

## UTILIZACION Y CONOCIMIENTO DE LA CICLOSPORINA POR EL PERSONAL DE ENFERMERIA

*Roser Cadñanos, María José Ludeña*

Unidad Trasplante Renal. Hospital General Valle Hebrón (Barcelona)

### INTRODUCCION

La ciclosporina A (CyA) es un producto que se obtiene por fermentación de los hongos *Tolypocladium inflatum* Gams y *Cyindrocarpum encidum*, que fue descubierto por Borel (Suiza) e introducida por Calme, en 1979. Su aplicación al trasplante renal se realizó en EE.UU. en el año 1983 después de haber sido aprobada por la Food and Drug Administration.

El descubrimiento de estos hongos llevó a su idea e investigación y posterior aplicación como antibiótico, pero se dieron cuenta que su acción como tal era poca y al seguir los estudios de sus posibles aplicaciones descubrieron que era un potente inmunosupresor, así nació la Ciclosporina.

La ciclosporina es un polipéptido hidrofóbico es decir insoluble en agua pero soluble en lípidos.

Es un polipéptido cíclico compuesto por once aminoácidos y su peso molecular es de 1206.6.

### OBJETIVO

Dar a conocer a enfermería la importancia de una correcta administración de la ciclosporina y poder mantener unos niveles en sangre adecuados.

### RECUERDO INMUNOLOGICO

La respuesta inmune específica es realizada por células que se originan en la médula osea a partir de las células madres; los linfocitos.

La célula madre puede dar lugar a dos tipos de linfocitos, los linfocitos B y los linfocitos T. Aunque las funciones que llevan a cabo son distintas, siempre trabajan en colaboración.

Los linfocitos B son los efectores de la respuesta inmune específica humoral y los linfocitos T llevan a cabo la respuesta inmune específica celular.

Linfocitos B-> Respuesta inmune humoral.

Célula madre de la médula osea. ----- > Colaboración T-B.

Linfocitos T-> Respuesta inmune celular.

### MECANISMO DE ACCION

Su acción parece consistir en un bloqueo de la producción de la linfoquina IL-2 por los linfocitos T mediante la inhibición de su RNA mensajero, en la expresión de receptores de IL-2 en las células T citotóxicas y en la activación selectiva de las células supresoras; de la disponibilidad de IL-2 depende la activación de los linfocitos T citotóxicos, estimulados por los aloantígenos y la proliferación de los linfocitos T auxiliares.

La ciclosporina desregula también la vía de interferon gamma liberado por los linfocitos T activados que es un inductor potente de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clases I y H.

De este modo la ciclosporina no sólo modifica la respuesta del huésped sino también la antigenidad del injerto.

Se absorbe en el intestino delgado y se metaboliza y elimina casi exclusivamente por el hígado.

La vida media del fármaco es de 4 a 6 horas y las concentraciones sanguíneas o séricas vuelven a sus valores basales después de aproximadamente 12 horas.

A diferencia de otros fármacos lipofílicos, la ciclosporina evita inicialmente el sistema portal y el hígado. Es absorbida por los linfáticos intestinales, se dirige directamente hacia el conducto torácico y desde aquí a la circulación sistémica.

Posteriormente se introduce en el árbol biliar y se dirigen al intestino, donde pueden ser reabsorvidos.

En los preparados por vía oral, la absorción hacia el compartimiento sanguíneo dura aproximadamente 1 hora. La bioaccesibilidad es únicamente del 30 % debido a que el fármaco es soluble en grasas y presenta un grado elevado de lipofilia.

En los casos no complicados de trasplante de órganos se consigue una tasa de absorción normal al cabo de dos semanas.

La presencia de alimento influye en la absorción favorable de ciclosporina puesto que puede haber modificaciones en los niveles en sangre si el enfermo no ingiere los suficientes alimentos o su dieta es pobre en alguno de los componentes.

La administración endovenosa de ciclosporina evita las dificultades de la absorción y permite la obtención de una rápida concentración en el compartimiento sanguíneo.

Debido a la unión de la ciclosporina a los catéteres es importante no utilizar la misma vía para la administración del fármaco y la obtención de la muestra. Este procedimiento es usado habitualmente para la analítica en pacientes cateterizados y puede dar resultados erróneos.

Por vía intramuscular es poco fiable la absorción al compartimiento sanguíneo por lo que no se utiliza nunca en clínica.

### MATERIAL Y METODOS

La dosis de ciclosporina viene pautada por orden médica. La administración de ésta se realizará por vía endovenosa o por vía oral, distribuyéndolas en dos dosis con un intervalo de 12 horas (preferentemente por la mañana y por la noche).

La presentación endovenosa es de ampollas de 1 ml con 50 mgr de solución que se presenta estabilizada en aceite de ricino y se dosifica a 1/3 de la dosis que corresponde a la vía oral, administrándola diluida en suero glucosado en envase de cristal y en un tiempo de 4 a 6 horas.

La forma oral contiene 50 mgr/cil de ciclosporina A en una solución base de aceite de oliva y una pipeta dosificadora.

Esta solución se venía administrando indistintamente en los disolventes: leche, leche chocolateada o zumo de cualquier fruta.

Se debe emplear para su preparación un vaso de cristal en el que se diluirá junto con el diluyente, la dosis correspondiente utilizando la pipeta dosificadora. Esta ha de estar bien limpia y no ha de contener ninguna burbuja de aire para que la dosis sea correcta, seguidamente se mezclará bien, removiendo con una cuchara y se suministrará al enfermo inmediatamente después de su preparación. Para que la dosis de ciclosporina sea tomada en su totalidad y no queden restos de la misma adheridos a las paredes de la taza, se utilizará un poco más de diluyente para acabar de recoger los restos que pudiera quedar.

Una vez acabada la operación se limpiará bien la pipeta con un papel fino para que no queden restos y nunca se enjuagará con agua después de su uso.

Desde que en esta U.T.R. se empezó a administrar la ciclosporina, la utilización de los disolventes era escogida sin ningún criterio selectivo, guiados por las recomendaciones del laboratorio Sandoz.

Nos dimos cuenta que con los zumos de fruta la ciclosporina formaba grumos. Decidimos observar con que disolventes aparecían más grumos y descubrimos que estos no aparecían al disolverlos con leche chocolateada o leche sola. No obstante, observamos que en esta última aparecían moléculas de aceite grandes por lo cual llegamos a una primera conclusión: el disolvente más apropiado de los recomendados sería la leche chocolateada.

Seguidamente decidimos comprobar si existía alguna diferencia entre los cacao a disolver y probamos con Cola-Cao y con Nesquik instantáneo. Aunque las diferencias no fueron sustanciales, el cacao instantáneo resultó ser el más satisfactorio. La disolución conseguida era muy homogénea y las gotas de aceite se convertían en pequeñísimas partículas.

Después de estas observaciones nos pusimos en contacto con el laboratorio que hace las determinaciones de ciclosporina en nuestro centro hospitalario, el cual nos sugirió que hicieramos una disolución con todos los disolventes posibles.

Escogimos 10 tipos y los preparamos de la siguiente forma:

Mezclamos 100 cc de disolvente con 1cc de ciclosporina removiendo con una cuchara. La mezcla obtenida fue desechada y el recipiente de ésta fue recogido por el laboratorio. La operación se repitió dos días más obteniendo los siguientes resultados:

	1er día	2do día	3er día	media
Leche descremada + Cola Cao	1,51	0,89	0,95	1,11
Leche descremada + Nesquik	0,01	1,07	0,96	0,68
Leche Descrcemada	1,16	1,08	0,53	0,92
Leche entera	0,77	1,44	0,43	0,88
Leche entera + Cola cao	0,81	1,23	1,63	1,22
Leche entera + Nesquik	0,72	2,07	0,73	1,17
Zumo de Naranja Natural	2,76	1,16	1,07	1,66
Zumo de Naranja envasado	5,04	3,55	2,68	3,75
Zumo de Piña Envasado	6,21	3,80	0,84	3,61
Zumo de melocotón envasado	0,41	9,29	7,03	8,24

La técnica empleada fue la misma que para la determinación de ciclosporina en sangre, RIA (radioinmunoensayo).

El método seguido fue diluir los restos de cada taza con alcohol centrífugado y a lo sobrenadante se le aplicó el RIA con lodo

## RESULTADOS

En nuestra unidad después de la comprobación por parte del laboratorio, escogimos la leche con Nesquick y la leche con Coia-Cao, los dos disolventes con los que menor cantidad quedaba en la taza. Empleamos la leche entera en lugar de la descremada porque al ser la primera más grasa, favorece la mejor absorción de la ciclosporina.

Aplicamos al método a 10 trasplantados de diferentes edades. Todos ellos tomando como medicación base ciclosporina y cortisona.

Para la valoración de los niveles de ciclosporina escogimos enfermos que no tomaran ningún medicamento que interfiriera aumentando o disminuyendo los niveles de ciclosporina en sangre.

Se dio a todos durante tres días consecutivos ciclosporina más leche con Nesquick y otros tres días ciclosporina más leche con Cola-Cao obteniendo los siguientes resultados:

<b>A</b>	<b>30 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>280 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>260 ng/ml</b>
<b>B</b>	<b>22 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>132 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>119 ng/ml</b>
<b>C</b>	<b>24 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>407 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>435 ng/ml</b>
<b>D</b>	<b>39 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>349 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>367 ng/ml</b>
<b>E</b>	<b>59 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>152 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>101 ng/ml</b>
<b>F</b>	<b>73 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>398 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>421 ng/ml</b>

Aunque los valores considerados como normales de la ciclosporina en sangre, están aproximadamente entre 150 y 400 ng/ml, tendremos en cuenta que cada paciente tiene una respuesta individual al tratamiento y lo que realmente se valora es que los niveles no aumentan o disminuyan bruscamente.

Los referidos a continuación los hemos incluidos en este grupo a pesar de que su tratamiento sea distinto (fueron tratados con OKT~ por lo cual la dosis de ciclosporina era mucho más baja).

Corresponden a un estudio multicéntrico.

<b>G</b>	<b>63 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>42 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>92 ng/ml</b>
<b>H</b>	<b>62 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>145 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>211 ng/ml</b>
<b>I</b>	<b>41 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>232 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>255 ng/ml</b>
<b>J</b>	<b>49 años</b>	<b>Nesquick</b>	<b>59 ng/ml</b>
		<b>Cola-Cao</b>	<b>77 ng/ml</b>

## CONCLUSIONES

- La ciclosporina favorece una mayor supervivencia del injerto en los enfermos trasplantados y el beneficio a los enfermos de alto riesgo (mayores de 50 años, diabéticos insulino-dependientes, hipersensibilizados y retransplantados).

- La disolución de este fármaco en un disolvente adecuado es de vital importancia para mantener unos correctos niveles en sangre.

- El disolvente más apropiado para la obtención de una mayor absorción y metabolización es la leche chocolateada, a ser posible con un cacao instantáneo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Nefrología (Publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología). Vol. Vffl. Suplemento 1. 1988, 2) Br. J. Clin. Pharmac (1986), 21, 331-333. The effect of vehicle on the oral absorption of cyclosporin. A. Johnson, J. T. Marsden, K. K. Hla, J. A. Henry, Grup's Hospital, London and clinical Pharmacology, St. Bartholomew's Hospital London. 3) Symposium ciclosporina en trasplante renal. Estambul 1989. Publicado por Sandoz. 4) Sandimmun (ciclosporin). Practical Guide. Sandoz 1989.
- 5) SandimmunProduct Information. Sandoz Basel/Switzerland.
- 6) Trasplante de órganos y tejidos. Primer Congreso de la Sociedad Catalana de trasplantes. 1987. A. Caraips, J. M. Griñó, A. Brulles, C. Margarit, J. Martorell, L. Fernández Cruz, J. M. Gil-Vernet. Ediciones Doyma.
- 7) ACTUA (Sandoz) 9-Management of ciclosporin in renal transpiantation. Ed. Landert C. Paul. 1985.
- 8) Introducción al Trasplante Renal. Miguel González-Molina Alcaide. Jefe de sección de Nefrología. Hospital Regional de Málaga. Ed. Sandoz.
- 9) Ciclosporina una espada de doble filo. Paul A. Keown y Calvin R. Stiller. University Hospital London (Ed. Español) vol. 3. Enero 1988.
- 10) Optimal Use of sandimmun in Organ Transplantation. Ed. Walter Land. Springer-Verlag. 1987.



