

# Revista Médica del IMSS

Volumen  
Volume **42**

Número  
Number **6**

Noviembre-Diciembre  
Noviembre-Diciembre **2004**

*Artículo:*

Cambio de ciclosporina de patente a formulación genérica, en pacientes con trasplante renal

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

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*



**medigraphic.com**

# Cambio de ciclosporina de patente a formulación genérica, en pacientes con trasplante renal

Federico Juárez,<sup>1</sup>  
Laura Cano,<sup>2</sup>  
Rocío Camacho,<sup>2</sup>  
Bárbara Adame,<sup>3</sup>  
María Solís,<sup>3</sup>  
Martha Maciel,<sup>4</sup>  
Silvia Borjón,<sup>5</sup>  
Yolanda Barrios,<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Jefe del Departamento de Trasplantes

<sup>2</sup>Médico trasplantólogo

<sup>3</sup>Médico interno de pregrado, Hospital Universitario General de Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila

<sup>4</sup>Trabajo Social

<sup>5</sup>Licenciada en Psicología  
<sup>6</sup>Cirujano trasplantólogo

## RESUMEN

Introducción: se diseñó este estudio para evaluar los resultados clínicos de Zaven ME en pacientes con trasplante renal estable.

Objetivo: evaluar la seguridad y eficacia de la ciclosporina en microemulsión Zaven ME, en pacientes con trasplante renal estable tratados inicialmente con Neoral.

Material y métodos: 53 pacientes con edades entre cinco y 70 años, trasplante renal estable, terapia con Neoral mayor de seis meses y que firmaron consentimiento informado. Vigilancia de seis meses a partir de su inclusión. Se cambió el Neoral sustituyendo la dosis 25 % cada semana con Zaven ME; al mes se tenía 100 % de Zaven ME. Resultados: 25 pacientes pertenecían al sexo masculino y 28 al femenino; edad promedio  $45 \pm 14$  años; 12 recibieron órgano de donador fallecido, 37 de donador vivo relacionado y cuatro de donador vivo no relacionado; para 51 era el primer trasplante, para uno el segundo y para otro el tercero. El tiempo posttrasplante fue de seis a 138 meses, con promedio de  $39 \pm 27$ . Tenían diabetes mellitus 14 pacientes. El peso, tensión arterial, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja y alta densidad y las enzimas hepáticas no presentaron cambios entre las dos formulaciones. La mediana del nivel basal sérico de Neoral fue de 153 versus 129.5 de Zaven ME a los seis meses, sin tener significancia estadística. La media del nivel sérico a las dos horas (C<sub>2</sub>) de Neoral fue de 694.7 versus 658.4 de Zaven ME, sin diferencias estadísticas. La media del nivel de creatinina fue de 1.315 para Neoral y de 1.38 para Zaven ME. No hubo crisis de rechazo agudo aunque sí dos defunciones: una por pancreatitis aguda idiopática y una por miocardiopatía preexistente. Ninguna atribuible al medicamento.

Conclusiones: no existieron diferencias significativas entre las variables estudiadas en ambas microemulsiones.

## SUMMARY

Introduction: the study was designed to evaluate the clinical results of Zaven ME in stable renal transplantation.

Objective: to evaluate safety and efficacy of cyclosporine in microemulsion Zaven ME in kidney transplant patients receiving schemes with Neoral. Methods: fifty-three patients fulfilled the inclusion criteria as follows: males or females between 5 and 70 years of age; patients receiving Neoral for at least 6 months, and those who provided signed informed consent. A follow-up of 6 months marked the end of the study. Neoral was changed with a 25 % dose reduction per week and combined Zaven ME with the corresponding dose; 100 % Neoral was given at basal time and 100 % Zaven ME during the first month of the study.

Results: There were no differences between gender, 25 males and 28 females,  $45 \pm 14$  years of age in both groups; 12 had cadaver donors, 37 living related donors and 4 living non-related donors. Fifty-one patients had their first transplant, 1 with a second transplant and the last with a third kidney transplant. The post-transplant period was between 6 and 138 months with a median of  $39 \pm 27$  months. Diabetes mellitus was indicated in 14 cases. Weight, arterial blood pressure, hemoglobin, hematocrit, leucocytes, platelets, cholesterol, triglycerides, low- and high-density lipoproteins and hepatic enzymes were similar. The median values for cyclosporine at baseline levels (C<sub>0</sub>) of Neoral and Zaven ME were 153 and 129.5, respectively, at the sixth month, with no statistical significance. The average values for cyclosporine 2 hr levels (C<sub>2</sub>) of Neoral and Zaven ME were 694.7 and 658.4, respectively, with no differences. The average of serum creatinine was 1.315 for Neoral and 1.38 for Zaven ME. No acute rejection was observed and two deaths occurred: one with acute idiopathic pancreatitis and the other with cardiomyopathy. In both cases medication was not the cause of death. Conclusions: the study variables were not different between the cyclosporine formulations.

Autores 1, 2, 4, 5 y 6, Departamento de Trasplantes,

Hospital de Especialidades 71,

Centro Médico Nacional

Torreón,

Instituto Mexicano

del Seguro Social

Comunicación con:  
Federico Juárez.  
Tel. y fax: (52 871) 732 2529.

Dirección electrónica:  
fjuarez52@aol.com

## Palabras clave

- ✓ trasplante renal
- ✓ ciclosporina
- ✓ ciclosporina genérica
- ✓ trasplante de órganos

## Key words

- ✓ kidney transplantation
- ✓ cyclosporine
- ✓ generic cyclosporine
- ✓ organ transplantation

## Introducción

La terapia inmunosupresora con ciclosporina *A* ha mejorado significativamente la sobrevida a largo plazo de los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos.<sup>1</sup> Los esquemas actuales de inmunosupresión en los que se asocian varios medicamentos como ciclosporina, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, sirolimus y terapia anti-CD25, han mejorado estos resultados, sin embargo, no han podido eliminar el rechazo, el cual continúa ocurriendo entre 20 y 50 % de los receptores renales de donadores vivos o muertos.<sup>2</sup>

La invención de la ciclosporina en 1976 y su utilización clínica en los ochenta dio un giro importante a la sobrevida del paciente y del injerto. A partir del descubrimiento de los cambios en la estructura de la molécula de la ciclosporina se introdujeron al mercado nuevas formulaciones de este medicamento.<sup>3</sup> La solución clásica presentaba variaciones importantes no sólo entre los pacientes, sino también intrapaciente; la nueva formulación en microemulsión (1993) mostró menos variaciones por lo que aumentaba la biodisponibilidad.<sup>3</sup> El término de las patentes, aunado a los buenos resultados clínicos a largo plazo con la ciclosporina, motivó la producción de moléculas modificadas y en microemulsión derivadas de la molécula innovadora<sup>4</sup> y se pudo desarrollar el mismo producto a un costo más bajo que el original.<sup>5</sup>

Uno de los problemas con las diferentes formulaciones es determinar si los productos son bioequivalentes. De acuerdo con las guías del Comité de la Propiedad de Productos Medicinales, dos productos son considerados bioequivalentes si después de la administración de una dosis molar igual, su biodisponibilidad es semejante a tal grado que su eficacia y seguridad sean esencialmente las mismas.<sup>6</sup> La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos define biodisponibilidad como la ausencia de una diferencia significativa en el grado y extensión de la disponibilidad del ingrediente activo en el sitio de acción del fármaco.<sup>7</sup> La ciclosporina es un medicamento de ventana terapéutica estrecha, por lo que las formulaciones genéricas deben ser de alta calidad y probar su farmacoequivalencia para que los resultados sean similares.<sup>4</sup>

Si bien las diferentes formulaciones genéricas han demostrado bioequivalencia y biodisponibilidad similares con la molécula original, entre algunos

grupos de trasplante persiste la duda si hay o no diferencia en los resultados clínicos. Son todavía discutibles las evaluaciones de los resultados clínicos reportados entre las diferentes formulaciones genéricas de ciclosporina y la molécula original, donde se demuestra una incidencia semejante de rechazo del órgano, toxicidad y sobrevida del injerto y del paciente.<sup>4</sup>

La monitorización sérica de la ciclosporina es otro tema de discusión. Actualmente se ha cambiado la monitorización del nivel basal antes de la administración de la dosis matutina (C0), al control dos horas posterior a la administración de la dosis matutina (C2), con base en los estudios de concentración máxima y el área bajo la curva;<sup>8</sup> los estudios clínicos con genéricos todavía no han demostrado su uso. En México no existen datos publicados que comparen las diferentes formulaciones genéricas de ciclosporina con la molécula original, aun cuando hay registradas varias genéricas en el Sector Salud.

En 2002 una de estas formulaciones genéricas en microemulsión (Zaven ME) fue aceptada para su utilización en el Sector Salud.<sup>9</sup> Por lo anterior, se diseñó este estudio para evaluar la seguridad y eficacia del cambio de ciclosporina en microemulsión Neoral a Zaven ME, en pacientes mexicanos estables con trasplante renal, así como conocer cuáles serían estos resultados y si inciden en la evolución del injerto y del paciente. La utilización del Zaven ME disminuiría los costos del medicamento en 40 a 50 % del producto original (Neoral).

La dosis de ciclosporina *A* utilizada en este estudio se basó en la seguridad, tolerancia y resultados farmacocinéticos asentados en los diferentes estudios publicados sobre el medicamento innovador y la ciclosporina genérica.<sup>3,4,8</sup>

## Material y métodos

Se diseñó un estudio prospectivo, etiqueta abierta, con duración de seis meses. Las evaluaciones de línea basal fueron realizadas en un plazo de 24 horas previo al cambio. Se incluyeron 53 pacientes, quienes recibieron su primera dosis de Zaven ME en un plazo de 12 horas posteriores a su inclusión. Se les instruyó sobre la manera como debían tomar el nuevo medicamento: dos veces al día, cada 12 horas, de igual forma que el

Neoral, de acuerdo con el esquema programado. La dosis diaria inicial dependió de la dosis que estuvieran ingiriendo de Neoral, con el cambio en una relación de 1:1 de acuerdo con el esquema que se muestra más adelante.

- Síntomas de enfermedad somática o mental significativa.
- Antecedentes de abuso de drogas o alcohol en un plazo de un año previo.
- Incapacidad para cooperar o comunicarse con el investigador.
- Mujeres que estuvieran amamantando.

**Federico Juárez et al.  
Cambio de Neoral  
a Zaven ME en pacientes  
trasplantados**

### Criterios de inclusión

- Edad entre 5 y 70 años.
- Receptores de trasplante renal de donantes vivos relacionados, no relacionados o muertos.
- Terapia inmunosupresora de mantenimiento con Neoral por más de seis meses.
- Consentimiento informado para participar en el estudio.

### Criterios de exclusión

- Cualquier condición médica o quirúrgica distinta al trasplante que pudiera alterar significativamente la absorción, distribución, metabolismo o excreción del medicamento en estudio o de los inmunosupresores. Sin embargo, la diabetes no fue motivo de exclusión.
- Infección sistémica severa.
- Evidencia de enfermedad severa del hígado (incluyendo perfil anormal de hígado: aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina o bilirrubina total  $\geq 3$  veces).
- Seropositividad a virus de inmunodeficiencia humana.
- Uso de cualquier medicamento en investigación, cuatro semanas previas a la línea basal; o de cualquier medicamento inmunosupresor en investigación, tres meses previos a la línea basal.
- Cualquier alergia severa, ya sea aguda o crónica, que requiriera tratamiento en un plazo de cuatro semanas antes de la línea basal, o hipersensibilidad a los medicamentos inmunosupresores utilizados en el estudio.
- Cualquier malignidad presente o pasada.
- Antecedentes de coagulopatía o condición médica que necesitara anticoagulación a largo plazo posterior al trasplante.
- Hallazgos anormales, físicos o de laboratorio, de importancia clínica en un plazo de dos semanas previas a la inclusión, que pudieran interferir con los objetivos del estudio.

Se diseñó el estudio de tal manera que al reunir los criterios de inclusión se tomarían mediciones basales a los pacientes tratados con Neoral en los momentos C0 y C2, y después se proporcionaría 75 % de la dosis de Neoral + 25 % de Zaven ME. A los siete días se determinarían de nuevo mediciones en C0 y C2 y si no hubiera variación > 10 % de los niveles basales, se continuaría con 50 % de Neoral + 50 % de Zaven ME. A los siete días siguientes se administraría 25 % de Neoral + 75 % de Zaven ME, así hasta sustituir totalmente el Neoral. De nuevo se determinaría niveles en C0 y C2 y de no existir ninguna variación > 10 % se continuaría con este esquema y con su dosificación futura, de acuerdo con el nivel sérico.

Los rangos terapéuticos objetivo de ciclosporina en sangre (se utilizó el radioinmunoanálisis, método específico para el compuesto padre) fueron:

En el momento C0:

	Niveles de ciclosporina A
Días 2 a 14	250 a 350 ng/mL
Semanas 3 y 4	200 a 300 ng/mL
Meses 2 a 6	100 a 250 ng/mL

Los niveles de ciclosporina A se midieron a partir de todas las muestras sanguíneas tomadas aproximadamente 12 horas después de la dosis previa e inmediatamente antes de la dosis siguiente.

En el momento C2:

	Niveles de ciclosporina A
Días 2 a 7	1200 a 1600 ng/mL
Semanas 3 y 4	1200 a 1600 ng/mL
Meses 2 a 6	400 a 800 ng/mL

Las determinaciones se efectuaron 2 horas  $\pm$  10 minutos de la dosis matutina de ciclosporina para evitar errores.

Las desviaciones fuera de estos límites deben ocurrir únicamente bajo las siguientes circunstancias: durante períodos de tratamiento con anticuerpos

mono o policonales, cuando se suministran como terapia para episodios de rechazo con resistencia a esteroides o rechazo vascular, y en caso de sospecha o evidencia de disfunción renal relacionada con ciclosporina A y manejo de disfunción renal inducida por el medicamento.

El micofenolato de mofetilo se administró a una dosis de dos gramos por día, vía oral, y las variaciones en la dosis dependieron de los efectos tóxicos gastrointestinales o de la supresión medular.

La azatioprina y la prednisona se administraron conforme las dosis ya prescritas al paciente al momento de su inclusión al estudio.

Durante el periodo de seguimiento los pacientes fueron revisados en línea basal, en los días 7, 14 y 28 y cada meses hasta llegar al sexto.

Se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de trasplante renal, mediciones basales de tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, creatinina sérica, urea, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, colesterol, triglicéridos, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de baja densidad, proteínas en orina, niveles de ciclosporina basales en los momentos C0 y C2, episodios de rechazo, tipo de rechazo, sobrevida del injerto y del paciente durante el periodo de estu-

dio. Además, se registraron los eventos adversos, infecciones y neoplasias de novo que se presentaron durante el estudio.

El análisis estadístico se efectuó utilizando medias, desviaciones estándar, rangos, de cada uno de las variables numéricas y las comparaciones entre los grupos con estadística no paramétrica.

## Resultados

Se incluyeron 53 pacientes. La distribución por sexo fue 25 hombres (47 %) y 28 mujeres (53 %). La media de la edad fue de  $45.6 \pm 14.2$  años. El origen de los riñones trasplantados fue: 12 de donador muerto, 37 de donador vivo relacionado y cuatro de donador vivo no relacionado. En 51 pacientes constituyó su primer trasplante, en uno el segundo y en otro el tercero; 33 pacientes tenían hipertensión arterial, 14 diabetes mellitus, dos hipotiroidismo primario, uno riñones poliquísticos, uno lupus eritematoso sistémico, uno diverticulosis colónica, uno osteoporosis severa; seis tenían antecedentes quirúrgicos: dos histerectomía, uno cirugía por úlcera duodenal perforada, uno colecistectomía, uno resección de nevo fibromatoso múltiple y uno septumplastia.

**Cuadro I**  
**Resultados de los pacientes incluidos en el estudio de cambio gradual de Neoral a Zaven ME\***

	Basal n = 52	Valores de laboratorio						Valor p ns
		Mes 1 n = 51	Mes 2 n = 50	Mes 3 n = 48	Mes 4 n = 47	Mes 5 n = 46	Mes 6 n = 45	
Hemoglobina	12.7	12.31	12.5	12.86	12.80	12.77	12.71	0.91
Leucocitos	7417	7292	7586	7416	7428	8671	8997	0.86
Plaquetas	242788	249760	241880	248000	252565	253978	254822	0.37
AST	22.88	19.40	19.26	22.73	20.30	23.57	19.09	0.41
ALP	17.85	16.00	17.18	18.52	18.76	20.61	16.73	0.77
BUN	54.83	53.98	59.60	59.56	55.61	58.09	53.96	0.56
Creatinina	1.39	1.42	1.39	1.40	1.36	1.42	1.34	0.12
Glucosa	110.05	102.11	104.70	101.84	97.84	98.75	93.30	0.49
Colesterol	202.88	194.98	197.80	197.02	205.91	208.07	209.87	0.65
Triglicéridos	164.77	159.14	146.02	148.62	150.76	147.11	160.82	0.36
LDL	130.72	113.12	120.09	120.47	117.91	126.00	124.94	0.23
HDL	45.42	54.42	54.10	58.05	58.77	59.02	60.26	0.28

\* Neoral 100 % en la medición basal

Zaven ME, incrementado gradualmente hasta alcanzar 100 % el día 30; sostenido así hasta el término del estudio

Al final del periodo (sexto mes), ocho pacientes salieron del estudio: uno falleció por pancreatitis aguda idiopática; otro por falla orgánica múltiple debida a insuficiencia cardíaca; uno, por cambio de inmunosupresor; uno no continuó con el seguimiento; dos retiraron su consentimiento; uno más se retiró por baja complianza (mal control personal del medicamento); otro, por cambio de residencia.

Los valores de la presión arterial sistólica fueron  $126.6 \pm 16.39$  mm Hg y  $127.5 \pm 16.72$  mm Hg para el grupo Neoral y Zaven ME, respectivamente, sin diferencias significativas ( $p = .93$ ). La presión arterial diastólica fue de  $79.2 \pm 11.6$  mm Hg y  $80 \pm 7.1$  mm Hg, respectivamente, sin diferencias entre ellas ( $p = 0.68$ ).

Los resultados de laboratorio, como hemoglobina, leucocitos, plaquetas, nitrógeno ureico, transaminasa glutámico-oxaloacética, aspartato aminotransferasa (AST) alanino aminotransferasa (ALT) y albúmina sérica, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el estado basal (100% Neoral) y el sexto mes (100 % Zaven ME), como se observa en el cuadro I.

En cuanto a los valores de laboratorio directamente relacionados con el efecto de la ciclosporina tampoco hubo diferencias significativas, aunque es notorio que los valores con Zaven ME fueron menores (cuadro I).

Los niveles séricos durante el momento C0 mostraron los siguientes valores: basal (Neoral) de  $173.8 \pm 90.97$  ng/mL y a los 28 días de  $184.1 \pm 96.23$  ng/mL. Los niveles séricos durante el momento C2: basal de  $694.7 \pm 348.3$  ng/mL y a los 28 días de  $623.8 \pm 376.3$ ; ambos resultados no tuvieron diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.53$  y  $0.35$ ). Los resultados de creatinina

sérica fueron muy similares: basal de  $1.39 \pm 0.42$  y a los 28 días de  $1.42 \pm 0.4$ , sin diferencia estadística, y al sexto mes fue de  $1.34 \pm 0.4$  ( $p = 0.12$ ). En la figura 1 se observa el comportamiento de los niveles de C0 y C2 durante todo el estudio y en el cuadro II, los resultados en las diferentes evaluaciones.

En dos pacientes hubo sospecha de rechazo agudo. Se realizó biopsia en uno de ellos, cuyo resultado fue Banff 5-c, lo que indicó nefropatía crónica del injerto. En el otro paciente sólo fue presuntiva y se encontraron niveles elevados de ciclosporina, por lo que se ajustó la dosis y corrigió la elevación de creatinina.

Los eventos adversos encontrados, incluyendo los no relacionados con el inmunosupresor, fueron fractura de tres metatarsianos izquierdos, una estenosis uretral, dos infecciones de vías urinarias, un sangrado uterino disfuncional que al tomar biopsia se diagnosticó como adenocarcinoma bien diferenciado con metaplasia escamosa, el cual fue tratado con histerectomía, y las dos defunciones ya mencionadas. No se presentaron episodios de rechazo agudo.

El promedio de sobrevida al momento de la inclusión fue de  $39 \pm 27$  meses, con límites de seis a 138 meses.

**Federico Juárez et al.  
Cambio de Neoral  
a Zaven ME en pacientes  
trasplantados**

## Discusión

La ciclosporina ha sido uno de los descubrimientos más importantes para el desarrollo del trasplante: incrementó significativamente la sobrevida del injerto y del paciente; a 20 años de su invención se han desarrollado genéricos que han sido

**Cuadro II**  
**Niveles séricos de creatinina, basal (C0) y dos horas posteriores a la administración (C2) de la ciclosporina A durante los seis meses de estudio\***

Momento	Basal n = 52	Mes 1 n = 51	Mes 2 n = 50	Mes 3 n = 48	Mes 4 n = 47	Mes 5 n = 46	Mes 6 n = 45	Valor p ns
C0	173.9	184.1	152.9	141.0	151.8	137.1	152.3	0.53
C2	694.7	623.8	601.8	629.0	717.2	679.0	658.4	0.35

\* Neoral 100 % en la medición basal

Zaven ME, incrementados gradualmente hasta alcanzar 100 % el día 30; sostenido así hasta el término del estudio

utilizados en varios países con los mismos resultados, si bien en un estudio colaborativo de trasplante se sugiere que el uso de formulaciones genéricas puede disminuir la sobrevida del injerto a un año.<sup>4</sup>

El control dos horas posterior a la administración de la dosis matutina (C2) fue desarrollado para Neoral, por lo que no se dispone de datos relacionados con formulaciones genéricas.<sup>10,11</sup>

De acuerdo con los estándares en México, Zaven ME demostró ser bioequivalente al Neoral.<sup>13,14</sup>

Ha sido recomendado que no se mezclen diferentes formulaciones en un paciente pues se ocurriría un efecto no predecible en la absorción de la ciclosporina, lo cual pudiera ser riesgoso.<sup>15,16</sup> En el presente estudio las dos formulaciones fueron microemulsiones y el cambio se efectuó de acuerdo con un intercambio de 25 % de la dosis, correlacionándolo con una variación menor de 10 % de los niveles basales durante los momentos C0 y C2, dado que tanto el método utilizado para la medición de la ciclosporina y el valor sérico eran exclusivos para Neoral<sup>17</sup> y existía la posibilidad que hubiera variabilidad con la formulación genérica. La idea era que ante una variación significativamente diferente, no se correría el riesgo con ningún paciente.

Los resultados obtenidos desde un inicio mostraron que no existían dichas variaciones entre las dos formulaciones, por lo que se continuó con el estudio por todo el periodo.

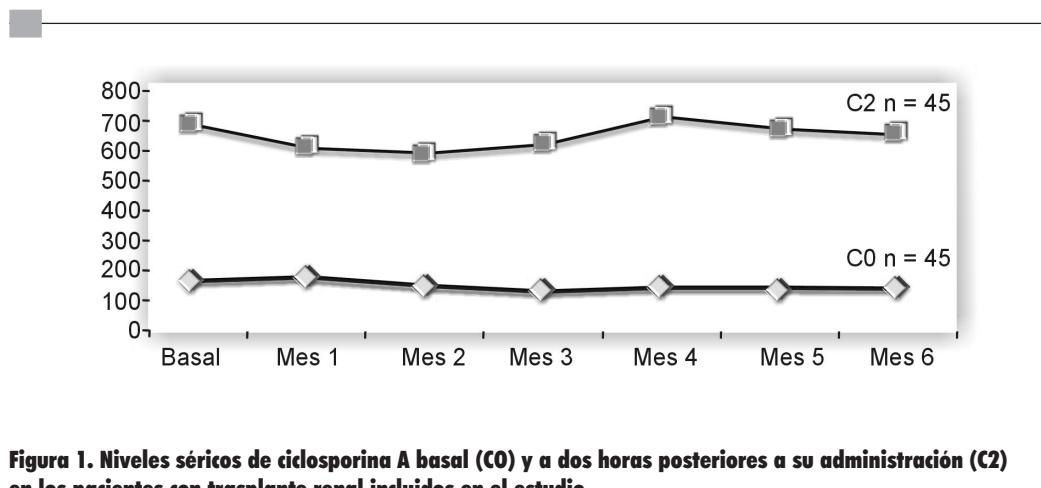
Los exámenes de laboratorio al inicio, durante el transcurso y al final del estudio, no

mostraron ninguna diferencia estadística en los resultados (cuadro I).

Los niveles de creatinina en los momentos C0 y C2 tampoco tuvieron una diferencia estadísticamente significativa al comparar los basales y al resto de los valores obtenidos en el transcurso y al final del estudio (cuadro II). Es importante señalar que no se encontraron variaciones entre los valores basales de C0 y C2 durante el cambio a Zaven ME en la proporción planeada hasta el día 28. Esto demuestra que la absorción de Zaven ME comparado con el Neoral es prácticamente la misma de acuerdo con los criterios señalados.<sup>17,18</sup>

Aunque se pudo mezclar los dos medicamentos en un mismo paciente sin ningún problema, esto sólo fue posible por ser ambas microemulsiones, pero no recomendamos que sean utilizados de esta manera en el ámbito clínico. Por lo anterior, el cambio de Neoral por Zaven ME se puede llevar a cabo en una relación de 1:1 en forma inmediata sin ningún problema. En la figura 1 se muestran los niveles durante C0 y C2 con mínimas variaciones, y la no significancia encontrada en los niveles séricos en el periodo de análisis (cuadro II).

También pudo observarse que en los pacientes mexicanos los niveles en el momento C2 durante el periodo de mantenimiento fluctuaron entre 400 y 600 ng/mL, a diferencia de lo publicado internacionalmente.<sup>17</sup> Los niveles elevados de creatinina sérica se obtuvieron en pacientes con niveles séricos C2 mayores a 600 ng/mL.



**Figura 1. Niveles séricos de ciclosporina A basal (C0) y a dos horas posteriores a su administración (C2) en los pacientes con trasplante renal incluidos en el estudio**

En los dos casos de sospecha de rechazo agudo, uno tenía nefropatía crónica del injerto y el otro nefrotoxicidad, por lo que no hubo episodios de rechazo agudo. Los eventos adversos restantes fueron mínimos, sin diferencias con los registrados en la línea basal; las muertes no fueron atribuibles al medicamento en estudio. La neoplasia uterina encontrada estuvo relacionada con la inmunosupresión crónica que la paciente tenía desde varios años atrás.

Las conclusiones de este estudio fueron:

1. La comparación del cambio de Neoral por Zaven ME demostró que la seguridad y la eficacia clínica de las formulaciones son similares.
2. De acuerdo con los niveles durante C0 y C2, la absorción y la biodisponibilidad de ambas formulaciones son semejantes.
3. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variaciones de resultados de laboratorio (trastornos de lípidos e hiperglucemia) y los clínicos (hipertensión arterial, rechazo y muerte) con una u otra formulación.
4. Recomendamos que el cambio de Neoral por Zaven ME se lleve a cabo en una relación de 1:1 en forma inmediata y que su monitorización se realice en los momentos C0 o C2 según con la práctica habitual en el hospital.

## Referencias

1. Calne R, White D, Thiru S, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-1327.
2. Tarantino A. Rejection and other renal complications. En: Kahan B, editor. *Principles and practice of renal transplantation*. London: Dunitz; 2001. p. 481-524.
3. Pollard S, Lear P, Ready A, et al. UK Neoral Renal Study Group. Comparison of microemulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. *Transplantation* 1999;68:1325-1331.
4. Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporine A. *Clin Ther* 2003;25: 1654-1669.
5. Artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud. Los medicamentos que integran el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, han sido comparados, siguiendo los lineamientos indicados por la NOM-177SSA1-1998. Diario Oficial de la Federación, (Mayo 7 de 1999). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.
6. Committee for Proprietary Medicinal Products. Notes for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: CPMP; 2001.
7. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/da/da0502.htm> Consultado el 6 de octubre de 2003.
8. Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporin pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62:599-606.
9. Instituto Mexicano del Seguro Social. Proceso de Adjudicación directa 2002. Disponible en: [http://transparencia.imss.gob.mx/proveedores/comite/abastecimiento/INFORME\\_ADJ.pdf](http://transparencia.imss.gob.mx/proveedores/comite/abastecimiento/INFORME_ADJ.pdf). Consultado el 6 de octubre de 2003.
10. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. 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* 1995;59: 505-511.
11. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral C(2) monitoring: A review. *Transplantation* 2002;73(Suppl 9):S3-S11.
12. Keown P, Cole E, Muirhead N, et al. Cyclosporine microemulsion (Neoral) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2:148-156.
13. Piñeyro-López A, Torres-Alanís O, Waksman N, Reyes-Araiza R, et al. Estudio de biodisponibilidad para determinar bioequivalencia de un preparado farmacéutico de ciclosporina A cápsulas en microemulsión de 100 mg de gelatina blanda. Bioequivalencia cruzada, a dosis única, en dos tratamientos, dos períodos y dos secuencias en condiciones de ayuno. Revista Médica del IMSS, Medicina Basada en Evidencia, Oct, 2003.
14. Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporine. *A Clin Ther* 2003; 25:1654-1669.
15. Johnston A, Holt D. Generic substitution for cyclosporine: What would we be looking for in new formulations?. *Transplant Proc* 1998;30:1652-1653.
16. Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, et al. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. *Clin Transplant* 1998;12:243-249.
17. Barr WH. Cyclosporine: The case for expanding bioequivalence criteria to include measures of individual bioequivalence in relevant population subsets. *Transplant Proc* 1999;31(Suppl 3A):25S-30S. **rm**

**Federico Juárez et al.  
Cambio de Neoral  
a Zaven ME en pacientes  
trasplantados**