

# ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RELACIÓN DOSIS-NIVELES SANGUÍNEOS ENTRE LA CICLOSPORINA A Y LA CICLOSPORINA NEORAL

*J. Pablos Blanco, M. L. Chico Saldaña, A. García Herrero,  
D. Huebra Sánchez, J. M. Tabernero Romo*

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

## INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la ciclosporina A, un pequeño péptido de origen fúngico, y la posterior aplicación a la terapéutica clínica, fundamentalmente en el campo del trasplante renal, ha supuesto un hito trascendental. Con la administración de ciclosporina A se ha conseguido disminuir la respuesta inmunológica contra el riñón trasplantado, reduciéndose el número e intensidad de los rechazos y por consiguiente un incremento de la supervivencia del injerto (1). No obstante a pesar de ser una droga muy importante, en este campo, plantea ciertos problemas de manejo debido a una gran variabilidad farmacocinética inter e intraindividual así como a presentar interacciones con otras drogas, Todo ello obliga a que sea necesario una monitorización de los niveles de CsA en sangre para conseguir niveles sanguíneos terapéuticos adecuados y evitar los efectos tóxicos sobre el propio riñón trasplantado cuando se superan ciertos niveles.

Recientemente ha aparecido una nueva molécula de ciclosporina denominada ciclosporina neoral a la cual se le atribuye una mejoría en las características farmacocinéticas de la misma, sobre todo en lo referente a su absorción, con lo que la biodisponibilidad se incrementa (2, 3). La posibilidad de disponer de ella en comprimidos proporciona una mayor comodidad en su administración, mejora el sabor del medicamento, elimina errores de dosificación y mejora el cumplimiento del tratamiento.

En el presente trabajo pretendemos estudiar el comportamiento de ambos tipos de ciclosporinas valorando la relación entre dosis y niveles sanguíneos así como grado de funcionalismo renal, para comprobar si existe beneficio terapéutico y de control con la ciclosporina neoral,

Para ello se realizará un estudio en dos partes. En la primera parte se estudiara el comportamiento de ambas drogas en pacientes con trasplante renal estable a los que se les realiza la conversión de la ciclosporina A clásica a la ciclosporina neoral.

En una segunda parte se valorará el comportamiento de la ciclosporina A y de la ciclosporina neoral en post-trasplante renal inmediato.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Primera Parte. Conversión de ciclosporina A a ciclosporina neoral**

Se estudian pacientes con trasplante renal en situación clínica estable.

El tiempo transcurrido desde la realización del trasplante renal hasta la fecha del estudio osciló entre 18 y 27 meses.

El grupo estaba constituido por 22 pacientes con edades comprendidas entre 22 y 64 años, 9 varones y 13 hembras, que estaban recibiendo como tratamiento inmunosupresor ciclosporina A (CsA) en solución.

De estos enfermos se obtuvieron las últimas 20 determinaciones de niveles de ciclosporina A sanguínea (ng/ml) y las dosis de ciclosporina A (mg/kg) a la que correspondían cada uno de

los niveles sanguíneos.

A los mismos pacientes se les cambió la ciclosporina A por ciclosporina neoral, al inicio en la proporción 1/1 para posteriormente adaptarse la dosis a los niveles sanguíneos de ciclosporina. A un gran número de ellos se les recogieron los primeros 20 niveles sanguíneos de ciclosporina y la dosis de ciclosporina neoral correspondiente en un periodo de 12 meses. Como algunos de los pacientes no llevaban un año con este tipo de droga por lo que el total de muestras de este subgrupo es sensiblemente menor que las de aquellos que recibían ciclosporina A (Tabla 1).

En ambos periodos se valoraron los niveles de creatinina sérica en las fechas en que se obtuvieron los niveles sanguíneos de ciclosporina.

## **Segunda Parte. Postrasplante inmediato**

Se estudian dos grupos de pacientes que acababan de recibir un trasplante renal de cadáver. No había diferencias en la edad ( $45,3 \pm 12,3$  vs  $44,3 \pm 11,8$ ) y el sexo de los pacientes.

El primer grupo formado por 29 pacientes con edades entre 26 y 64 años, 13 varones y 16 hembras, recibieron como tratamiento inmunosupresor ciclosporina A en solución y esteroides. Se recogieron 10 niveles sanguíneos de ciclosporina (ng/ml) y la dosis de la citada droga (mg/kg) correspondiente a cada nivel en el primer mes post-trasplante renal, que correspondieron a los días 3-5-7-10-12-14-17-20-25 y 30.

El segundo grupo constituido por 26 pacientes con edades comprendidas entre 25 y 68 años, 17 varones y 9 hembras que recibieron después del trasplante como tratamiento inmunosupresor y esteroides. En ellos se realizó un estudio de los niveles sanguíneos de ciclosporina (ng/ml) y las dosis de ciclosporina neoral (mg/kg) de igual forma como se realizó en el grupo anterior.

En los dos grupos se valoraron los niveles de creatinina sérica correspondientes a las fechas en que se tomaron las dosis y los niveles. La administración de ciclosporina se inició a la dosis de 12 mg/kg/d, vía oral, reduciéndola progresivamente para alcanzar niveles terapéuticos no tóxicos entre 150-300 ng/ml de ciclosporina sanguínea.

Las determinaciones del «trough levels» o niveles valle de ciclosporina sanguíneos se llevaron a cabo mediante un anticuerpo monoclonal de ratón frente a la ciclosporina de sangre total. Se utilizó tecnología FPIA (Fluorescence Polarization Immuno Assay), Laboratorio Abbott.

Los niveles de creatinina sérica se realizaron según las técnicas convencionales.

## **RESULTADOS**

Primera parte del estudio (conversión de ciclosporina A a neoral): los datos referidos a los parámetros: dosis de ciclosporinas administradas, niveles sanguíneos de ciclosporina y niveles séricos de creatinina, se expresan en la Tabla 1. Como datos más relevantes destacan: los niveles sanguíneos de ciclosporina alcanzados en ambos grupos son similares sin diferencias significativas. La dosis de ciclosporina neoral administrada fue significativamente inferior a la de la ciclosporina A ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias entre los niveles de creatinina sérica de ambos grupos, No se ha observado correlación entre los niveles sanguíneos de ciclosporina alcanzados y la dosis de ciclosporinas administradas en ambos periodos del estudio, Tampoco existe correlación entre los niveles sanguíneos de ciclosporina y los niveles de creatinina sérica. Por otro lado se ha observado una correlación lineal positiva y muy intensa entre los niveles de creatinina sérica y la dosis administrada, tanto de ciclosporina A ( $R = 0,247$ ,  $p = 0,0001$ ) (Fig. 1) como con la de ciclosporina neoral ( $R = 0,253$ ,  $p = 0,001$ ) (Fig.2).

**TABLA 1**  
**CONVERSIÓN DE CICLOSPORINA A**  
**A CICLOSPORINA NEORAL**

	Nº muestras	Dosis mg/kg/día	Niveles ng/ml	Creatinina mg/dl
<b>CsA</b> <b>x ± d.s.</b>	569	4,42 1,3	216,2 ± 54,4	1,4 +0,5
<b>CsA Neoral</b> <b>x ± d.s.</b>	287	3,87 1	220,5 ± 54,1	1,5 +0,7

\*p < 0,0001 respecto a CsA

Dosis de ciclosporinas, niveles sanguíneos de ciclosporina y creatinina sérica en los dos grupos de estudio referidos a pacientes que primero tomaron ciclosporina A y que, posteriormente se realizó la conversión a ciclosporina neoral

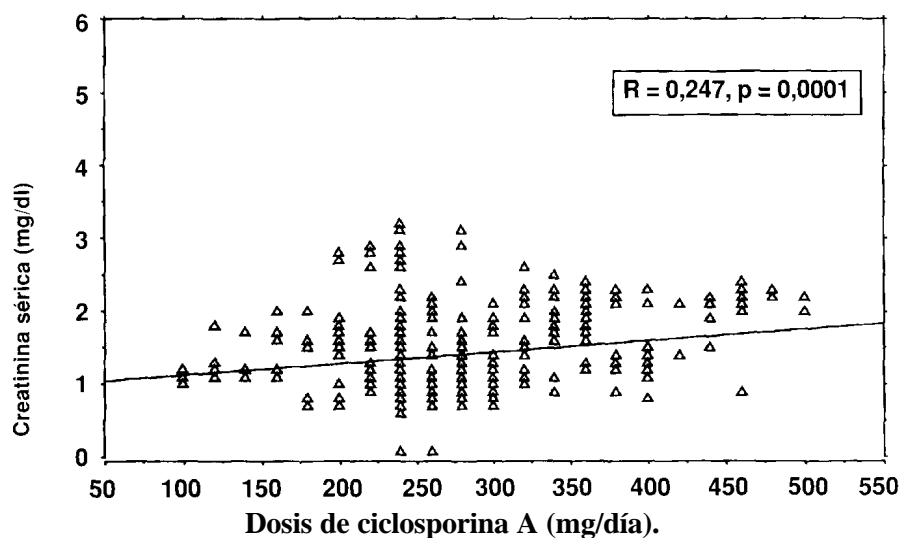


Fig. 1. Correlación entre los niveles de creatinina sérica y dosis día de ciclosporina A en pacientes con trasplante renal estable

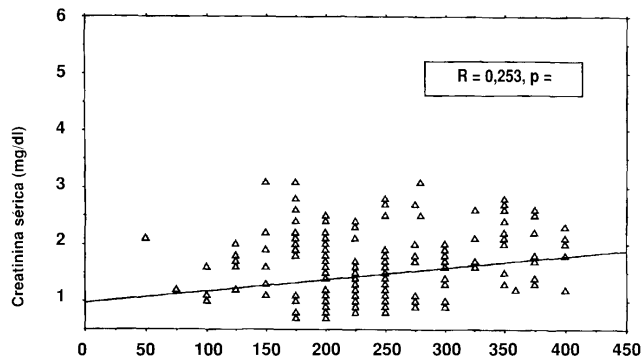


Fig 2. Correlación entre los niveles de creatinina sérica iy dosis día de ciclosporina neoral en pacientes con trasplante renal estable.

Segunda parte del estudio (postrasplante inmediato): los valores de las dosis administradas, niveles sanguíneos de ciclosporina y niveles de creatinina serica se expresan en la Tabla 2. Como datos más significativos destacan la dosis de ciclosporina neoral que era significativamente superior a la de ciclosporina A ( $p < 0,02$ ). No se ha observado diferencia entre los niveles sanguíneos de ciclosporina ni entre los niveles de creatinina sérica de ambos grupos.

**TABLA 2**  
**POST-TRASPLANTE INMEDIATO**

	N.º muestras	Dosis mg/kg/día	Niveles ng/ml	Creatinina mg/dl
<b>CsA</b>				
<b>x ± d.s.</b>	220	7,1 0,8	254,5 ± 84,3	2,75 ± 2,4
<b>CsA Neoral</b>				
<b>x ± d.s.</b>	260	7,9 1,2*	258,4 ± 68,1	3,15 ± 2,3

\*  $p < 0,02$  respecto CsA

Dosis de ciclosporinas, niveles sanguíneos de ciclosporinas y creatinina sérica en los dos grupos de pacientes que recibieron CsA y ciclosporina neoral respectivamente al inicio del trasplante.

Se ha observado una correlación lineal positiva entre los niveles sanguíneos de ciclosporina tanto con las dosis de ciclosporina A ( $R = 0,174, p = 0,008$ ) (Fig. 3) como con las de ciclosporina neoral ( $R = 0,154, p = 0,01$ ) (Fig. 4). No existe correlación entre los niveles de creatinina sérica y los niveles sanguíneos de ciclosporina en ninguno de los dos grupos. Existe correlación lineal positiva entre los niveles de creatinina sérica y la dosis de ciclosporina A ( $R = 0,193, p = 0,004$ ) y con la dosis de ciclosporina neoral ( $R = 0,347, p = 0,0001$ ).

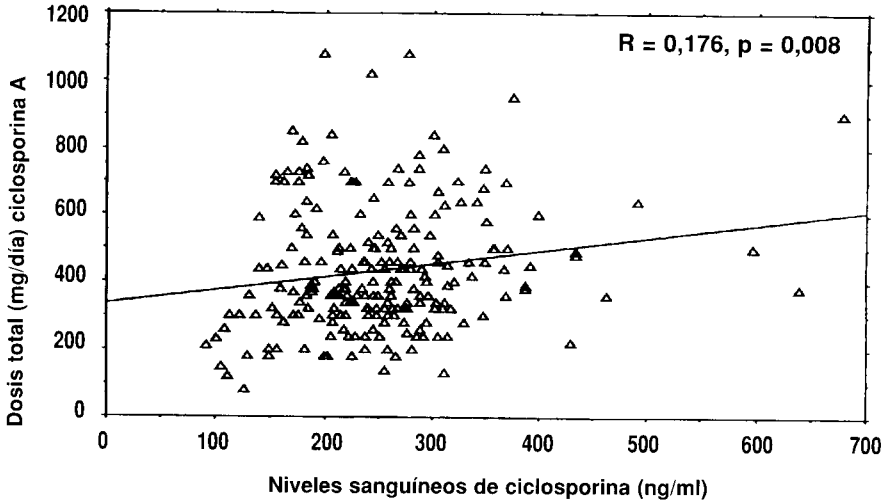


Fig. 3. Correlación entre los niveles de CsA en sangre y dosis de ciclosporina A en el postrasplante inmediato.

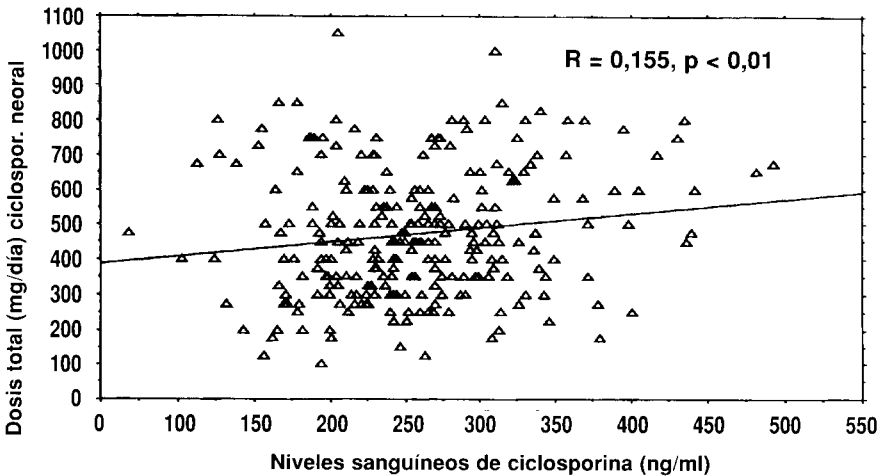


Fig. 4. Correlación entre los niveles de CsA en sangre y dosis de ciclosporina neoral en el postrasplante inmediato.

## DISCUSIÓN

El comportamiento de los parámetros estudiados en las dos partes del trabajo son diferentes y por consiguiente se discutirán por separado.

En la primera parte del estudio en pacientes que estaban recibiendo CsA y se realizó la conversión a ciclosporina neoral se puede destacar como las dosis administradas son similares a las que se describen para pacientes con trasplante renal estable (4), lógicamente muy inferiores a las administradas en el post-trasplante inmediato. Esto se debe fundamentalmente a que la biodisponibilidad de las ciclosporinas se incrementa con el tiempo de su administración, para a medio plazo estabilizarse. Los pacientes a los que se les administraba ciclosporina neoral recibían una menor dosis, de forma significativa ( $p < 0,001$ ), que los pacientes que recibieron la ciclosporina A clásica. A pesar de esta diferencia en la dosis administrada los niveles sanguíneos de ciclosporina fueron similares en ambos grupos, como ya se ha descrito (5). Este dato hay que interpretarlo como consecuencia de que la absorción y por tanto la biodisponibilidad de la ciclosporina neoral es superior a la ciclosporina A clásica. Lo cual puede suponer un importante ahorro a largo plazo con este tipo de medicamento. No se apreciaron diferencias entre los niveles de creatinina sérica de ambos grupos del estudio.

Tanto a nivel individual como colectivamente, en ambos subgrupos, no se ha observado correlación entre los niveles sanguíneos de ciclosporina y las dosis administradas para ambos tipos de ciclosporina. Esta falta de correlación nos indica que se deben monitorizar, aun a largo plazo, los niveles de ciclosporina sanguíneos ya que se pueden alcanzar el mismo nivel sanguíneo de ciclosporina con dosis muy diferentes o viceversa (6, 7). A este respecto no se encontraron diferencias predictivas con ninguna de las dos ciclosporinas estudiadas contrariamente a lo que se describe por algunos autores (8). Por consiguiente se deben realizar en las mismas una monitorización similar.

Un dato a resaltar es la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de ciclosporina y los niveles séricos de creatinina con ninguna de las dos drogas. Actualmente se admite que existe correlación entre la dosis de CsA y el área bajo la curva (8). Sin embargo, el cálculo de ésta no es factible en el día a día de la práctica clínica. Por tanto, en los estudios clínicos hay que referirse a los niveles sanguíneos valle de la CsA. Sin embargo, sí existe correlación significativa entre los niveles de creatinina sérica y las dosis de ambas ciclosporinas administradas. Si consideramos que aquellos enfermos que reciben mayor dosis de cualquiera de los dos tipos de ciclosporina, presentan mayores niveles de creatinina sérica, se ha de considerar que a mayor dosis de las ciclosporinas mayor toxicidad de ésta. Lo llamativo es que la correlación sea con la dosis y no con los niveles sanguíneos de CsA. No resulta fácil la interpretación de estos datos. Una de las hipótesis a tener en cuenta es que la medición sanguínea de ciclosporina refleja los niveles sanguíneos globales de esta droga y no los niveles de los metabolitos que son más nefrotóxicos, de lo cual se puede inferir que el control que se realiza de estos pacientes con los niveles sanguíneos de ciclosporina sólo nos da una información parcial del posible efecto tóxico de la ciclosporina (4). Estos nos indica que no sería conveniente tener una dosis en el límite alto terapéutico pues el mejor efecto inmunosupresor se puede ver contrarrestado por un mayor efecto tóxico.

En la segunda parte del estudio, en la que se valora el comportamiento de la ciclosporina A y ciclosporina neoral en los primeros días post-trasplante renal, se observa, contrariamente a lo descrito en la primera parte del estudio, como para alcanzar niveles sanguíneos similares de ciclosporina se necesitan mayores dosis de ciclosporina neoral que de la ciclosporina A clásica. Estos datos podrían interpretarse como que en este momento del post-trasplante inmediato se absorbe con mayor facilidad la ciclosporina A que la neoral. No obstante este dato necesitaría ser reconfirmado.

La existencia de niveles sanguíneos de CsA, en algunos casos, superiores a los considerados como terapéuticos se debe a que el tratamiento se inicia con una dosis estándar de ambas ciclosporinas, en relación con el peso corporal del paciente. Como la absorción de las

ciclosporinas es muy variable de unos pacientes a otros, esto motiva que con la misma dosis unos alcancen niveles de rango normal y otros puedan tenerlo por encima o por debajo de este rango.

La existencia de unos valores de creatinina elevados en ambos grupos se debe a que expresan la media de las creatininas a lo largo del estudio en las que se incluyen las de aquellos enfermos que recuperaron rápidamente la función renal y aquéllos que presentaron insuficiencia renal aguda (IRA) o que tuvieron rechazo agudo.

Se ha observado correlación entre dosis de ciclosporina de ambos tipos y niveles sanguíneos de ciclosporina. Cuando esta correlación se estudia a nivel individual en cada paciente no se observa significación estadística para ninguno de los dos tipos de ciclosporina. Sólo cuando se realiza el estudio en conjunto de todas las muestras de cada una de estas drogas, es cuando aparece una cierta correlación dosis-niveles. El hecho de que no existe esa correlación a nivel individual, sugiere que para estos pacientes no se puede predecir los niveles con las dosis a administrar. Esta variabilidad es debida a la diferente biodisponibilidad interindividual de las ciclosporinas. Estos datos nos confirman la necesidad de hacer una monitorización frecuente de los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta que éstos sean estables que será cuando se puedan espaciar los controles sanguíneos.

En esta parte del estudio se ha observado como, al igual que en la primera parte, existe correlación significativa entre la dosis y niveles de creatinina sérica. Aquí la interpretación puede ser diferente ya que en el postoperatorio inmediato es cuando los niveles de creatinina son más elevados para bajar posterior y paulatinamente a medida que mejora el funcionamiento del riñón trasplantado con la ciclosporina al inicio del tratamiento las dosis son muy elevadas para ir descendiendo a medida que se van consiguiendo niveles sanguíneos terapéuticos y la biodisponibilidad se incrementa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kahan, B. D.: Cyclosporine, a powerful addition to the immunosuppressive armamentarium, *Ain J Kiciney Dis* 1984, 3:444-455.
2. Sketris, I. S., Lawen, J. G., Beaugard-Zoilinger, Belitsky, P., Landsbeng, D., Givner, M. L., Eown, P. Comparison of the pharmacokinetics of cyclosporine Sandimmune with Sandimmune Neoral in stable renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 1994, 26, 2961-2963.
3. Foradiri, A. C., Martínez, Vacarezza, A, Elberg, L, ovelick, A, Pinto, C.. Pharmacokinetics of a new Wilenical turirulation of oral cyclosporine A in stable kidney transplanted patients, *Transplantation Proceedings* 1994, 26.2969-2972.
- 4, Burke, J. F. Jr, Pinscri, J. D., Ramos, E, I, Salomun, D. R et al.. Long-term efficacy and safety of ciclosporine in renal-transplant recipients. *New Engl J Med*, 1994, 331 358-363,
5. Frei, V., et al.: For the international Sandimumm Neoral Study Group. *Transpant Prae* 194, 2928 293 1
- 6 Beveridge, T., Gratwohi, A.I Michot, F: Pinarmacokinetics in man after a single dosis and serun level, after multiple dosing in recipients of allogenie bone marrow gratts. *Therapeutics Res-* 1981, 30:5
- 7 Keown, P A.; Stiller, D. R.: Ulan, R. A Inninunological and pharmacological munitoring in the (linical iise el cyclosporine A. *Lancel*, 1981, 686-690.
8. Kahan, B. D.: Stiller, Neoral Addresses tw limitalions of existing ciclosporine formulations limited and variable drug absorption, In the new microemulsión of ciclosporina. *Wold Medical Press* pág 12 1995 .