciones en Enfermedades Autoinmunes

La capacidad de la ciclosporina para modular específicamente la respuesta de los linfocitos T ha extendido su utilidad al tratamiento de varias enfermedades autoinmunes graves, donde la patología implica una activación inapropiada de las células T que atacan a los tejidos propios del organismo. Uno de los usos más establecidos es en la **psoriasis** grave y recalcitrante, donde inhibe la proliferación de las células T activadas que impulsan el ciclo inflamatorio cutáneo. Aunque su uso se reserva para casos severos que no responden a terapias de primera línea, puede ofrecer un alivio rápido y efectivo, permitiendo el control de la enfermedad hasta que otros tratamientos menos tóxicos puedan establecerse.

Otras indicaciones autoinmunes importantes incluyen la **artritis reumatoide** severa, donde se utiliza como un agente modificador de la enfermedad, a menudo en combinación con metotrexato, para reducir el daño articular y la progresión de la enfermedad. También se emplea en la **dermatitis atópica** grave y crónica en adultos, ayudando a romper el ciclo de inflamación y prurito. En oftalmología, las formulaciones tópicas de ciclosporina han sido fundamentales para tratar la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) asociada a la inflamación crónica, aprovechando su efecto inmunomodulador local para reducir la infiltración de células T en la superficie ocular.

Adicionalmente, la ciclosporina es un tratamiento vital para la **uveítis endógena** no infecciosa, una condición ocular inflamatoria que puede causar ceguera si no se controla adecuadamente. En todas estas aplicaciones autoinmunes, el principio rector es utilizar la dosis efectiva más baja durante el período más corto posible para mitigar los riesgos conocidos de toxicidad sistémica, particularmente el daño renal y la hipertensión. Su introducción demostró que la modulación de las células T era una estrategia viable para el manejo a largo plazo de enfermedades mediadas por el sistema inmune, ofreciendo esperanza a pacientes con patologías refractarias.

6. Farmacocinética y Metabolismo

La farmacocinética de la ciclosporina es notablemente compleja, caracterizada por una alta

variabilidad interindividual e intraindividual, lo que impone la necesidad de un monitoreo terapéutico riguroso y ajustes de dosis frecuentes. La absorción oral es incompleta y errática; las formulaciones iniciales (Sandimmune) presentaban una biodisponibilidad muy baja y dependiente de la presencia de bilis. El desarrollo de formulaciones microemulsionadas más modernas (como Neoral o Gengraf) mejoró significativamente la biodisponibilidad y la predictibilidad de los niveles sanguíneos, aunque la variabilidad sigue siendo un desafío clínico importante, a menudo influenciada por factores como la motilidad intestinal y la función hepática.

La ciclosporina es un compuesto altamente lipofílico que se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, incluyendo el tejido adiposo y los órganos trasplantados. En la sangre, se une extensamente a las lipoproteínas y, crucialmente, se incorpora en los eritrocitos (glóbulos rojos). Debido a esta unión a los glóbulos rojos, la concentración en sangre total es el parámetro de monitoreo preferido sobre la concentración plasmática. El metabolismo es extenso y se lleva a cabo casi exclusivamente en el hígado a través del sistema enzimático del **citocromo P450**, específicamente la isoenzima CYP3A4. Este metabolismo de primer paso es la razón principal de la baja biodisponibilidad oral y la alta susceptibilidad a interacciones farmacológicas.

La ciclosporina actúa como sustrato e inhibidor de la glicoproteína P (P-gp), una bomba de eflujo que afecta la absorción y distribución de numerosos fármacos. La alta dependencia del CYP3A4 implica que numerosos medicamentos (incluidos antifúngicos como el ketoconazol, antibióticos macrólidos como la eritromicina, y bloqueadores de los canales de calcio) pueden inhibir o inducir esta enzima, alterando drásticamente los niveles de ciclosporina. La inhibición del CYP3A4 aumenta los niveles y el riesgo de toxicidad, mientras que la inducción disminuye los niveles, aumentando el riesgo de rechazo. La eliminación final de la ciclosporina y sus metabolitos es predominantemente biliar y fecal, con una excreción renal mínima del fármaco inalterado. La vida media es altamente variable, lo que justifica la dosificación dos veces al día en la mayoría de los casos clínicos.

7. Efectos Secundarios y Toxicidad

A pesar de su eficacia salvadora, la ciclosporina presenta un perfil de efectos secundarios significativo que requiere una gestión cuidadosa y constante. La toxicidad más preocupante y limitante es la **nefrotoxicidad**, que puede ser aguda (generalmente reversible tras la reducción de la dosis) o crónica (a menudo irreversible). La nefrotoxicidad crónica se caracteriza por fibrosis intersticial, arteriopatía y atrofia tubular, llevando a una insuficiencia renal progresiva. Este riesgo es una preocupación central, especialmente en pacientes con trasplante renal, ya que el fármaco puede dañar el órgano que está destinado a proteger. El mecanismo de la toxicidad renal involucra una vasoconstricción persistente de las arteriolas renales aferentes, lo que reduce el flujo sanguíneo glomerular.

Otro efecto adverso común y grave es la **hipertensión** sistémica, que ocurre en una gran proporción de pacientes tratados con ciclosporina. El fármaco contribuye a la retención de sodio y agua y afecta los sistemas reguladores de la presión arterial, requiriendo a menudo una gestión agresiva con múltiples agentes antihipertensivos. Además, los pacientes son propensos a la **neurotoxicidad**, que se manifiesta comúnmente como temblores, cefaleas y parestesias, y en raras ocasiones como síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Otros efectos secundarios notables incluyen hiperplasia gingival, hirsutismo, hiperuricemia y dislipidemias, que impactan negativamente la calidad de vida y la adherencia del paciente al régimen terapéutico.

Como con todos los inmunosupresores potentes, la ciclosporina aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y malignidades. El riesgo de desarrollar linfomas post-trasplante (PTLD) y cánceres de piel es significativamente elevado debido a la supresión crónica de la vigilancia inmunológica. El debate clínico constante se centra en la optimización de la dosis: cómo mantener una inmunosupresión suficiente para prevenir el rechazo sin inducir la toxicidad crónica, especialmente la renal. Las estrategias actuales a menudo implican la reducción o el retiro gradual de la ciclosporina a largo plazo (estrategias de minimización de ICN) y su sustitución parcial por agentes con mecanismos de acción diferentes, aunque esta estrategia debe sopesarse cuidadosamente contra el riesgo de rechazo tardío.

8. Impacto Médico y Legado

El impacto de la ciclosporina en la medicina moderna es incuestionable y profundo. Antes de su disponibilidad en la década de 1980, el trasplante de órganos sólidos era un procedimiento con resultados limitados y altas tasas de fracaso. La ciclosporina transformó el trasplante de una práctica experimental de alto riesgo a un tratamiento estándar y viable, salvando innumerables vidas y mejorando drásticamente la longevidad y la calidad de vida de los receptores. Su introducción no solo impulsó la cirugía de trasplantes, sino que también estimuló una intensa investigación en inmunología, llevando a una comprensión mucho más profunda de la activación de las células T y la señalización intracelular.

La ciclosporina sirvió como el prototipo para toda una clase de fármacos, los inhibidores de la calcineurina, que hasta hoy dominan la inmunosupresión clínica. El desarrollo posterior de tacrolimus, que es estructuralmente diferente pero comparte el mismo mecanismo de acción crucial (a través de la unión a la inmunofilina FKBP-12 y la inhibición de la calcineurina), se basó directamente en el éxito y la comprensión mecanicista proporcionada por la ciclosporina. Este avance demostró que la inmunomodulación selectiva era el camino a seguir, alejándose de la citotoxicidad generalizada de los tratamientos anteriores.

Su legado perdura no solo en las vidas de los pacientes trasplantados que han vivido décadas gracias a su eficacia, sino también en el cuerpo de conocimiento farmacológico e inmunológico

que generó. La ciclosporina fue la prueba de concepto de que era posible controlar el sistema inmune con una precisión sin precedentes. Aunque las estrategias terapéuticas han evolucionado, buscando minimizar la exposición a ICN debido a la nefrotoxicidad, la ciclosporina sigue siendo una herramienta esencial y un punto de referencia histórico que definió la era moderna de la inmunosupresión farmacológica.

Further Reading

[Ciclosporina - Wikipedia](#)

[Cyclosporine: Drug Mechanisms and Clinical Use - StatPearls](#)

[The history of cyclosporine: A major breakthrough in transplant medicine - Hypertension](#)

[FDA Drug Information: Cyclosporine](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM