

FORMACION CONTINUADA EN NEFROLOGIA

Monitorización de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en los trasplantes renales: bases, metodología y utilidad clínica

J. Soto, J. A. Sacristán y M. J. Alsar*

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital de Santa Cruz, Liencres-Cantabria.

* Servicio de Hematología. Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

El descubrimiento de la ciclosporina (Cs A) como un activo inmunosupresor ha revolucionado la era actual de los trasplantes renales. Su introducción en clínica ha supuesto un aumento en la supervivencia de los trasplantes, ha reducido su morbilidad, así como la incidencia de episodios de rechazo, aumentando su calidad de vida, y además ha permitido reducir el tiempo inicial de hospitalización y la cantidad de reingresos hospitalarios¹.

Dada la variabilidad intra e interindividual de sus parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución y eliminación)² (que hace que los niveles plasmáticos sean muy diferentes de unos pacientes a otros, a pesar de administrar dosis estándar ajustadas al peso del paciente) y que tanto su efecto inmunosupresor como su nefro y hepatotoxicidad se han puesto en relación con un rango de concentraciones sanguíneas³, desde su introducción en clínica se han monitorizado éstas, con el fin de intentar evitar reacciones adversas o aparición de crisis de rechazo agudas.

En la presente revisión vamos a ir describiendo los factores que pueden alterar los parámetros farmacocinéticos de la Cs A, los aspectos metodológicos de su monitorización y las utilidades y ventajas que aporta en el control clínico del paciente trasplantado.

Farmacocinética de la ciclosporina

Absorción

La absorción oral de Cs A es lenta, errática e incompleta, realizándose en tramos superiores del intestino delgado. Su biodisponibilidad oscila entre el 2 y 89 % (con un valor medio del 30 %), alcanzándose el pico máximo plasmático entre una a ocho horas después de su administración oral, reflejando las diferencias individuales en la

capacidad de los jugos intestinales en desligar a la Cs A de la sustancia vehiculizante⁴.

Su absorción por vía intramuscular es errática y pobre, por lo que no debe emplearse⁵. Por vía subcutánea sólo se ha utilizado en animales, sin existir ninguna experiencia en humanos.

Distribución

Dado que es una sustancia muy liposoluble, la Cs A se une extensamente a los tejidos con una escasa unión a las proteínas plasmáticas, por lo que presenta un amplio volumen de distribución, variable de unos sujetos a otros (4 a 8 L/kg)⁶. En el compartimiento sanguíneo se une fundamentalmente a los eritrocitos (58 %), a las proteínas plasmáticas (33 %), a los granulocitos (4 %) y a los leucocitos (5 %). En el plasma, el 57 % va unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el 25 % a las de alta densidad (HDL), el 2 % a las de muy baja densidad (VLDL) y el 10 % va unido a la albúmina, quedando una pequeña fracción que circula unida a los quilomicrones y en forma libre⁷.

La Cs A se acumula en la grasa, hígado, páncreas, pulmones, riñones, glándulas adrenales, bazo y nódulos linfáticos, donde sus concentraciones son muchísimo mayores que en el plasma, persistiendo durante tiempo después de suspendida su administración. Muy bajas cantidades de Cs A se han encontrado en LCR y cerebro, por lo que parece que cruza mal la barrera hematoencefálica⁸. Cruza la barrera placentaria, encontrándose en el líquido amniótico, y además se elimina por la leche materna, por lo que se recomienda que no den lactancia natural las pacientes en tratamiento con Cs A⁹.

Metabolismo y eliminación

La Cs A es metabolizada casi en su totalidad vía hepática por el sistema microsomal oxidativo del citocromo P-450 (mediante unas isoenzimas denominadas citocromo P-450 III A3 en los humanos¹⁰), presentando un coe-

Correspondencia: Dr. Javier Soto Alvarez.
Calle Calderón de la Barca, 10, 8.º dcha.
39002 Santander (Cantabria).

ficiente de extracción hepática intermedia (0,3), por lo que su aclaramiento hepático va a depender de la capacidad del citocromo P-450 para metabolizarle (aclaramiento intrínseco), del flujo sanguíneo hepático y de su unión a las proteínas plasmáticas¹¹, siguiendo un patrón de eliminación lineal o de primer orden.

La excreción renal de la Cs A inalterada es una vía sin importancia en su eliminación, ya que así se elimina menos del 1 % de la dosis administrada. Por vía biliar su eliminación es también menor de un 1 %².

Su aclaramiento en pacientes trasplantados renales se encuentra entre 0,63 y 23,9 ml/min/kg, con una vida media de eliminación entre 4,3 y 53,4 h¹².

En su ruta metabólica se han identificado más de 25 metabolitos originados a partir de reacciones de hidroxilación, N-demetilación y oxidación, de los cuales los más comunes en sangre son el M-1, M-8, M-17, M-18 y M-21. Su eliminación se realiza fundamentalmente por vía biliar, presentando alguno de ellos una recirculación enterohepática, siendo el resto eliminados en las heces. Alrededor de un 6 % de estos metabolitos se eliminan por vía renal¹³.

Los metabolitos M-1 y M-17 presentan una distribución en los compartimientos celulares mayor que la Cs A original, por lo que su concentración tisular será más alta¹⁴. En los trasplantes hepáticos y cardíacos, la relación metabolitos-Cs A específica en sangre suele ser de 5 a 1 o incluso mayor, mientras que en los renales suele ser de 2-3 a 1.

Factores que alteran la farmacocinética de la Cs A

Factores que afectan la absorción

1. Enfermedad gastrointestinal

La absorción de Cs A está disminuida en presencia de disfunción gastrointestinal, fundamentalmente cuando cursa con vómitos y diarrea, habiéndose visto que una diarrea mayor de 500 ml durante tres días puede disminuir la cantidad total de Cs A en un 60 %¹⁵. En el período postoperatorio inmediato, en el cual se produce un íleo paralítico, también se puede disminuir la absorción de Cs A.

2. Período postrasplante

La biodisponibilidad de Cs A va incrementándose conforme va pasando el tiempo postrasplante (y, por tanto, cuanto más tiempo se llevase tomando el fármaco), de tal manera que en trasplantados renales se ha visto que la biodisponibilidad de la Cs A aumentaba en un 50 % durante los tres primeros meses postrasplante, por lo que será necesario ir disminuyendo la dosis de mantenimiento para mantener niveles terapéuticos¹⁶. El mecanismo mediante el cual sucede esto no se sabe, ya que mien-

tras unos piensan que es por un incremento en la absorción de la Cs A, otros creen que es producido por cambios en el patrón de lipoproteínas del sujeto¹⁷.

3. Flujo biliar

La Cs A, al ser una sustancia liposoluble, necesita la presencia de sales biliares para su absorción. Así, en el trasplante hepático, mientras se mantiene un drenaje externo de la bilis, la Cs A se absorbe irregularmente, incrementándose dicha absorción en un 300-400 % cuando se clampa el tubo de drenaje¹⁸. En voluntarios sanos se observa un aumento de la absorción de Cs A en relación con la administración de ácidos biliares¹⁹.

4. Funcionamiento hepático

Lo mismo va a suceder en las enfermedades hepáticas que cursan con colestasis, habiéndose visto que la cantidad no absorbida está en relación con la cifra de bilirrubina presente, de tal manera que cuando ésta es superior a 10 mg/dl, se absorbe menos de un 5 % de la dosis de Cs A administrada²⁰.

5. Presencia de alimentos

El efecto de la comida sobre la absorción de la Cs A es controvertido, existiendo trabajos en los que no se ha encontrado ninguna influencia²¹, mientras que en otros se ha visto que la presencia de comida aumenta su absorción hasta en un 60 %²². Posiblemente el efecto de la comida en su absorción dependa de la composición de la dieta.

La absorción de Cs A tras la disolución de su fórmula oleosa en una variedad de vehículos: leche, leche con chocolate o zumo de naranja, no altera significativamente su absorción oral²³.

Factores que afectan la distribución

La concentración sanguínea de Cs A, su unión a las proteínas plasmáticas, el hematócrito presente, así como la edad y el sexo, parece que se trata de parámetros poco influyentes en la distribución de la Cs A.

La temperatura corporal sí parece ser un factor más importante, ya que la unión de la Cs A a los eritrocitos depende de ella, de tal forma que conforme aquélla es más elevada, la cantidad de Cs A unida a los eritrocitos disminuye, aumentando su concentración plasmática. La unión de la Cs A a las proteínas plasmáticas también es temperatura-dependiente; aumentando ésta conforme la temperatura es más elevada.

Los metabolitos de la Cs A presentan una distribución entre los eritrocitos y el plasma que es también temperatura-dependiente²⁴⁻²⁸.

Factores que alteran la eliminación

1. Edad

La edad va a ser un factor importante, ya que los niños van a metabolizar más deprisa la Cs A, por lo que necesitarán dosis más altas de mantenimiento²⁹. En la población geriátrica no existen estudios realizados específicamente, aunque algunos autores han encontrado en sus trabajos que la población menor de 45 años metaboliza más deprisa la Cs A que la población de mayor edad³⁰.

2. Disfunción hepática

La existencia de una patología hepática que produzca una disminución de su capacidad metabólica va a hacer que se elimine peor la Cs A, por lo que será necesario disminuir la dosis de mantenimiento³⁰. De los tests bioquímicos de función hepática, los que mejor se correlacionan con una pérdida de la capacidad metabólica son la bilirrubina y la cifra de alaninoaminotransferasa (SGPT) séricas, y así en un estudio se vio que el aclaramiento de Cs A disminuyó un 23 % en pacientes con una bilirrubinemia mayor de 20 mg/dl³¹.

3. Ritmos circadianos

En algún trabajo se ha visto que existe una relación entre el aclaramiento de la Cs A y los ritmos circadianos, siendo mayor éste durante la noche que durante el día³². Aunque son necesarios más estudios que lo demuestren, sí parece lógico recomendar que la extracción de los niveles se efectúe siempre a la misma hora del día.

4. Obesidad

La eliminación de Cs A no se altera en los pacientes obesos, a pesar de que la Cs A se une en gran proporción a la grasa³³.

5. Disfunción renal

En casos de insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis de mantenimiento. Si se piensa que la Cs A puede ser la causante de este deterioro de la función renal, sería necesario disminuir la dosis de Cs A con el fin de intentar la recuperación de su función, pero no porque esté enlentecida su eliminación³⁴.

6. Hemodiálisis

La hemodiálisis no produce ninguna alteración en la eliminación de Cs A, por lo que no será necesario reajustar

su dosis de mantenimiento cuando se utilice esta técnica³⁵.

Interacciones farmacológicas

Entre las posibles causas que pueden alterar los parámetros farmacocinéticos de la Cs A, es importante reconocer el efecto sobre ella de otros fármacos que se estén administrando de forma conjunta. Las interacciones farmacológicas se pueden dividir en interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. En las primeras se produce una interacción en la absorción, distribución o eliminación de la Cs A, produciendo una alteración en sus concentraciones plasmáticas (por lo que serán nivel-dependientes), mientras que en las farmacodinámicas se produce una interacción a nivel del receptor tisular o bien a nivel del órgano diana (pudiéndose antagonizar o incrementar su acción farmacológica o bien potenciarse sus reacciones adversas), pero sin que sus concentraciones plasmáticas se modifiquen (por lo que son nivel-independientes).

En la tabla I se describen las interacciones farmacológicas de la Cs A ampliamente demostradas y con las que será necesario tener precaución. Aunque se han descrito otras muchas posibles interacciones, la mayoría de ellas han sido comunicaciones aisladas, siendo necesario realizar nuevos estudios para poder confirmarlas⁴⁶.

Aspectos metodológicos en la monitorización de las concentraciones de Cs A

Dentro de la monitorización de las concentraciones de Cs A existen aspectos metodológicos que van a ser fundamentales a la hora de determinar el rango que se va a considerar como terapéutico.

Tabla I. Interacciones farmacológicas descritas con ciclosporina.

Farmacocinéticas	Farmacodinámicas
<i>Aumentando su absorción</i>	<i>Potenciando la nefrotoxicidad</i>
Metoclopramida ³⁶	Anfotericina B Cotrimoxazol
<i>Aumentando su metabolismo</i>	Antihistamínicos H ₂ Melfalan Aminoglucósidos Antiinflamatorios no esteroideos ⁴⁵
Rifampicina ³⁷ Difenilhidantoína ³⁸ Fenobarbital ³⁹	
<i>Disminuyendo su metabolismo</i>	
Verapamil ⁴⁰ Diltiazem ⁴¹ Nicardipina ⁴² Ketoconazol ⁴³ Eritromicina ⁴⁴	

1. Selección de la matriz a emplear

Dado que tanto la Cs A específica como los metabolitos M-1 y M-17 se unen abundantemente a los eritrocitos⁴⁷ y que esta unión es temperatura-dependiente (incrementando su unión a los eritrocitos y disminuyendo su concentración plasmática conforme la temperatura va disminuyendo) y que además se necesita un tiempo de dos horas para conseguir el equilibrio entre sangre y plasma (con lo cual sería necesario esperar este tiempo cuando se utilice plasma), es recomendable utilizar sangre total como matriz en vez de plasma, ya que así se eliminan automáticamente estos problemas metodológicos.

Algunos autores señalan que la concentración en sangre total refleja directamente la concentración del fármaco que está presente en los tejidos para actuar, por lo que sería la matriz de elección para la cuantificación de Cs A⁴⁸.

A pesar de lo expuesto anteriormente, existen centros prestigiosos donde se sigue utilizando como matriz el suero o el plasma, ya que para algunos de estos autores la fracción de Cs A que circula en el plasma refleja mejor que la unida a los eritrocitos la fracción libre de Cs A en equilibrio con los tejidos, pudiendo acceder a ellos y así producir sus efectos⁴⁹. Lo que sí será necesario cuando se utilice esta matriz es guiarse por los rangos terapéuticos establecidos para ella y no utilizar los establecidos para sangre total. Además se debe estandarizar rigurosamente la técnica en el laboratorio para que todos los días se realice en las mismas condiciones (y los valores no varíen de día en día), y también se deberían estandarizar y homogeneizar estas condiciones en los diferentes laboratorios que utilicen esta matriz para que los resultados puedan ser comparables.

Lo que no debe hacerse nunca es extrapolar el nivel obtenido en plasma para obtener el nivel equivalente en sangre total utilizando un factor de corrección, ya que se ha visto que, debido a la variabilidad individual en la unión a las proteínas, no existe una relación lineal entre las concentraciones en plasma y sangre en un mismo sujeto⁵⁰.

2. Selección de método para medir la Cs A

En la actualidad se dispone de tres métodos para cuantificar Cs A en fluidos orgánicos: a) cromatografía líquida de alta presión (HPLC)⁵¹; b) radioinmunoensayo (RIA) utilizando como marcador radiactivo el I¹²⁵, y c) inmunofluorescencia de luz polarizada (FPIA)⁵².

Cada método presenta sus ventajas e inconvenientes (tabla II), obteniéndose buenas correlaciones cuando se comparan entre sí^{53,54}, por lo que el inclinarse por uno u otro dependerá de las posibilidades de cada laboratorio, tanto económicas como de recursos materiales y humanos.

La cromatografía sigue siendo hoy en día el método de referencia, ya que es el más sensible y el más específico,

Tabla II. Ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos empleados para monitorizar ciclosporina.

	Ventajas	Inconvenientes
HPLC	Mide Cs A específica sin interferencia de metabolitos. Técnica barata. Exacta y sensible.	Técnica compleja: necesidad de personal cualificado. Tarda horas en saberse el resultado.
RIA	Técnica más sencilla que HPLC.	Se tarda tiempo en conocer el resultado. Hay que manipular material radiactivo. Necesidad de personal cualificado. Más cara que HPLC.
FPIA	Rapidez en conocer el resultado (< de una hora). Técnica muy sencilla. No es necesario personal cualificado. Aparataje muy sencillo.	Técnica más cara de todas. Caducidad rápida de los reactivos.

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión.

RIA: Radioinmunoensayo.

FPIA: Inmunofluorescencia de la luz polarizada.

pues no presenta reactividad cruzada con ningún metabolito de la Cs A. El gran inconveniente para utilizar esta técnica rutinariamente es la dificultad que presenta su realización (que obliga a tener personal altamente cualificado y dedicado exclusivamente a su realización), la necesidad de disponer de un aparataje de cierta complejidad y el tiempo que se tarda en disponer de los resultados (normalmente > de 24 h). Por estas razones, prácticamente en todos los centros la monitorización rutinaria se realiza mediante RIA o FPIA, que son técnicas más fáciles de realizar. El utilizar una u otra dependerá de cada centro, según las instalaciones y el personal de que disponga.

Con cualquier método que utilicemos es necesario disponer de unos controles de calidad tanto internos como externos, que hagan que nuestros resultados sean fiables y que además puedan ser comparables de uno a otro laboratorio⁵⁵.

3. Selección del qué medir: Cs A específica sola o Cs A específica más metabolitos

Este punto es crucial en la monitorización de las concentraciones de Cs A en los trasplantes renales, ya que nos va a condicionar la metodología a emplear y además el rango terapéutico a utilizar.

En los primeros años de la monitorización se medía la Cs A específica junto a sus metabolitos, aunque no por convencimiento de la acción de éstos, sino por un freno importante desde el punto de vista metodológico, al ser difícil de cuantificar la Cs A específica solamente. Conforme se dispuso de métodos menos complejos para poder

cuantificar sólo Cs A específica, se empezó a discutir si los metabolitos tenían alguna acción inmunosupresora o si tenían acción tóxica, cuestión que aún hoy no está clara, existiendo autores que siguen defendiendo monitorizar ambas (Cs A específica y sus metabolitos), mientras que otros opinan que se debería monitorizar la Cs A específica exclusivamente. Dado que hoy en día no sabemos cuáles de los componentes son responsables de la eficacia y cuáles de los efectos adversos, la elección de un método apropiado para determinar las concentraciones de Cs A continúa siendo problemática.

En recientes trabajos se ha visto que alguno de los metabolitos de la Cs A presentan inmunosupresión, en especial el M-17, M-21 y M-1. Dado que las concentraciones tisulares de estos metabolitos son mucho mayores que las de Cs A específica, algunos autores han propugnado cuantificarlos de forma rutinaria junto a la Cs A específica con el fin de poder tener medido de forma global el poder inmunosupresor, sobre todo en los trasplantes hepáticos y cardíacos, en los cuales la proporción de metabolitos sobre la Cs A específica es muy alta^{56,57}.

De todas formas, este tema aún está por resolver, aunque hoy por hoy no parece estar justificado monitorizar ninguno de estos metabolitos de forma rutinaria con el objeto de ajustar la dosis de mantenimiento de la Cs A⁵⁸.

Lo mismo sucede en relación con la toxicidad de los metabolitos, estando el tema confuso, ya que hay autores que han visto que no producen prácticamente nada de toxicidad en ratas⁵⁹, mientras que otros han encontrado altas concentraciones de metabolitos de Cs A en sangre en episodios de nefrotoxicidad⁶⁰, aunque no queda claro si éstos son los causantes o bien se han acumulado al no eliminarse del organismo por el deterioro de la función renal. Como estos estudios han sido realizados en animales y la extrapolación de sus resultados al hombre es controvertida, se debe ser muy cauto al extraer conclusiones y aplicarlas al hombre.

Actualmente la mayoría de los autores consideran que de forma rutinaria se debe medir la concentración de Cs A específica solamente, siendo necesario realizar estudios *in vivo* para conocer si alguno de los metabolitos presenta acción inmunosupresora o tóxica, siendo necesario cuantificar su concentración conjuntamente con la de Cs A específica⁶¹.

Monitorización de las concentraciones de Cs A

La necesidad de monitorizar los niveles de Cs A surgió cuando se empezó a utilizar como inmunosupresor en los trasplantes alogénicos y se observó que tanto el efecto inmunosupresor como los efectos tóxicos eran concentración-dependientes, describiéndose un rango terapéutico por debajo del cual la probabilidad de aparición de una crisis de rechazo era alta y por encima del cual aparecían con frecuencia efectos adversos, sobre todo nefro y hepatotoxicidad^{62,63}.

Estrategias para la monitorización de Cs A

1. Monitorización de las concentraciones mínimas (predosis)

Desde el inicio de la utilización de la Cs A se describió un rango terapéutico diana obtenido con la concentración mínima (extraída tras 12 h desde la última dosis, justo antes de recibir la siguiente administración). Para que el resultado sea fiable es necesario tener unas precauciones en su obtención:

a) La muestra siempre debería obtenerse en el valor mínimo, tras 12 h desde la última dosis, ya que si se extrae antes o después, el nivel obtenido no nos va a servir para poder ajustar la dosis de mantenimiento, puesto que los trabajos en los que se obtuvo el rango terapéutico se realizaron con muestras extraídas en el valor mínimo.

b) El nivel debe ser obtenido siempre en equilibrio estacionario, cuando sea un nivel estable y exista un equilibrio entre la concentración en el compartimiento vascular y la concentración tisular (para que esto suceda se debe llevar tomando el fármaco al menos 5 vidas medias).

c) Cuando la Cs A se esté administrando por vía e.v., utilizando un catéter venoso central, la muestra debería obtenerse de una vena periférica distinta a la empleada para su infusión, ya que se ha visto que la Cs A se puede adherir a la pared del catéter, y cuando se extraiga la muestra a través de éste, se puede arrastrar parte de la Cs A adherida, dando concentraciones sanguíneas falsamente elevadas⁶⁴.

d) Debería administrarse la Cs A siempre sola o bien cuando haya pasado un tiempo prudencial (1-2 h) desde la administración de algún otro fármaco, para evitar la posible interacción en su absorción.

Limitaciones del uso de las concentraciones mínimas en la monitorización de la Cs A

A pesar de obtener bien el nivel mínimo, sin ningún tipo de interferencia, vamos a tener pacientes que, pese a encontrarse dentro del rango terapéutico, van a presentar crisis de rechazo agudas o bien reacciones adversas, o viceversa; vamos a tener pacientes con niveles subterapéuticos que no van a desarrollar episodios de rechazo y pacientes con niveles tóxicos que no van a tener efectos adversos, por lo que parece que existe una superposición entre los valores de los pacientes con efectividad, inefectividad y concentraciones tóxicas.

Estas limitaciones pueden ser atribuidas a varios factores:

a) Existencia de pobre correlación entre la concentración del fármaco en el compartimiento sanguíneo y su unión a los receptores tisulares, que son los que van a producir la acción farmacológica.

b) La no existencia de correlación entre la intensidad y duración de los efectos del fármaco con las concentra-

ciones sanguíneas, debido a diferencias interindividuales farmacodinámicas (dado que con niveles similares en cada paciente se produce un porcentaje de inhibición de la síntesis de interleukina-2).

c) Variabilidad en la producción de metabolitos de Cs A en cada paciente, lo que pudiera explicar las diferencias individuales con un mismo nivel de Cs A.

d) El rango terapéutico utilizado, que va a estar condicionado por varios factores, que harán que vaya cambiando y que no siempre el nivel diana deseado sea el mismo:

— El primer factor que influye es el tiempo que ha pasado desde el trasplante, ya que durante los tres-seis primeros meses postrasplante el riesgo de producirse un rechazo es mayor, por lo que los niveles de Cs A que habrá que mantener serán mayores. Una vez pasados los seis primeros meses se pueden mantener niveles más bajos con la misma eficacia⁶⁵.

— La edad del paciente trasplantado también va a ser decisivo a la hora de alcanzar un nivel, ya que los pacientes pediátricos presentan una menor incidencia de efectos adversos⁶⁶.

— El régimen inmunosupresor del paciente también nos va a modular el nivel mantenido de Cs A, ya que si se administran de forma conjunta otros inmunosupresores junto a la Cs A, los niveles de ésta se podrán disminuir.

— Es necesario tener siempre en mente la matriz que vamos a emplear, así como lo que vamos a cuantificar (Cs A sola o también sus metabolitos) a la hora de utilizar un rango terapéutico diana, que será diferente según se utilice sangre total o bien plasma y según se cuantifique Cs A específica o Cs A total (específica más metabolitos).

Aunque el rango terapéutico diana en los trasplantes renales va a depender, como hemos visto, de múltiples factores (por lo que no existen unos límites estrictos), la mayoría de los equipos ajustan la dosis de mantenimiento de Cs A para mantener unos niveles diana que serán diferentes según la matriz y el método analítico empleado. En la tabla III se muestran los niveles recomendados por diferentes autores, pudiendo servir como guía orientativa, aunque teniendo claro que el nivel diana debe ser individualizado en cada paciente dependiendo de la evolución clínica global⁶⁷⁻⁷⁰.

2. Utilización de métodos bayesianos para predecir la dosis necesaria de Cs A

Consiste en utilizar parámetros farmacocinéticos poblacionales y, en base a éstos, predecir la dosis de mantenimiento que va a necesitar el paciente para alcanzar un rango de niveles deseados. Este método tiene de ventaja el no requerir muchas muestras sanguíneas para poder individualizar los parámetros farmacocinéticos, aunque se pueden necesitar varios días para poder alcanzar la dosis apropiada de Cs A.

En un estudio realizado se ha visto que con estos mé-

Tabla III. Niveles sanguíneos (ng/ml) de ciclosporina recomendados en el trasplante renal.

	Primeros 3-6 meses		A partir de 3-6 meses
	Buena FR	Mala FR	
M. específico	150-250	80-120	80-125
M. no específico	400-800	200-350	200-400

FR = Función renal.

todos bayesianos solamente en un 60 % de trasplantados renales se pudo prever la dosis necesaria para alcanzar 150 ± 50 ng/ml⁷¹, achacándose este mal resultado en parte a la variabilidad intraindividual en el aclaramiento y biodisponibilidad de la Cs A durante el período postrasplante inmediato.

3. Uso de parámetros farmacocinéticos para predecir la dosis necesaria de Cs A

La dosis necesaria de Cs A puede ser individualizada en cada paciente midiendo los parámetros farmacocinéticos del paciente antes de realizar el trasplante y en base a éstos ajustar la dosis necesaria de Cs A para obtener unos niveles diana tras el trasplante⁷².

Recientemente se ha visto que si en vez de utilizar el nivel mínimo para monitorizar la Cs A se utiliza un parámetro farmacocinético: área bajo la curva (AUC) dividido por el intervalo de dosificación, la relación entre esta cantidad y los episodios de rechazo o de toxicidad es más fuerte, por lo que algunos autores piensan que sería más lógico monitorizar la Cs A en base a este parámetro y no en base al nivel mínimo⁷³. Las ventajas de utilizar el AUC entre el intervalo de administración serían, por una parte, una mejor correlación con la dosis oral que el nivel mínimo, un menor margen de error que el nivel mínimo cuando se produzcan cambios en la velocidad y el grado de absorción de la Cs A y, sobre todo, una mejor predicción en el riesgo de aparición de una crisis de rechazo que el nivel mínimo.

El valor de AUC entre el intervalo de administración que se ha visto que se correlaciona con una buena respuesta es de 200 ng/ml, utilizando suero como matriz y un método específico, o bien 400 ng/ml cuando se utiliza sangre total y un método específico, necesitando la mayoría de los pacientes dosis entre 3 y 10 mg/kg/día⁷⁴. Los posibles inconvenientes de esta técnica serían la necesidad de extraer muchas muestras al paciente para obtener los parámetros farmacocinéticos, además del gasto adicional que supone el tener que analizar tantas muestras.

Indicaciones y utilidades de la monitorización de ciclosporina

Las indicaciones para la monitorización de la Cs A son diferentes durante el período postrasplante inmediato que

durante el período de trasplante crónico. Aunque cada centro y cada grupo utiliza sus protocolos, en nuestro centro y en otros muchos, durante el período postrasplante inmediato se realiza la determinación a diario durante los primeros días hasta que se estabilice el nivel. Una vez conseguido esto se pasa a realizar dos determinaciones por semana mientras está ingresado el paciente.

Cuando se introduzcan fármacos que puedan interactuar con la Cs A se deberían realizar determinaciones cada 24-48 h hasta que se alcance el nuevo nivel estable, con el fin de evitar alcanzar concentraciones tóxicas o subterapéuticas.

Siempre que aparezca nefro o hepatotoxicidad debería realizarse una determinación de los niveles de Cs A, ya que nos puede ayudar a discernir si se trata de una reacción adversa de la Cs A o bien parece una crisis de rechazo aguda, pues el tratamiento va a ser muy diferente.

Cuando se realice un cambio de dosificación de la Cs A es deseable realizar una determinación de control a las 48-72 h para confirmar el nuevo nivel alcanzado.

En el período postrasplante subagudo, una vez que el enfermo ha sido dado de alta y pasa a régimen ambulatorio, debería realizarse un control de niveles en cada visita a la consulta externa para controlarse.

A partir de los seis meses, la dosis de mantenimiento se va reduciendo, manejándose niveles mucho más bajos, por lo que la aparición de efectos adversos (dosis-dependiente) es menos probable que aparezcan. Además, para algunos autores los efectos adversos de la Cs A que aparecen en los períodos crónicos son nivel sanguíneo-independientes.

Aunque en el período postrasplante crónico no está tan clara la utilidad de monitorizar de forma rutinaria los niveles de Cs A, nos puede ayudar a valorar el cumplimiento terapéutico del paciente, a evitar fluctuaciones de los niveles al introducir algún fármaco que produzca interacción con ella, a reajustar la dosis de mantenimiento si apareciera algún factor que pueda modificar sus niveles (vómitos, diarrea, colestasis) y, por último, en caso de aparición de disfunción hepática o renal, nos puede ayudar a discernir si la Cs A es la causante (al presentar niveles altos) o bien si se trata de una crisis de rechazo con disfunción del órgano trasplantado⁷⁵.

De todas formas, siempre se debe tener presente que el nivel de Cs A debe ser un dato complementario que nos debe ayudar a tomar una decisión, debiendo valorarse junto con el resto de exploraciones, signos y síntomas clínicos. Además, a la hora de realizar la monitorización de Cs A, se deben tener precauciones y seguir unas recomendaciones^{76,77}, no utilizando ningún factor de conversión con el fin de extrapolar los resultados de una matriz a otra.

El utilizar el valor del nivel obtenido como algo pragmático y realizar cambios de tratamiento sólo teniendo en cuenta el valor de éste, a lo único que nos conducirá es a cometer errores y, a la larga, a catalogar la determinación de niveles como una técnica sin un uso claro.

Perspectivas futuras

Dado que la monitorización de los niveles de Cs A se realiza de forma rutinaria utilizando el nivel mínimo y que utilizando esta técnica se ve que existe un gran número de pacientes que presentan episodios de rechazo o aparición de efectos adversos, en el futuro se deberá intentar realizar la monitorización con otras técnicas, procurando encontrar una mayor relación entre el nivel y la respuesta farmacológica. El utilizar la técnica del área bajo la curva entre el intervalo de dosificación está aún en fase de evaluación clínica, aunque podría ayudar en este cometido^{78,79}. Otras posibles vías de estudio serían el intentar relacionar la concentración de Cs A en algún tejido de fácil acceso (p. ej., piel) con la respuesta farmacodinámica de la Cs A.

En un futuro se podrá saber si los metabolitos de la Cs A presentan actividad inmunosupresora o producen efectos tóxicos, y esto es de gran importancia, ya que la concentración tisular de éstos es mucho mayor que la de Cs A específica. Si fueran inmunoactivos o causasen efectos adversos, los de mayor cuantía, como el M-1 y el M-17, se podrían cuantificar junto con la Cs A específica y servir también para ajustar la dosis de mantenimiento de la Cs A.

Bibliografía

1. Showstack J, Katz P, Amend W y cols.: The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 321:1086-1092, 1989.
2. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R y Burckart GJ: Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokinet*, 11:107-132, 1986.
3. Klintmaln G, Sawe J, Ringden O y cols.: Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Association with renal toxicity and allograft rejection. *Transplantation*, 39:132-137, 1985.
4. Lindholm A: Factors influencing the pharmacokinetics of cyclosporine in man. *The Drug Monit*, 13:465-477, 1991.
5. Keown PA, Stiller CR, Vian RA y cols.: Immunological and pharmacological monitoring in the clinical use of cyclosporin A. *Lancet*, i:686-689, 1981.
6. Kahan BD: Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation*, 40:457-476, 1985.
7. Lemaire M y Tillement JP: Role of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporine A in the blood. *J Pharm Pharmacol*, 34:715-718, 1982.
8. Atkinson K, Boland J, Britton K y cols.: Blood and tissue distribution of cyclosporine in humans and mice. *Transplant Proc*, 15:2430-2439, 1983.
9. Flechner SM, Katz AR, Roger AJ y cols.: The presence of cyclosporine in body tissue and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis*, 5:60-63, 1985.
10. Kronbach T, Fischer V y Meyer VA: Cyclosporine metabolism in human liver: identification of a cytochrome P-450 III gene family as the major cyclosporine-metabolizing enzyme explains interactions of cyclosporine with other drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 43:630-635, 1988.
11. Venkataramanan R, Ptachcinski RJ, Burckart GJ y cols.: Extraction ratio of cyclosporine in a liver transplant patient with organ rejection. *J Pharm Sci*, 74:901-902, 1985.
12. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Rosenthal JT y cols.: Cyclospo-

- rine kinetics in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther*, 38:296-300, 1985.
13. Lensmeyer GL, Wiebe DA y Carlson IH: Disposition of nine metabolites of cyclosporine in human tissues, bile, urine and whole blood. *Transplant Proc*, 20:614-622, 1988.
 14. Wang CP, Burckart GJ, Ptachcinski RJ y cols.: Cyclosporine metabolite concentrations in blood of liver, heart, kidney and bone marrow transplant patients. *Transplant Proc*, 20:571-596, 1988.
 15. Atkinson K, Biggs JG, Britton K y cols.: Oral administration of cyclosporin A for recipients of allogenic marrow transplants: implications of clinical gut dysfunction. *Br J Haematol*, 56:223-231, 1984.
 16. Odland B, Lindberg A, Tufveson G y cols.: Longitudinal study of the pharmacokinetics of cyclosporine before and after renal transplantation. *Transplant Proc*, 18:47-49, 1986.
 17. Tufveson G, Frodin L, Lindberg A y cols.: Why can we reduce the dose of cyclosporine with time after transplantation and how can we predict its clearance? *Transplant Proc*, 18:1264-1265, 1986.
 18. Venkataramanan R, Buckart GJ y Ptachcinski RJ: Pharmacokinetics and monitoring of cyclosporine following orthotopic liver transplantation. *Sem Liver Dis*, 5:357-368, 1985.
 19. Lindholm A, Henricsson S y Dahlqvist R: The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol*, 29:541-548, 1990.
 20. Buckart GJ, Venkataramanan R, Ptachcinski RJ y cols.: Cyclosporine pharmacokinetic profiles in liver, heart and kidney transplant patients as determined by high-performance liquid chromatography. *Transplant Proc*, 18 (suppl. 5):129-136, 1986.
 21. Keogh A, Day R, Critchley L y cols.: The effect of food and cholestyramine on the absorption of cyclosporine in cardiac transplant recipients. *Transplant Proc*, 20:27-30, 1988.
 22. Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Rosenthal JT y cols.: The effect of food on cyclosporine absorption. *Transplantation*, 40:174-176, 1985.
 23. Johnston A, Morsden JT, Hla KK y cols.: The effect of vehicle on the oral absorption of cyclosporin. *Br J Clin Pharmacol*, 21:331-333, 1986.
 24. Annesley TM, Giacherio DA y Feldkamp CS: The concentration related distribution of cyclosporine in blood. *J Clin Immunoassay*, 9:53-56, 1986.
 25. Holt DW, Marsden JT y Johnston A: Measurement of cyclosporine: methodological problems. *Transplant Proc*, 18 (suppl. 5):101-110, 1986.
 26. Wenk M y Follath F: Temperature dependency of a apparent cyclosporin A concentrations in plasma. *Clin Chem*, 29:1865, 1983.
 27. Lensmeyer GL, Wiebe DA, y Carlson IH: Distribution of cyclosporin A metabolites among plasma and cells in whole blood: effects of temperature, hematocrit and metabolite concentration. *Clin Chem*, 35:56-63, 1989.
 28. Yee GC, Lennon TP y Gmur DJ: Effect of age on cyclosporine pharmacokinetics in marrow transplant recipients. *Transplant Proc*, 19:1704-1705, 1987.
 29. Yee GC, Lennon TP, Gmur DJ y cols.: Age-dependent cyclosporine: pharmacokinetics in transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*, 40:438-443, 1986.
 30. Kahan B, Kramer WG, Wideman C y cols.: Demographic factors affecting the pharmacokinetics of cyclosporine estimated by radioimmunoassay. *Transplantation*, 41:459-463, 1986.
 31. Yee GC, Kennedy MS, Storb R y cols.: Effects of hepatic dysfunction on oral cyclosporin pharmacokinetics in marrow transplant patients. *Blood*, 64:1277-1279, 1984.
 32. Venkataramanan R, Yang S, Buckart GJ y cols.: Diurnal variation in cyclosporine kinetics. *Ther Drug Monit*, 8:380-381, 1986.
 33. Flechner SM, Kolbeinson ME, Tam J y cols.: The impact of body weight on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation*, 47:806-810, 1989.
 34. Follath F, Wenk M, Vozeh S y cols.: Intravenous cyclosporine kinetics in renal failure. *Clin Pharmacol Ther*, 34:638-643, 1983.
 35. Venkataramanan R, Ptachcinski RJ, Burckart GJ y cols.: The clearance of cyclosporine by hemodialysis. *J Clin Pharmacol*, 24:528-531, 1984.
 36. Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E y cols.: The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplantation*, 43:211-213, 1987.
 37. Cassidy MJD, Van Zyl-Smit R, Rascoe MD y cols.: Effect of rifampicin on cyclosporin A blood levels in a renal transplant recipient. *Nephron*, 41:207-208, 1985.
 38. Keown PA, Lanpacis A, Carruthers G y cols.: Interaction between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation. *Transplantation*, 38:304-306, 1984.
 39. Carstensen H, Jacobsen N y Dieperink H: Interaction between cyclosporin A and phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol*, 21:550-551, 1986.
 40. Lindholm A y Henricsson S: Verapamil inhibits cyclosporin metabolism. *Lancet*, 1:1262-1263, 1987.
 41. Grino JM, Sabate I, Castela AM y cols.: Influence of diltiazem on cyclosporin clearance. *Lancet*, 1:1387, 1986.
 42. Kessler M, Renoult E, Jonon B y cols.: Interaction cyclosporine-nitardipine chez le transplanté rénal. *Thérapie*, 42:273-275, 1987.
 43. Smith JM, Hows JM, Gordon-Smith EC y cols.: Interaction of Cy A and ketoconazole. *Clin Sci*, 64:67P-68P, 1983.
 44. Wadhwa NK, Schroeder TJ, O'Flaherty E y cols.: Interaction between erythromycin and cyclosporine in a kidney and pancreas allograft recipient. *Ther Drug Monit*, 9:123-125, 1987.
 45. Termeer A, Hoitsma AJ y Koene RAP: Severe nephrotoxicity caused by the combined use of gentamicin and cyclosporine in renal allograft recipients. *Transplantation*, 42:220-221, 1986.
 46. Yee GC: Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and other drugs. *Transplant Proc*, 22:1203-1207, 1990.
 47. Rosano TG, Freed BM, Cerilli J y cols.: Immunosuppressive metabolites of cyclosporine in the blood of renal allograft recipients. *Transplantation*, 42:262-266, 1986.
 48. Shaw LM: Advances in cyclosporine pharmacology, measurement and therapeutic monitoring. *Clin Chem*, 35:1299-1308, 1989.
 49. Kahan BD: Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation*, 40:457-476, 1985.
 50. Annesley TM, Giacherio DA y Feldkamp CS: The concentration related distribution of cyclosporine in blood. *J Clin Immunoassay*, 9:53-56, 1986.
 51. Niederberger W, Schamb P y Beveridge T: High-performance liquid chromatographic determination of cyclosporin A in plasma and urine. *J Chromatogr*, 182:454-458, 1980.
 52. Wang P, Meucci V, Simpson E y cols.: A monoclonal antibody fluorescent polarization immunoassay for cyclosporine. *Transplant Proc*, 22:1186-1188, 1990.
 53. Sridhar N, Schroeder TJ, Pesce AJ y cols.: Clinical correlations of cyclosporine HPLC and FPIA levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 22:1257-1259, 1990.
 54. Plebani M, Paleori CD, Masiero M y cols.: Fluorescence polarization immunoassay for cyclosporine a determination in whole blood. *Ther Drug Monit*, 12:284-287, 1990.
 55. Johnston A, Marsden JT y Holt DN: The continuing need for quality assessment of cyclosporine measurement. *Clin Chem*, 35:1309-1312, 1989.
 56. Copeland KR, Yatscoff RW, Rush D y cols.: Comparison of the in vitro immunosuppressive effects of cyclosporine A and its metabolites. *Transplant Proc*, 21:1449-1452, 1989.
 57. Copeland KR, Yatscoff RW y McKenna RM: Immunosuppressive activity of cyclosporine metabolites compared and characterized by mass spectroscopy and nuclear magnetic resonance. *Clin Chem*, 36:225-229, 1990.
 58. Shaw LM: Cyclosporine metabolites: are they active? *Clin Chem*, 36:187 (editorial), 1990.
 59. Donatsh P, Rickenbacher V, Ryffel B y cols.: Sandimmun metabolites: their potential to cause adverse reactions in the rat. *Transplant Proc*, 22:1137-1140, 1990.
 60. Rosano TG, Pell MA, Fred BM y cols.: Cyclosporine and metabolites in blood from renal allograft recipients with nephrotoxicity, rejection, or good renal function: comparative high-performance liquid chromatography and monoclonal radioimmunoassays studies. *Transplant Proc*, 20 (suppl. 2):330-338, 1988.
 61. Rosano TG, Brooks CA, Dybas SM y cols.: Selection of an optimal

- assay method for monitoring cyclosporine therapy. *Transplant Proc*, 22:1125-1128, 1990.
62. Keown PA, Stiller CR, Wallace AC y cols.: Cyclosporine nephrotoxicity: exploration of the risk factors and prognosis of the renal injury. *Transplant Proc*, 17:247-253, 1985.
 63. White DJC, Mcnanghton D y Calue R: Is the monitoring of cyclosporin-A serum levels of clinical value? *Transplant Proc*, 15:454-456, 1983.
 64. Leson CL, Bryson SM, Griesbrecht EE y cols.: Therapeutic monitoring of cyclosporine following pediatric bone marrow transplantation: problems with sampling from silicone central venous lines. *Drug Intell Clin Pharm*, 23:300-303, 1989.
 65. Keown PA: Optimizing cyclosporine therapy: dose, levels and monitoring. *Transplant Proc*, 20 (suppl. 2):382-389, 1988.
 66. Kahan BD, Conley S, Portman R y cols.: Parent to child transplantation under cyclosporine immunosuppression. *J Pediatr*, 111:1012, 1987.
 67. Moyer TP, Post GR, Sterioff S y cols.: Cyclosporine nephrotoxicity is minimized by adjusting dosage on the basis of drugs concentration in blood. *Mayo Clin Proc*, 63:241-247, 1988.
 68. Uchida K, Yamada N, Orihara A y cols.: Minimal low dosage of cyclosporine therapy in renal transplantation by careful monitoring of high-performance liquid chromatography whole blood trough levels. *Transplant Proc*, 20:394-401, 1988.
 69. Lindholm A: A prospective study of cyclosporine monitoring in renal transplantation. *Transplant Proc*, 22:1260-1263, 1990.
 70. Shaw LM, Audet PR, Grossman RA y cols.: Adjustment of cyclosporine dosage in renal transplant patients based on concentration measured specifically in whole blood: Clinical outcome results and diagnostic utility. *Transplant Proc*, 22:1267-1273, 1990.
 71. Kahan BD, Kramer WC, Williams C y cols.: Application of Bayesian forecasting to predict appropriate cyclosporine dosing regimens for renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 18 (suppl. 5):200-205, 1986.
 72. Kahan BD y Grevel J: Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation*, 46:631-644, 1988.
 73. Grevel J, Welsh MS y Kahan BD: Cyclosporine monitoring in renal transplantation: area under the curve monitoring is superior to trough-level monitoring. *The Drug Monit*, 11:246-248, 1989.
 74. Kahan BD: Drug therapy: cyclosporine. *N Engl J Med*, 321:1725-1738, 1989.
 75. Rodighiero V: Therapeutic drug monitoring of cyclosporin: practical applications and limitations. *Clin Pharmacokinet*, 16:27-37, 1989.
 76. Shaw LM, Bowers L, Demers L y cols.: Critical issues in cyclosporine monitoring: report of the task force on cyclosporine monitoring (special report). *Clin Chem*, 33:1269-1288, 1987.
 77. Felipe C, Villafuella JJ y Rengel M: Monitorización de ciclosporina: documento de consenso (ONT-SEN). *Nefrología*, 3:223-230, 1992.
 78. Awani WM, Heim-Duthoy D y Kasiske BL: Monitoring of cyclosporine by serial post-transplant pharmacokinetic studies in renal transplant patients. *Transplant Proc*, 22:1343-1344, 1990.
 79. Grevel J, Napoli KL y Kahan BD: Steady-state concentrations of cyclosporine for therapeutic monitoring. *Transplant Proc*, 22:1339-1342, 1990.