



## COMUNICACION BREVE

# *Resultados a un año de la conversión de ciclosporina A en solución a ciclosporina A en microemulsión en 300 pacientes*

J. I. Minguela, P. Gómez-Ullate, J. J. Amenábar, B. Aurekkoetxea, F. J. Gainza e I. Lampreabe

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

### INTRODUCCION

La ciclosporina A (CsA) forma parte de la mayoría de los protocolos de inmunosupresión en los programas de trasplante renal<sup>1</sup>. El Sandimmun Neoral® (SN) es una nueva formulación de la CsA, basada en una microemulsión, que independiza la absorción digestiva de la bilis. Los estudios de farmacocinética han demostrado una menor variabilidad y una mayor estabilidad en los niveles sanguíneos con relación a la presentación anterior, Sandimmun® Solución (SS)<sup>2,3</sup>.

Hasta el momento, los estudios publicados sobre la conversión a la nueva formulación se han basado en una pauta 1:1. Nuestro objetivo fue realizar un estudio de farmacovigilancia de la pauta 1:1 en pacientes con trasplante renal de más de 6 meses de evolución desde la fecha de trasplante.

### PACIENTES Y METODOS

Estudio prospectivo realizado sobre 300 pacientes con trasplante renal de cadáver con más de 6 meses de evolución, en tratamiento con CsA, seguidos de forma ambulatoria.

La conversión de Sandimmun Solución a Sandimmun Neoral se realizó basándose en una relación 1:1 respecto a la última dosis pautada. Si la

dosis resultante no podía distribuirse en dos tomas iguales se administraba la mayor en la toma vespertina.

Los pacientes fueron controlados ambulatoriamente el día de la conversión (basal), a la semana, al mes, a los 6 meses y al año del cambio a la nueva formulación. Se registraron al inicio de la conversión la edad, el sexo, el tiempo de trasplante, la pauta inmunosupresora y la serología de virus hepatitis C (VHC). También se recogieron, en cada uno de los controles anteriores, los siguientes datos: peso, dosis de CsA, niveles valle de CsA en sangre total (RIA, anticuerpo monoclonal específico), creatinina sérica, alanina aminotransferasa (ALT) y tensión arterial (esfigmomanómetro anerode). Se anotaron las incidencias que acontecieron durante el período de seguimiento.

El análisis estadístico se realizó con la aplicación SPSS/PC+ para Windows, mediante la *t* de Student para datos pareados y no pareados así como la  $\chi^2$  y el test de Fisher para variables categóricas.

### RESULTADOS

#### Datos clínicos

Un total de 253 enfermos completaron el estudio a un año, treinta y tres (11%) no lo hicieron por traslado de su control a otro centro. Se registraron 7 exitus y 7 pérdidas de función del injerto. La edad media era  $47 \pm 12$  años (16-69), con un 52% de varones y un tiempo de evolución de trasplante de  $45 \pm 30$  meses (7-159). Un 54,6% de los pacientes estaban con triple terapia inmunosupresora (CsA, azatioprina y prednisona), un 39,6% con CsA prednisona y un 5,6% de los enfermos recibían tratamiento de CsA en monoterapia. Presentaban serología de hepatitis C positiva un 17%.

Recibido: 13-IV-98.  
En versión definitiva: 11-IX-98.  
Aceptado: 21-IX-98.

Correspondencia: J. I. Minguela.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, s/n.  
48903 Barakaldo (Vizcaya).

### Dosis de CsA

La conversión inicial de CsA convencional a CsA en microemulsión presentó una alta correlación positiva ( $r = 0,968$ ;  $p < 0,05$ ) (tabla I).

Durante el período de estudio, se produjo una pequeña disminución, aunque estadísticamente significativa, de la dosis media de CsA (tabla I) ( $235,7 \pm 64,5$  vs  $226,9 \pm 61,3$  mg/día;  $p < 0,001$ ). En el control al año 185 enfermos (73%) tomaban una dosis similar ( $\pm 25$  mg) a la inicialmente pautaada, 49 pacientes (19%) recibían una dosis inferior en al menos 50 mg a la basal y 17 pacientes (7%) superior o igual a 50 mg a la basal. Según los datos de nuestro análisis univariante los pacientes más jóvenes, los que llevaban menos tiempo trasplantado y los que recibían mayor dosis de CsA fueron los que precisaron mayor reducción de dosis (tabla II).

### Niveles sanguíneos de CsA

En la evolución de los niveles valle sanguíneos de CsA se objetivó un incremento inicial ( $161 \pm 50$  ng/ml) y una disminución al final del estudio significativo ( $137 \pm 41$  ng/ml) (tabla I).

### Función renal

La creatinina plasmática presentó un ligero incremento entre el comienzo y el final del estudio (tabla I). Se comprobó una diferencia de  $0,11 \pm 0,29$  mg/dl en aquellos que concluyeron el estudio.

En el 52% de los pacientes no se modificaron las cifras de creatinina  $\pm 10\%$  desde el comienzo al final del estudio. El 18% incrementaron la cifra basal de creatinina en al menos un 20%, mientras que un 3% la redujeron en la misma proporción. Ningún dato de los analizados se vio estadísticamente relacionado con este deterioro.

### Incidencias

Ocurrieron 7 fallecimientos (2%) a lo largo del estudio: 2 de causa cardiológica, 2 de origen infeccioso, 2 neoplásicas y 1 suicidio.

Siete enfermos (2%) perdieron la función del injerto y reiniciaron diálisis: en 5 casos por rechazo crónico y en otros 2 por una glomerulonefritis recidivante.

En un paciente, al instaurar Sandimmun Neoral apareció un cuadro de mareos, vértigo y náuseas

**Tabla I.** Evolución de la dosis, los niveles de CsA, la creatinina, la ALT y la tensión arterial durante los controles realizados

	Días tras la conversión					
	n = 300 SS	n = 300 0	n = 300 7	n = 300 30	n = 281 180	n = 253 360
Dosis CsA (mg/día-1)	236,0 $\pm$ 66,2 (100 - 400)	235,7 $\pm$ 64,5 (100 - 450)	233,4 $\pm$ 64,4** (75 - 450)	229,2 $\pm$ 65,1** (75-450)	225,8 $\pm$ 60,4** (100-400)	226,9 $\pm$ 61,3** (100 - 425)
Dosis CsA (mg/kg-1/día-1)	3,50 $\pm$ 1,01 (1,09 - 7,43)	3,50 $\pm$ 0,97 (1,09 - 7,29)	3,47 $\pm$ 1,00* (1,09 - 7,29)	3,41 $\pm$ 1,01** (1,09 - 7,29)	3,35 $\pm$ 0,96** (1,27 - 6,98)	3,34 $\pm$ 0,94** (1,52 - 6,55)
CsA sangre (ng/ml-1)		151,0 $\pm$ 43,7 (57-326)	161,8 $\pm$ 50,0** (35 - 385)	165,3 $\pm$ 49,1** (58 - 449)	148,3 $\pm$ 50,8 (32 - 312)	137,8 $\pm$ 41,8** (59 - 332)
Creatinina (mg/dl-1)		1,58 $\pm$ 0,66 (0,7 - 6,6)	1,62 $\pm$ 0,70** (0,7 - 6,5)	1,65 $\pm$ 0,70** (0,7 - 6,9)	1,61 $\pm$ 0,67** (0,7 - 4,7)	1,62 $\pm$ 0,66** (0,7 - 4,5)
ALT (UI/L-1)		22,2 $\pm$ 23,7 (4 - 203)	27,1 $\pm$ 32,0** (6 - 272)	26,0 $\pm$ 31,9** (6 - 304)	23,2 $\pm$ 24,2 (6 - 198)	22,2 $\pm$ 20,8 (3 - 172)
TA sistólica (mmHg)		140,3 $\pm$ 18,1 (100 - 190)	150,8 $\pm$ 20,0** (100 - 210)	151,5 $\pm$ 21,6** (100- 245)	144,9 $\pm$ 21,5** (100 - 230)	146,3 $\pm$ 19,2* (105- 210)
TA diastólica (mmHg)		79,2 $\pm$ 10,4 (50 - 110)	88,5 $\pm$ 11,2** (60 - 120)	88,5 $\pm$ 10,1** (60 -130)	81,7 $\pm$ 11,0 (50 - 120)	82,5 $\pm$ 9,8* (60 - 110)

Media  $\pm$  Desviación estándar (intervalo).

SS = Dosis de ciclosporina A en la formulación convencional (Sandimmun Solución).

\* =  $p < 0,05$ . \*\* =  $p < 0,01$  con respecto al valor basal (día 0). El resto no son significativas.

TA = Tensión arterial.

**Tabla II.** Análisis univariante de los factores relacionados con una disminución de dosis  $\geq 50$  mg/día

	Mes 1			Mes 12		
	< 50 mg/d N = 277	$\geq 50$ mg/d N = 23	p	< 50 mg/d N = 204	$\geq 50$ mg/d N = 49	p
Sexo (porcentaje varones)	56,5%	52,2%	0,699	59,2%	56,1%	0,636
Duración trasplante (meses)	46,3 $\pm$ 30,7	34,3 $\pm$ 27,1	0,068	47,9 $\pm$ 30,9	31,3 $\pm$ 26,8	0,0005
Dosis inicial CsA (mg/día-1)	232,5 $\pm$ 62,8	273,9 $\pm$ 73,6	0,002	228,0 $\pm$ 58,1	285,7 $\pm$ 71,4	0,0000
Dosis inicial CsA (mg/kg/día)	3,48 $\pm$ 0,9	3,73 $\pm$ 0,95	0,239	3,38 $\pm$ 0,92	3,98 $\pm$ 0,93	0,0000
Edad (años)	47,0 $\pm$ 12,4	47,6 $\pm$ 11,8	0,846	47,6 $\pm$ 11,8	44,2 $\pm$ 13,3	0,078
Creatinina inicial (mg/dl-1)	1,58 $\pm$ 0,66	1,50 $\pm$ 0,68	0,558	1,49 $\pm$ 0,54	1,58 $\pm$ 0,53	0,322
Nivel Valle CsA (ng/ml-1)	151,0 $\pm$ 43,1	150,3 $\pm$ 43,8	0,933	150,7 $\pm$ 48,7	51,5 $\pm$ 48,7	0,911
Ac anti-HCV (+) (porcentaje positivos)	17,4%	13,0%	0,776	19,4%	9,9%	0,322

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. El valor de p se refiere a la *t* de Student para muestras independientes y a la  $\chi^2$  para variables categóricas.

que motivó la retirada durante una semana, recibiendo mientras tanto Sandimmun convencional, sin presentar problemas al reintroducirlo de nuevo. Se detectaron dos cuadros de equimosis durante el primer mes de la conversión en pacientes que nunca antes habían presentado este tipo de lesiones y en los que no se modificó el resto del tratamiento pautado.

Una paciente, en el segundo año de trasplante, presentó un episodio de rechazo agudo durante el primer mes de la conversión, con niveles normales de ciclosporinemia. Tras tratamiento con pulsos de corticoides las cifras de creatinina sérica volvieron a sus valores basales.

## DISCUSION

Los estudios farmacocinéticos realizados con SN evidencian una mayor biodisponibilidad del fármaco<sup>5,6</sup>. Sin embargo, los estudios piloto utilizaron la conversión 1:1 para el paso a CsA en microemulsión<sup>7,8</sup>. Las dosis de CsA en ellos tienden a disminuir de modo paulatino, siendo el descenso de escasa magnitud. En nuestro caso también utilizamos la pauta de conversión 1:1 porque no disponíamos

de ningún parámetro que nos indicase qué pacientes se beneficiarían de una proporción menor.

Al igual que otros grupos<sup>8,9,11</sup>, encontramos una pequeña tendencia a reducir la dosis global de CsA. Comprobamos que únicamente un 19% requirió una disminución en al menos 50 mg en la dosis diaria. En nuestra serie los pacientes de menor edad, mayor dosis inicial de CsA y menor tiempo de trasplante fueron los que precisaron mayor reducción de dosis.

La evolución de los niveles valle de CsA es similar a lo publicado por otros autores<sup>9,11</sup>, con un incremento inicial y una tendencia a disminuir por debajo del nivel basal en el último control realizado. Es posible que con mayor tiempo de seguimiento, se observe una estabilización en los valores previos al comienzo.

Hemos observado un ligero deterioro de la función renal posiblemente como consecuencia de la conversión del fármaco o simplemente debido a la evolución natural de aquellos pacientes con función renal previamente alterada o con datos incipientes de disfunción crónica del injerto. Otros estudios<sup>11</sup> realizados sobre enfermos con función renal estable en los meses previos al inicio de la conversión no han objetivado este incremento de la creatinina.

En algunos estudios la tensión arterial permanece estable<sup>10</sup> o disminuye durante el seguimiento<sup>9</sup>; sin embargo en nuestro trabajo se aprecia un ligero incremento al final del período. Las tomas de tensión en los días 7 y 30 del estudio se realizaron en condiciones diferentes a las basales (justo tras la extracción de la sangre y sin haber ingerido la medicación hipotensora). No hemos recogido las variaciones de tratamiento antihipertensivo, por lo que estos hechos distorsionan los resultados del estudio en este campo.

Algún estudio<sup>11</sup> ha estimado retrospectivamente que una conversión 1:0,9 sería eficaz. En nuestro trabajo la pauta de conversión 1:1 ha sido segura. Al año un 73% de los enfermos no tuvieron que variar la dosis inicialmente pautada en  $\pm 25$  mg/día. No se ha encontrado relación entre el deterioro de función renal registrado y ninguno de los factores analizados. Con nuestros datos aquellos enfermos que se podrían beneficiar de una pauta de conversión 1:0,9 incluirían a los más jóvenes, con menor duración del trasplante y con dosis inicialmente más elevadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Opelz G: Collaborative Transplant Study 10 -year report. *Transplant Proc* 24: 2342-55, 1992.
2. Noble S, Markham A: Cyclosporin A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 50: 924-41, 1995.
3. Barone G, Chang CT, Choc MGJr, Klein JB, Marsh CL, Meligeni JA y cols.: The pharmacokinetics of a microemulsion-formulation of cyclosporine in primary renal allograft recipients. The Neoral Study Group. *Transplantation* 61: 875-80, 1996.
4. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren D, Wombolt D, Pollak R y cols.: Reduced inter and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 59: 505-11, 1995.
5. Wahlberg J, Wilcezek HE, Fanchali P, Nordal KP, Heaf JG, Olgaard K y cols.: Consistent absorption of cyclosporine from a microemulsion formulation assessed in stable renal transplant recipients over a one-year study period. *Transplantation* 60: 648-52, 1995.
6. Kovarik JM, Mueller EZ, Van Bree JB, Fluckinger SS, Lange H, Schmidt B y cols.: Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation in a multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 58: 658-63, 1994.
7. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, Kutz K: The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new formulation of cyclosporine. *Transplant Proc* 26: 2935-9, 1994.
8. Frei V, Taesch S, Niese D, for the International Sandimmun Neoral Study Group: Use of Sandimmun Neoral in renal transplant patients. *Transplant Proc* 26: 2928-31, 1994.
9. Neumayer HH, Färber L, Haller P, Kohnen R, Maibücher A, Schuster A y cols.: Substitution of conventional cyclosporin with a new microemulsion formulation in renal transplant patients: results after 1 year. *Nephrol Dial Transplant* 11: 165-72, 1996.
10. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, Lison AE, Kutz K: Pharmacokinetics and tolerability of cyclosporine in renal allograft recipients. A concentration-controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantation* 57: 1178-82, 1994.
11. Curtis JJ, Lynn M, Jones PA: Neoral® conversion from Sandimmune® in maintenance renal transplant patients: an individualized approach. *JASN* 9: 1293-1300, 1998.