

EL PUNTO DE EXTRACCION PUEDE INFLUIR EN LOS NIVELES DE CICLOSPORINA MEDIDOS EN SANGRE TOTAL

J. Berlango Jiménez, M. Hidalgo Sánchez, E. Millán Viana, S. López Villarejo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba

INTRODUCCION

Algunos autores han advertido sobre la discrepancia que existe entre los niveles de ciclosporina (CsA) de muestras obtenidas por vía periférica y las extraídas de un catéter central utilizado previamente para la administración del fármaco.

Se ha sugerido que la CsA es absorbida por el catéter y que puede pasar a la muestra de sangre durante su extracción.

OBJETIVO

Comparar la concentración de ciclosporina analizada de muestras obtenidas simultáneamente de un catéter venoso central, (por el que previamente se ha infundido la CsA) y de una vena periférica, al objeto de establecer una correlación que permita que las muestras extraídas por vía central sean usadas en la monitorización rutinaria de los trasplantes de riñón.

MATERIAL Y METODOS

Se han incluido en el estudio 20 pacientes trasplantados de riñón (11 hombres y 9 mujeres). La media de edad fue de 39 años (22-40 años). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina intravenosa, infundida a través de un catéter central (de tres vías) en 24 horas, cambiando a vía oral según tolerancia, aproximadamente a las 48 horas del trasplante y marcando la vía por la que había pasado la CsA. Sucesivamente las dosis fueron ajustadas para mantener unos niveles en sangre entre 250-300 ng/ml.

Siempre que fue posible se tomaron simultáneamente dos muestras de sangre: de un catéter central a través del cual había sido previamente administrada la CsA y de una vía periférica. En algunos pacientes en lugar de una vía central se utilizó para la extracción un obturador (tapones intermitentes IN-Stopfen).

Las primeras muestras se analizaron en sangre total por Radioinmunoensayo monoclonal (RIAm- Cyclo-Trac-Sp) y posteriormente tras cambiar el método de análisis utilizado en el hospital, las siguientes muestras se determinaron por Inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIAm-Abbott TDx). Previamente se había demostrado la no diferencia entre ambos métodos.

Para comparar los valores de las muestras de catéter central y periférica y de obturador y periférica se utilizó la *t* de Student para datos pareados, siendo aceptado una $p < 0,05$ como significativo en el test bilateral. La independencia de los valores encontrados en muestras extraídas de vía central y periférica se analizó por correlación lineal.

También se han calculado los cocientes: nivel de CsA vía central respecto al nivel vía periférica y nivel de CsA obturador respecto nivel vía periférica, para cuantificar la diferencia entre las posibles vías de extracción de muestra.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los niveles de CsA medidos en muestras extraídas de un catéter central fueron significativamente más altos que aquellos analizados en muestras de una vena periférica ($p < 0,001$), independientemente del tipo de ensayo utilizado (RIAM o FPIAM), y de si el paciente tomaba la CsA por vía IV u oral (Tabla I). Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas entre la vía periférica y el obturador. Estos resultados concuerdan con los informados por otros autores y podrían ser atribuidos a la absorción de la ciclosporina al catéter, y posterior cesión a la muestra en cada extracción, como se puede comprobar porque las diferencias encontradas entre la vía central y la vía periférica se mantienen aun cuando se ha suspendido la administración de CsA por vía IV, y solo se utiliza la administración oral (Tabla I).

TABLA 1: Resultados t de Student datos pareados

- 1.— Central frente a periférica. $n=97$.
 \bar{X} Central=676'55. \bar{X} Periférica=182'28.
Diferencias de las medias=494'27. Significativo $p < 0'001$.
- 2.— Central frente a periférica si vía IV $n=52$.
 \bar{X} Central=846'56. \bar{X} Periférica=188'82.
Diferencia de las medias=658'73. Significativo $p < 0'001$.
- 3.— Central frente a periférica si vía oral $n=45$.
 \bar{X} Central=480'08. \bar{X} Periférica=174'71.
Diferencia de las medias=305'37. Significativo $p < 0'001$.
- 4.— Obturador frente a periférica. $n=31$.
 \bar{X} Obturador=168'09. \bar{X} Periférica=162'09.
Diferencia de las medias=6. No significativo.

RATIOS

Central/Periférica=4'57. $n=97$.
Obturador/Periférica=1'057. $n=31$.

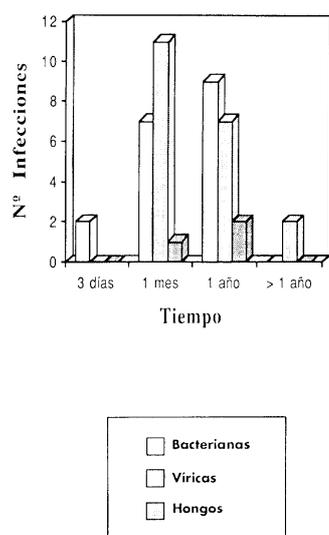
REGRESION

Central=452'42+1'229. Periférica $n=97$.
 $r=0'236$ (significativo).
Obturador=32'24+0'838. Periférica $n=31$.
 $r=0'883$ $p < 0'001$.

Por tanto, aquellas muestras obtenidas por la misma vía por donde previamente se ha procedido a la infusión del fármaco, presentan una concentración erróneamente elevada de ciclosporina. Esto es debido a la característica lipofílica de la molécula de la CsA que facilita su absorción a los materiales plásticos. Una reducción de la dosis de CsA que toma un paciente basada en un nivel de CsA falsamente elevado puede tener consecuencias muy graves para el paciente, sobre todo si tenemos en cuenta que en los primeros días del trasplante es cuando hay más riesgo de rechazo del órgano, y por tanto es más importante mantener concentraciones terapéuticas de CsA en sangre.

El coeficiente de correlación obtenidos en la comparación de muestras extraídas de un catéter central y una vía periférica (incluyendo los dos tipos de ensayo y la vía oral e IV) fue de

Incidencia de las infecciones bacterianas, víricas y por hongos post-tratamiento con OKT 3



RESULTADOS Y DISCUSION

Los niveles de CsA medidos en muestras extraídas de un catéter central fueron significativamente más altos que aquellos analizados en muestras de una vena periférica ($p < 0,001$), independientemente del tipo de ensayo utilizado (RIAm o FPIAm), y de si el paciente tomaba la CsA por vía IV u oral (Tabla I). Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas entre la vía periférica y el obturador. Estos resultados concuerdan con los informados por otros autores y podrían ser atribuidos a la absorción de la ciclosporina al catéter, y posterior cesión a la muestra en cada extracción, como se puede comprobar porque las diferencias encontradas entre la vía central y la vía periférica se mantienen aun cuando se ha suspendido la administración de CsA por vía IV, y solo se utiliza la administración oral (Tabla I).

TABLA 1: Resultados t de Student datos pareados

- 1.- Central frente a periférica. $n=97$.
X Central=676'55. X Periférica= 182'28.
Diferencias de las medias=49427. Significativo $p < 0'001$.
- 2.-Central frente a periférica si vía IV $n=52$.
X Central=846'56. X Periférica=188'82.
Diferencia de las medias=65873. Significativo $p < 0'001$.
- 3-Central frente a periférica si vía oral $n=45$.
7 Central=480'08. Y Periférica=17471.
Diferencia de las medias=305'37. Significativo $p < 0'001$.
- 4.-Obturador frente a periférica. $n=31$.
X Obturador=168'09. X Periférica=162'09.
Diferencia de las medias=6. No significativo.

RATIOS

Central/Periférica=4'57. $n=97$.
Obturador/Periférica=1'057. $n=31$.

REGRESION

Central =452'42+1'229. Periférica $n=97$.
 $r=0'236$ (significativo).
Obturador=32'24+0'838. Periférica $n=31$.
 $r=0'883$ $p < 0'001$.

Por tanto, aquellas muestras obtenidas por la misma vía por donde previamente se ha procedido a la infusión del fármaco, presentan una concentración erróneamente elevada de ciclosporina. Esto es debido a la característica lipofílica de la molécula de la CsA que facilita su absorción a los materiales plásticos. Una reducción de la dosis de CsA que toma un paciente basada en un nivel de CsA falsamente elevado puede tener consecuencias muy graves para el paciente, sobre todo si tenemos en cuenta que en los primeros días del trasplante es cuando hay más riesgo de rechazo del órgano, y por tanto es más importante mantener concentraciones terapéuticas de CsA en sangre.

El coeficiente de correlación obtenidos en la comparación de muestras extraídas de un catéter central y una vía periférica (incluyendo los dos tipos de ensayo y la vía oral e IV) fue de

r=0,2367. No es posible por tanto aplicar ningún factor de conversión a los niveles *obtenidos por una vía central para poder calcular la concentración en un sitio periférico (Fig. 1).

La media del ratio vía central respecto a vía periférica, independiente de si el ensayo utilizado es RIA o FPIA ha sido 4,57 ±E 7,78 (0,79-26). En cambio el ratio obturador respecto a vía periférica ha sido 1,057±L0,16 (0,771,56) o sea prácticamente 1, lo que confirma que no hayamos encontrace diferencias significativas entre obturador y vía periférica (Fig. 2).

CONCLUSION

La monitorización rutinaria de niveles de CsA en sangre, puede verse afectada por niveles falsamente elevados debido a la utilización del mismo catéter para la administración del fármaco y la extracción de la muestra. Esto puede dar lugar a una reducción de la dosis en estos pacientes, con el consiguiente riesgo de rechazo.

Los niveles de CsA se deberían obtener siempre de un catéter por el cual nunca hubiera sido infundida la CsA, o en su defecto por una vía periférica, pero nunca se debe utilizar la misma vía para la infusión del fármaco y extracción de la muestra,

BIBLIOGRAFIA

1. Soto, J.; Alsar, M.J., Avedaño, C., Sacristán, J.A., Zuloizarreta, A.: Comparison of cyclosporine levels in samples obtained from central venous catheter with samples from peripheral sites in allogenic bone marrow transplantation Implications in therapeutic monitoring of cyclosporine. Clin. Transplantation, 6: 357-360, 1992.
2. Leson, C.L., Bryson, S.M.1 Giesbrecht, E.E.; Saunders, FPi Therapeutic monitoring of cyclosporine following pediatric bone marrow transplantation: Problems with sampling from silicone central venOLIS lines DICP. 23 300-303, 1989.
3. Farré, R. Angomas, L., Mangués, M.A., Amengual, VI.J., Garcia, B, Torras, A,1 Badeli, 1 : Fijación de la ciciosporina a un catéter IV: Estudio in vivo e in vitro, Comunicación presentada en el XXXIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. Córdoba, 1988.

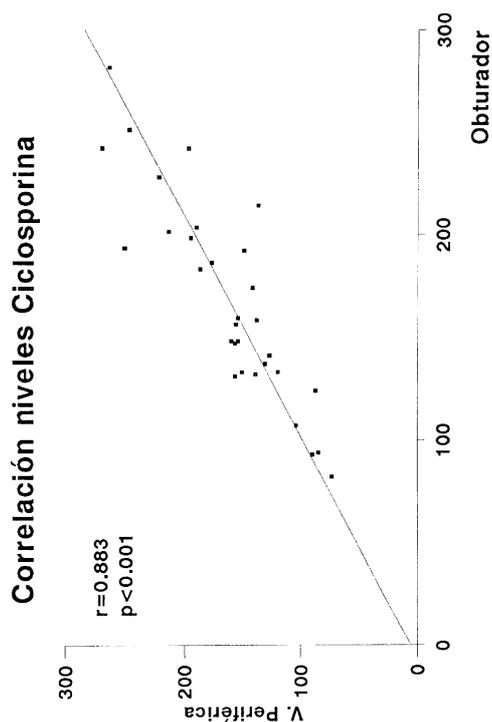


Figura 1.

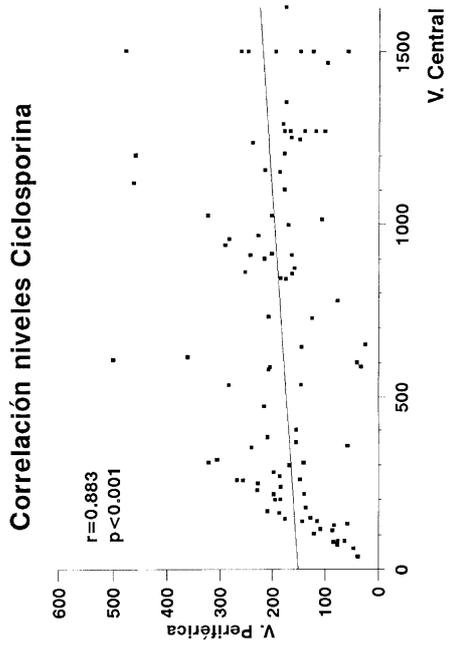


Figura 2.