

Bioquimia

Volumen 28
Volume

Número 1
Number

Marzo 2003
March

Artículo:

Monitoreo de la ciclosporina A en el
trasplante renal: Su impacto sobre el
efecto nefrotóxico

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Bioquímica Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.Medigraphic.com

Monitoreo de la ciclosporina A en el trasplante renal: Su impacto sobre el efecto nefrotóxico

Lizette Bonet-Roselló^{1*}, Esther González-Porto¹, Jorge Suardíaz-Pereras²,
Jorge Meleán-Consuegra², Yolanda Trujillo-Alvarez¹

¹ Instituto de Nefrología, Ciudad de La Habana, Cuba. ² Hospital Hermanos Ameijeiras, Ciudad de La Habana, Cuba.
*Sobretiros: Santa Catalina 661 apto 9. Entre Goss y La Sola. Vibora. Ciudad de La Habana, Cuba. e-mail: legra@portales.colombus.cu
Recibido: 29/07/2002 Aceptado: 22/09/02

Resumen

En 109 pacientes con trasplante renal, el monitoreo de la concentración de Ciclosporina A en muestras de sangre total obtenidas antes de administrar la primera dosis del día empleando la Cromatografía Líquida de Alta Resolución con extracción en fase sólida, se acompañó de la determinación de las concentraciones de creatinina y urea séricas, y el índice creatinina urinaria/ sérica por un método automatizado. Los pacientes con concentración de Ciclosporina A superior a 250 ng/mL mostraron síntomas de nefrotoxicidad. En este grupo se obtuvo una correlación positiva significativa entre las concentraciones de Ciclosporina A y la creatinina sérica, y una correlación negativa significativa entre las concentraciones de Ciclosporina A y el índice creatinina urinaria/ sérica. Lo anterior, junto con la existencia de concentraciones de Ciclosporina A fuera del rango terapéutico en un 36.7% de los pacientes estudiados, ratifican la importancia del monitoreo sistemático de este fármaco en los pacientes a los que se le administra.

Palabras claves: Ciclosporina A, creatinina, urea, trasplante renal.

Abstract

In 109 patients with renal transplant, the cyclosporine A levels in whole blood were determined prior to the administration of the first dose of the day using the high performance liquid chromatography with extraction in solid phase, as well as the serum creatinine and urea concentrations and the index urine/ serum creatinine by autoanalyzer methodology. The patients with cyclosporine A levels higher than 250 ng/mL had nephrotoxicity symptoms. In this group, we found a significant positive correlation between cyclosporine A and serum creatinine levels, and a significant negative correlation between cyclosporine A levels and the index urine/ serum creatinine. The previous, in addition to cyclosporine A levels out of therapeutic range in the 36.7% of the studied patients, showed the importance of the periodical monitoring of cyclosporine A levels in patients who are receiving it.

Key words: Cyclosporine A, creatinine, urea, renal transplant.

Introducción

La Ciclosporina A (CyA), fármaco portador de una potente y específica actividad inmunosupresora, se ha utilizado con gran éxito en los campos de la trasplantología^{1,2,3} y autoinmunidad.^{4,5}

Se ha señalado como el principal mecanismo de acción de la misma, la inhibición de la transcripción de citocinas como la interleuquina 2 (IL-2). La CyA penetra en el interior de la célula y se une a una proteína citoplasmática llamada ciclofilina; este complejo inhibe a la calcineurina, enzima cuya misión es defosforilar a factores nucleares de células T activadas (NF-AT) y con ello posibilitar su translocación al núcleo para iniciar la transcripción de citocinas.⁶

La determinación de la concentración de CyA en sangre resulta imprescindible para optimizar la terapia de los pacientes a los que

se les administra dicho fármaco, debido a su estrecho rango terapéutico con serios efectos colaterales y a los múltiples factores que inciden en su farmacocinética.⁷

Entre las reacciones adversas de este fármaco se destaca la nefrotoxicidad, caracterizada entre otros, por un descenso funcional del filtrado glomerular y flujo plasmático renal, fibrosis intersticial crónica, enfermedad vascular aguda y alteraciones hidroelectrolíticas.⁸

Esta investigación fue realizada con el objetivo de evaluar los resultados del monitoreo de la CyA en una muestra de pacientes con trasplante renal, así como analizar algunos de los factores a considerar en el uso de este fármaco, haciendo énfasis en el efecto nefrotóxico de sus niveles elevados en sangre.

Materiales y métodos

Se estudiaron 109 pacientes con trasplante renal, 70 hombres y 39 mujeres, con una edad promedio de 45 ± 10 años, y sin causas de alteración renal adicionales a las relacionadas con el fármaco que se evalúa. Los pacientes estaban sometidos a una triple terapia inmunosupresora con prednisona ($1 \text{ mg/Kg/día} - 0.25 \text{ mg/Kg/día}$), azatioprina ($2 \text{ mg/Kg/día} - 1 \text{ mg/Kg/día}$) y CyA ($8 \text{ mg/Kg/día} - 3 \text{ mg/Kg/día}$).

Con el objetivo de evaluar la influencia de la concentración de la CyA sobre el funcionamiento renal, los pacientes fueron agrupados como se indica: (A: pacientes con concentración de CyA inferior a 100 ng/mL ; B: pacientes con concentración de CyA entre $100\text{-}250 \text{ ng/mL}$; C: pacientes con concentración de CyA superior a 250 ng/mL).

Métodos analíticos y toma de muestras

En los 109 pacientes se determinaron las concentraciones de CyA en sangre total, creatinina sérica (CrS), urea sérica (UrS) e índice creatinina urinaria/ sérica (CrO/CrS) (este último como indicador de depuración de creatinina, considerando que no existían diferencias significativas en la diuresis y superficie corporal de los grupos comparados). Para la determinación de CyA se utilizó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con extracción en fase sólida.⁹ La CrS, CrO y UrS se determinaron mediante un autoanalizador automático LISA 500 con un kit de reactivos de la Centis-Diagnóstico (Ave. Monumental, Km $3\frac{1}{2}$, C. Habana, Cuba): el ensayo colorimétrico-cinético, con la reacción de Jaffe como base, se utilizó para la determinación de creatinina, y la prueba cinética ureasa-glutamato deshidrogenasa para la urea. Los valores normales de creatinina y urea en suero son de $61.8\text{-}132.6 \text{ }\mu\text{mol/L}$ y $2.49\text{-}7.49 \text{ mmol/L}$, respectivamente. Las muestras de sangre utilizadas fueron obtenidas antes de administrar la primera dosis de CyA del día, equivalente a 12 horas después de administrar la última dosis del fármaco. La extracción de sangre fue en ayunas y la orina utilizada fue de 24 horas.

Análisis estadístico

El grado de significación de las diferencias de CrS, UrS e índice CrO/CrS entre los grupos con diferentes concentraciones de CyA fue determinado mediante el test estadístico Kruskal-Wallis. El coeficiente de correlación de la CyA con las otras variables medidas se determinó mediante la correlación de Spearman y calculado su nivel de significación con el test de Student. Se utilizó el paquete estadístico CSS-Statistical.

Resultados

La estadística descriptiva de las concentraciones de CyA en sangre total de los 109 pacientes estudiados mostró que un 36.7% de los

misimos, se encontraba fuera del rango terapéutico del fármaco (cuadro 1). Según la experiencia cubana y lo señalado en la literatura el rango terapéutico de la CyA para el trasplante renal es de $100\text{-}250 \text{ ng/mL}$, concentraciones inferiores a las del mismo pueden resultar ineficaces en la prevención del rechazo al órgano trasplantado, y concentraciones superiores son causantes de nefrotoxicidad.^{3,10}

Cuadro 1. Comportamiento de la concentración de Ciclosporina A (CyA) en los 109 pacientes con trasplante renal.

Concentración de CyA (ng/mL)	
Media $\pm$ Desv. Estándar (ng/mL)	202.1 $\pm$ 82.3
Valor mínimo (ng/mL)	69.8
Valor máximo (ng/mL)	645.3
Pacientes (n=109)	
% menor de 100 ng/mL	16.5
% entre $100\text{-}250 \text{ ng/mL}$	63.3
% mayor de 250 ng/mL	20.2

Cuadro 2. Analitos indicadores del funcionamiento renal en dependencia de la concentración de Ciclosporina A en sangre total.

	< 100 ng/mL (n=18)	$100\text{-}250 \text{ ng/mL}$ (n=69)	> 250 ng/mL (n=22)
	X $\pm$ DS		
CrS ($\mu\text{mol/L}$)	265.2 $\pm$ 168.0	185.6 $\pm$ 123.8	282.9 $\pm$ 168.2
CrO/CrS	25.8 $\pm$ 13.2	29.7 $\pm$ 17.8	20.1 $\pm$ 15.1
UrS (mmol/L)	18.3 $\pm$ 10.5	14.3 $\pm$ 9.8	21.7 $\pm$ 16.4

Cuando se procedió a la comparación de las variables indicadoras de la función renal en los tres grupos definidos (cuadro 2), se obtuvo que los pacientes con concentración de CyA inferior a 100 ng/mL y superior a 250 ng/mL presentaban una tendencia a concentraciones superiores de la CrS y UrS, así como a la disminución del índice CrO/CrS, siendo más evidentes estas tendencias en el grupo C, donde los síntomas de nefrotoxicidad se hicieron evidentes en aumentos del 52.4% y 51.7% de la CrS y UrS, respectivamente, y en una disminución del 32.3% del índice CrO/CrS con respecto al grupo que presentaba los valores de CyA comprendidos en el rango terapéutico.

Cuadro 3. Correlación de la concentración de Ciclosporina A en sangre total con los analitos indicadores del funcionamiento renal.

	CrS ($\mu\text{mol/L}$)	CrO/CrS	UrS (mmol/L)
CyA < 100 ng/mL	-0.042	0.071	-0.156
100 $\leq$ CyA $\leq$ 250	-0.052	0.003	-0.045
CyA > 250 ng/mL	0.861*	-0.884*	0.069

* $p < 0.05$ (Test de Student)

En la cuadro 3 se estudió la correlación de la concentración de CyA en sangre con la CrS, índice CrO/CrS y UrS en los tres grupos estudiados. En el análisis individual de cada grupo se obtuvo una correlación positiva significativa ($p < 0.05$) entre la CyA y la CrS, y una correlación negativa significativa ($p < 0.05$) entre la CyA y el índice CrO/CrS para el grupo con concentración de CyA superior a 250 ng/mL.

Discusión

En el estudio a pesar de que el rango de dosis administradas de CyA debería brindar valores en sangre comprendidos en el rango terapéutico, existe un número no despreciable de pacientes que se alejan del mismo (cuadro 1). Se plantea que aún cuando la dosis de CyA está ajustada por el peso del paciente, las concentraciones que se alcanzan en sangre son impredecibles y muy variables como consecuencia de los diversos factores que inciden sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de este fármaco.⁷

La concentración de CyA inferior a 100 ng/mL puede resultar ineficaz en la prevención del rechazo al nuevo órgano, pero la utilización de protocolos de inmunosupresión combinada contribuye a mantener un régimen de inmunosupresión con cierta potencialidad.¹¹ En el grupo A debido a la terapia simultánea con azatioprina y prednisona no hay una pérdida significativa de la función renal como se muestra en el cuadro 2. Los síntomas de nefrotoxicidad obtenidos con concentraciones superiores a 250 ng/mL de CyA son similares a los obtenidos en otras investigaciones del área de la trasplantología^{12,13} y de la autoinmunidad.^{4,5,14}

Entre los hechos que pudieran explicar la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados, se encuentra la desigualdad del número de pacientes de los mismos (A: 16.5%; B: 63.3% y C: 20.2%). Además, el funcionamiento renal post-trasplante difiere de individuo a individuo, y a pesar de que se trató que este aspecto fuera uniforme, puede tener cierta influencia.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que pacientes que han presentado valores de CyA elevados en sangre pueden progresar a una fibrosis intersticial con daño irreparable del riñón; en estos pacientes se obtienen concentraciones aumentadas de los analitos que indican alteraciones a nivel renal, independientemente de la concentración de CyA en el momento de este estudio.^{12,15}

Es de gran importancia en esta discusión recordar el potencial inmunosupresor y nefrotóxico que se le ha adjudicado a algunos de los metabolitos de la CyA.^{16,17} La concentración de CyA en sangre puede estar dentro del rango terapéutico y sin embargo, pudiese existir un aumento de la concentración de metabolitos con actividad nefrotóxica que indujeran una disfunción renal.

Cobra importancia el hecho de que a pesar de que la concentración basal de CyA en sangre (C_0) se ha utilizado ampliamente para el monitoreo de este fármaco, se ha encontrado un número significativo de pacientes que experimentan rechazo agudo o nefrotoxicidad aguda a la CyA a pesar de hallarse dentro del rango terapéutico^{18,19}; de ahí que se haya dirigido la atención a la búsqueda de parámetros farmacocinéticos de la CyA como mejores indicadores de su nefrotoxicidad y otros efectos colaterales.^{6,20,21}

Los resultados obtenidos de la correlación de Spearman (cuadro 3) muestran el potencial nefrotóxico de la CyA con concentraciones superiores a 250 ng/mL.

Podemos concluir planteando que la amplia variabilidad de la concentración de CyA en sangre y su nefrotoxicidad con concentraciones sanguíneas superiores a 250 ng/mL corroboran la importancia del monitoreo de la CyA. Sin embargo, las concentraciones en el rango terapéutico pudieran no excluir su nefrotoxicidad y, por tanto, las concentraciones de sus metabolitos y la determinación de parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva y la concentración máxima, podrían constituir otros elementos a considerar; se sugiere que estudios posteriores se encaminen en esta dirección.

Referencias

1. De Carlis L, Belli LS, Rondinara GF, Alberti A, Sansalone CV, Colella G, et al. Early Steroid Withdrawal in Liver Transplant Patients: Final Report of a Prospective Randomized Trial. *Transplant Proc* 1997; 29: 539-42.
2. Hausen B, Boeke K, Berry GJ, Segarra I, Benet L, Christian U, et al. Coadministration of neoral and the novel rapamycin analog, SDZ RAD, to rat lung allograft recipients. *Transplant* 1999; 67 (7): 956-62.
3. Ligtenberg G, Hené R, Blankestijn P, Koomans A. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: Cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 368-73.
4. Deray G, Benhmida M, Le-Hoang P, Maksud P, Aupetit B, Baumelou A, et al. Renal function and blood pressure in patients receiving long-term, low dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis. *Ann Intern Med* 1992; 117 (7): 578-83.

5. Young EW, Ellis ON, Messana JM, Johnson KJ, Leichtman AB, Mihatsch MJ, et al. A prospective study of renal structure and function in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Kidney Int* 1994; 46 (4): 1216-22.
6. David-Neto E, Carvalhinho FB, Furusawa EA, Schwartzman BS, Cavalcante JS, Yagyu EM, et al. Impact of Cyclosporin A pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 343-49.
7. Quesniaux V. Pharmacology of Cyclosporine (Sandimmune). III Immunochemistry and Monitoring. *Pharmacolog Reviews* 1989; 41 (3): 249-58.
8. McKay, Milford y Sayech. Clinical aspects of renal transplantation. In *The Kidney*. Fifth Edition. Edited by Barry M. Brenner. SAUNDER, EUA, 1996: 2625.
9. González E, Bonet L, Suardíaz J, Meleán J, Valdés R. Determinación de la Ciclosporina A en sangre total mediante la Cromatografía Líquida de Alta Resolución con extracción en fase sólida. *Bioquímica* 1997; 22 (2): 689-92.
10. Goodman LS, Goodman Gilman A, Rall TW. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8va ed. México, Buenos Aires: Médica Panamericana; 1993: 1226.
11. Isoniemi H, Krogerus L, Von Willebrand E, Taskinen E, Gronhagen-Riska C, Ahonen J, et al. Renal allograft immunosuppression. Triple drug therapy versus immunosuppressive double drug combinations: histopathological finding in renal allograft. *Transplant Int* 1991; 4: 151-6.
12. Venkateswara K, Crosson JT, Kjellstrand CM. Chronic Irreversible Nephrotoxicity from Cyclosporin A. *Nephron* 1985; 41: 75-7.
13. Thiel G, Bock A, Spondlin M, Brunner FP, Mihatsch M, Rufli T, et al. Long term benefits and risks of cyclosporine A (Sandimmun)-an analysis at 10 years. *Transplant Proc* 1994; 26(5): 2493-8.
14. Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K, Olsen S. Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. Studies on pretreatment and post-treatment. *Kidney biopsy specimens. J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 415-9.
15. Zaltzman JS, Pei Y, Maurer J, Patterson A, Cattran DC. Cyclosporine nephrotoxicity in lung transplant recipients. *Transplant* 1992; 54(5): 875-8.
16. Ryffel B, Hiestand P, Foxwell B, Donatsch P, Boelsterli HJ, Maurer G, et al. Nephrotoxic and immunosuppressive potentials of cyclosporine metabolites in rats. *Transplant Proc* 1986; 18(5): 41-5.
17. Moyer TP, Lawson GM. Therapeutic Drug Monitoring. In *Clinical Laboratory Medicine*. Edited by Kenneth D. McClatchey. Williams and Wilkins, USA, 1994: 417.
18. Nankivell BJ, Hibbins M, Chapman JR. Diagnostic utility of whole blood cyclosporine measurements in renal transplantation using triple therapy. *Transplant* 1994; 58: 989-96.
19. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 642-54.
20. Lindholm A, Kahan BD. Influence of Cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 205-18.
21. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, et al. Approaching the therapeutic window for Cyclosporine in Kidney Transplantation: A prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 828-33.

