

Estudio de interacciones medicamentosas de Ciclosporina A en dos pacientes trasplantados renales

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;1:13-23

EIRALDI SAN MARTÍN R*, SÁNCHEZ S**, OLANO I***, VÁZQUEZ M****, FAGIOLINO P*****

*Dra. en Química, Química Farmacéutica, Prof. Asistente de la Cátedra de Farmacología y Biofarmacia.

**Química Farmacéutica, Becaria de la Unidad

***Química Farmacéutica de la Unidad

****Dra. en Química, Química Farmacéutica, Prof. Agregada de la Cátedra de Farmacología y Biofarmacia.

*****Dr. en Química, Químico Farmacéutico, Prof. Catedrático de Farmacología y Biofarmacia.

Unidad de Monitoreo de Medicamentos del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Convenio Facultad de Química-Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Montevideo. Uruguay

Resumen

El objetivo de esta investigación lo constituye el análisis de las concentraciones de Ciclosporina A (CyA) en el tiempo en dos pacientes trasplantados renales, teniendo en cuenta tanto la coadministración de otros fármacos como situaciones fisiopatológicas que emergen a lo largo del tratamiento.

Se estudió la evolución del clearance (Cl) como clearance operativo (Cl_{op}) del fármaco inmunosupresor CyA y de los valores de creatinina sérica (Cr) a lo largo del tiempo, de dos pacientes de sexo femenino con trasplante renal, con especial énfasis en el estudio de las interacciones de CyA con Atorvastatina y Allopurinol así como situaciones fisiopatológicas que modifican el comportamiento de la CyA.

La paciente TR fue tratada con Atorvastatina por niveles altos de colesterol desde el día 64 hasta el día 116 con la misma dosis de 300 mg de CyA. Se destaca el rechazo agudo que experimentó esta paciente entre los días 102 y 116 con los niveles de Cr más altos de todo el período estudiado (2,75 mg %). Las concentraciones de CyA disminuyeron en forma significativa mientras que los valores del Cl_{op} se mantuvieron relativamente altos. La CyA en la sangre se une a las lipoproteínas (en especial a las LDL) y a otras proteínas. Se especula que el complejo CyA-LDL puede ingresar al interior celular vía receptor de las LDL, por lo tanto no sólo la droga libre sería la responsable del efecto. La Atorvastatina reduce las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas y puede incrementar la fracción libre de la CyA resultando en un aumento del clearance de CyA. Además, existe una regulación ascendente de los receptores LDL -

sólo en el hígado- con la introducción de estatinas, conduciendo a un aumento de la biotransformación de la CyA vía receptor de las LDL. Ambos factores pueden ser la causa del descenso en las concentraciones totales de CyA observadas en esta paciente, pero sólo el último hecho puede ser el responsable del episodio del rechazo agudo. Suspendido el tratamiento con Atorvastatina (manteniendo la dosis de CyA) al poco tiempo comienzan a elevarse los niveles de CyA en sangre.

La coadministración de Alopurinol en la segunda paciente (de iniciales NP) produjo un descenso en el clearance de CyA ya que el Allopurinol es un potente inhibidor del sistema enzimático Citocromo P450-CYP3A4 del que también es sustrato la CyA. Las altas concentraciones de CyA observadas en sangre provocaron nefrotoxicidad con aumento de la Cr. La constricción renal producida por la CyA llevaría a un aumento de la fracción del gasto cardíaco destinado al hígado aumentando el clearance de CyA, superando el efecto inhibidor del Allopurinol.

La gestación de NP con posterior preeclampsia también fue objeto de estudio. Modificaciones en el volumen de distribución y en la constante de eliminación provocan cambios en el clearance. Ambos se ven aumentados durante la gestación. La preeclampsia puede provocar una nueva redistribución del gasto cardíaco con mayor aporte de sangre al hígado.

El seguimiento de las concentraciones de CyA junto con la determinación del CI y los datos de Cr, permite analizar los cambios en el sistema paciente-medicamento ante distintas situaciones clínicas incluyendo las interacciones medicamentosas y distintos estados fisiopatológicos. De esta forma se optimiza la terapia con la CyA, tratando de alcanzar niveles sanguíneos de esta droga eficaces y seguros, que propicien un estado de inmunosupresión adecuado, sin riesgos para el paciente trasplantado, previniendo el rechazo agudo.

Palabras clave: **Ciclosporina A, Allopurinol, Atorvastatina, interacciones, clearance, trasplante renal.**

Study of drug interactions of Cyclosporine A in two renal transplant patients

Summary

The aim of this study was to analyze the Cyclosporine A (CyA) blood concentration-time course in two renal transplant patients, when comedications were changed and/or when physiopathological conditions emerged throughout the treatment.

The evolution of clearance (CI) as operative clearance (CI,op) of the immunosuppressive agent CyA and serum creatinine (Cr) levels throughout time in two female patients with renal transplantation was studied, focusing on interactions of CyA with Atorvastatin and Allopurinol and on different physiopathological situations modifying CyA behaviour.

The patient TR was treated with Atorvastatin for high levels of cholesterol from day 64 to day 116 with the same CyA dose (300 mg/day). An acute rejection episode was observed between days 102 and 116 with the highest level of Cr (2.75 mg%). A sig-

nificant drop in CyA levels was observed whereas Cl_{op} values were relatively high. CyA is bound to plasma lipoproteins and other proteins. It was speculated that the CyA lipoprotein complex may enter the cells by means of LDL-receptors so not only the unbound drug is responsible for the effect. Atorvastatin reduces plasma lipoprotein concentrations and this could increase the unbound fraction of CyA, resulting this in an increase of CyA clearance. Moreover, there is an upregulation of LDL-receptor only in the liver with the introduction of statins, this could lead to more CyA metabolized via LDL-receptor. These two factors may be the cause of low total CyA concentrations observed in this patient, but only the latter could be responsible for the episode of rejection. After discontinuation of the statin, CyA levels started to increase.

Coadministration of Allopurinol in patient NP produced a decrease in CyA clearance as Allopurinol is a potent inhibitor of P450-CYP3A4 (enzyme used by CyA). The high concentrations of CyA in blood produced nephrotoxicity with an increase in Cr. The renal constriction produced by CyA leads to a higher fraction of cardiac output destined to the liver increasing CyA Cl exceeding the inhibition effect of Allopurinol. Pregnancy in patient NP followed by preeclampsia was also studied. Modifications in distribution volume and elimination rate constant produce changes in Cl . Both of them are higher during pregnancy. Preeclampsia can provoke a new redistribution of the cardiac output with more blood destined to the liver.

Changes in the patient-medication system to different clinical situations could be analyzed with the follow-up of CyA levels, Cl and Cr. This study could lead to an optimization of CyA therapy, reaching safe and effective levels of this drug and avoiding the risk of acute rejection

Key Words: Cyclosporine A, Allopurinol, Atorvastatin, interactions, clearance, renal transplantation.

Introducción

La inmunosupresión es necesaria para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Los pacientes con trasplante renal normalmente están bajo tratamiento conjunto con más de una droga inmunosupresora con el fin de alcanzar una respuesta adecuada con dosis menores de las que serían necesarias si sólo se administrara un agente inmunosupresor. Uno de estos agentes es la Ciclosporina A (CyA) que posee propiedades farmacocinéticas especiales y además es nefrotóxica (1).

Adecuados niveles de inmunosupresión son esenciales a los efectos de asegurar el mantenimiento del órgano injertado: las concentraciones de la CyA deben ser tales que arrojen una respuesta pertinente en cuanto a eficacia y seguridad. Niveles insuficientes de inmunosupresión pueden determinar las reacciones inmunes de histoincompatibilidad con daño

en el riñón trasplantado. Por otro lado como la CyA es de reconocida nefrotoxicidad, niveles elevados de ésta también pueden conducir a daño en el injerto. Estas dos situaciones deberán evitarse para eludir el deterioro progresivo de la función del riñón trasplantado.

El rechazo puede ser agudo o crónico. La frecuencia y/o intensidad de episodios de rechazo agudo pueden determinar la instalación del rechazo crónico al que se ha asociado desde el 18 al 40% de las pérdidas del trasplante renal. Bajo esta perspectiva evitar el rechazo agudo es de importancia capital (2).

Más allá de los factores asociados a daño inmunológico, hay factores fisiopatológicos que conllevan al fracaso del trasplante renal. Las causas pueden ser múltiples. Se asocian a una vasculopatía progresiva con insuficiencia renal (de patología específica en los pacientes con trasplante renal llamada "Cronic Allograft Nephropathy", CAN) con pérdida progresiva

de la función renal. Se puede llegar a la llamada "Cronic Allograft Dysfunction" (CAD) con daño funcional y morfológico del injerto. Hay numerosos factores de riesgo asociados al daño del injerto que conllevan a la CAN, dentro de los asignados al daño crónico se encuentran la terapia inmunosupresora y las infecciones de distinta etiología, y además de las siguientes patologías: la hipertensión arterial (HTA) descontrolada, diabetes, dislipidemias (3).

Los pacientes con trasplante renal son propensos a padecer infecciones, hipertensión arterial, dislipidemias, hiperuricemia, diabetes, entre otras patologías. Dado que la misma patología sin tratamiento se constituye en un factor de riesgo de ocurrencia de CAN, es necesario en todos los casos instalar específicamente la terapia medicamentosa pertinente. Pero la comedificación asociada a estos tratamientos posibilita la ocurrencia de interacciones con la CyA alcanzándose muchas veces niveles de CyA indeseados y peligrosos, por ser excesivamente bajos o elevados. La monitorización terapéutica de concentraciones de CyA y el ajuste posológico se constituye en una herramienta fundamental. Esta compleja situación se ilustra en la **Figura 1**.

La medida de las concentraciones de CyA en sangre y el seguimiento de las mismas es un aporte insoslayable en los pacientes trasplantados renales como forma de garantizar adecuados niveles de este principio activo inmunosupresor. Situaciones fisiopatológicas y comedificaciones pueden alterar estos niveles aún cuando se mantenga inalterada la dosis de CyA.

En términos generales el aclaramiento de un fármaco ("clearance, Cl) se puede considerar como la capacidad que tiene el organismo o sus órganos de eliminación para eliminar un fármaco desde la sangre. Matemáticamente está relacionado con la constante β de velocidad de eliminación desde el organismo y el volumen de distribución **Vd** con la expresión $Cl = b \cdot Vd$. El Cl total del organismo es la suma de los Cl de excreción y de metabolización (4) Joachim Grevel (1992) refiere que la eliminación fundamental de la CyA es por medio de la biotransformación hepática (5).

Finalmente con los pacientes de trasplante renal la creatinina sérica (creatininemia, Cr)

ilustra sobre una adecuada inmunosupresión y también sobre la posible nefrotoxicidad debida a altos niveles de CyA circulante. El análisis en el tiempo del comportamiento simultáneo del Cl de CyA y de los valores de Cr es una metodología que puede permitir valorar el riesgo de rechazo agudo del injerto.

Normalmente el gasto cardíaco presenta ciclos de distinta frecuencia. También puede presentar fluctuaciones por circunstancias fisiopatológicas. La fracción del gasto cardíaco que irriga distintos territorios también fluctúa según requerimientos o situaciones clínicas. Este hecho impacta en la disposición de las drogas, pudiendo en estos casos originar diferencias en concentraciones de CyA en distintos órganos (6). Especialmente se puede originar un aumento del Cl hepático por vasoconstricción de la arteriola aferente del riñón producto de altas concentraciones de CyA o de agentes vasoactivos endógenos o exógenos, en cuyo caso se reducirá el Cl renal de creatinina originando como señal un aumento de Cr.

Método

El **clearance Cl**, calculado como:

$$Cl = \frac{F * D}{Peso * T * C_{ss, media}}$$

Es un parámetro farmacocinético que permite comparaciones para un mismo paciente en diversas situaciones, siendo **F** el factor de biodisponibilidad, **D** la dosis de CyA, **T** el intervalo de tiempo entre dosis y **C_{ss, media}** es la concentración media sanguínea de CyA en estado estacionario.

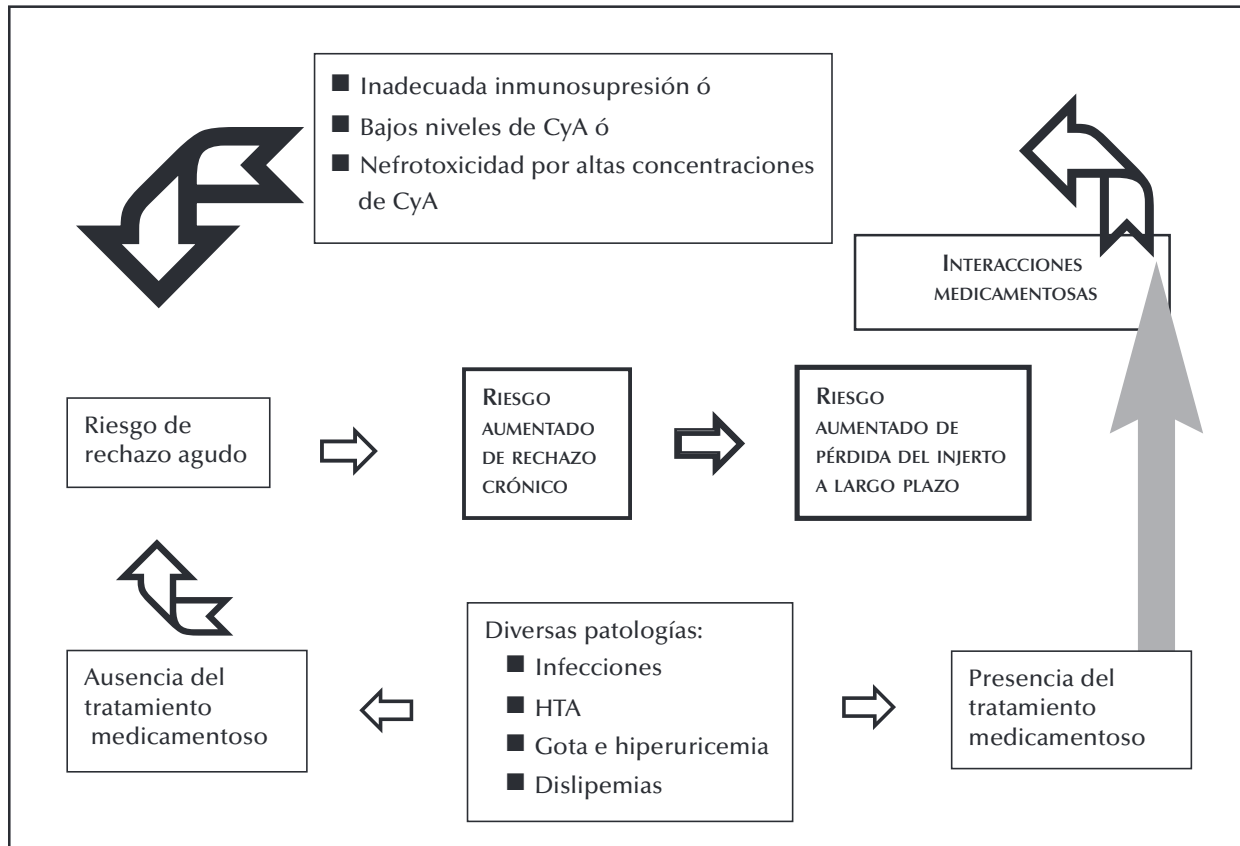
Al no disponer en la práctica de la **C_{ss, media}** de CyA, que implicaría una monitorización seriada para determinar el área bajo la curva de concentraciones desde el inicio hasta el final del intervalo, se dispuso trabajar con la concentración a predosis de CyA, en estado estacionario (**C_{ss, mínima}**).

Si bien ésta es una aproximación, es válida por la siguiente razón:

A los efectos del cálculo del Cl ofrece menos error que otro dato obtenido a un tiempo interdosis. El análisis de las concentraciones de CyA luego de una administración vía

FIGURA 1

Utilización de CyA en pacientes con trasplante renal y riesgos asociados al rechazo agudo y crónico del injerto (Unidad de Monitoreo de Medicamentos, Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay, 2003)



oral (7) muestra que pasadas las 8 horas post-dosis los perfiles presentan baja variabilidad tanto en el tiempo como en los niveles de concentración, mientras que a tiempos menores, especialmente antes de las 4 horas postdosis, la gran variabilidad en ambas dimensiones determina que una extracción de muestra presenta una concentración de CyA significativamente distinta a otra realizada poco tiempo antes o después.

El valor de F es desconocido para el medicamento y paciente considerado, pero se asumió igual a 0.25 según se informa en la literatura (8).

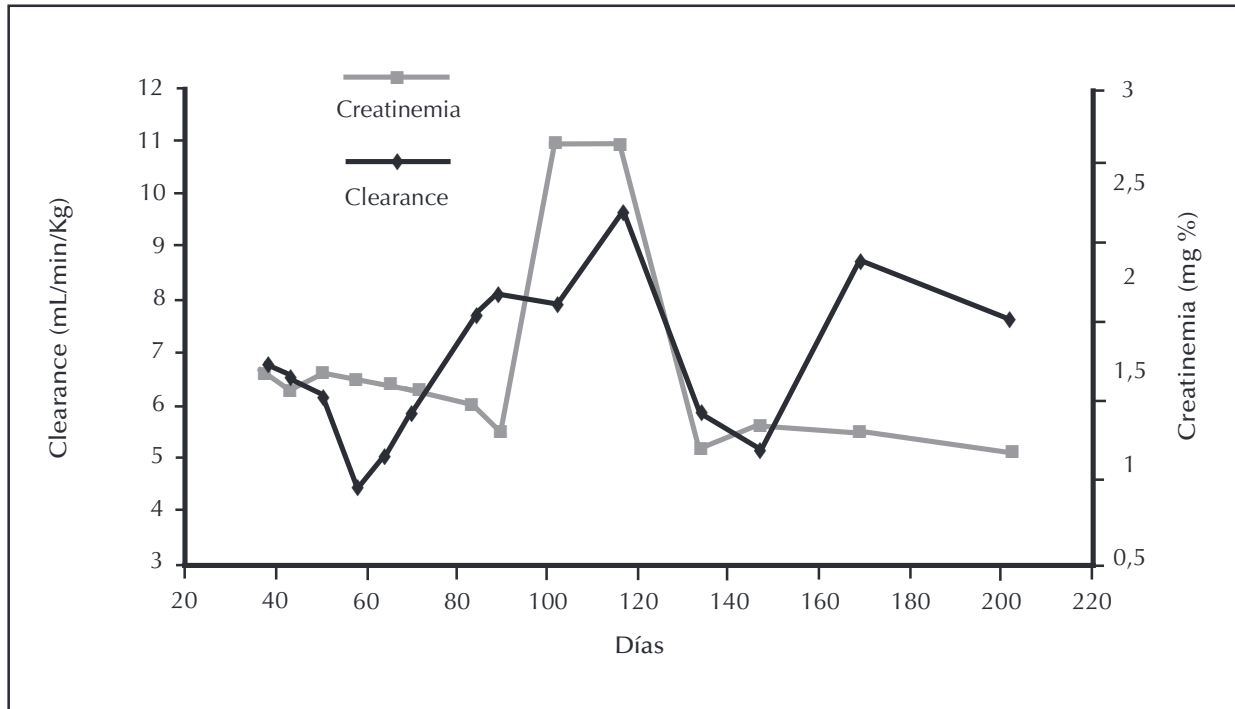
Dado el uso de $C_{ss, \min}$ y de $F=0.25$, el clearance calculado no es el verdadero del sistema; pero igualmente resulta operativo (Cl_{op}) ya que en el mismo paciente y con la

misma presentación comercial de CyA se realiza el seguimiento de la evolución del sistema.

Se analizó la historia clínica relevando los datos de: fecha, tratamiento con CyA: dosis diaria (comprimidos v/o con 12 horas de intervalo), peso, creatinina sérica, otra medicación, estado clínico, que se resumen en las **Tablas 1 y 2**.

Las muestras de sangre fueron a predosis, determinándose la concentración total de CyA ($C_{ss, \min}$) por inmunofluorescencia de luz polarizada (FPIA, TDx Abbott Laboratories) para CyA monoclonal en sangre entera, luego de al menos cinco días de tratamiento con una posología dada (supuesto estado estacionario, al considerar una semivida de eliminación cercana a las 24 horas) (9).

FIGURA 2
Clearance/Creatinemia T.R.



Se compararon gráficamente los valores del Cl_{op} y de Cr a lo largo de los días transcurridos desde el trasplante, fijado como día cero, según se ilustra en las Figuras 2 y 3.

Resultados y discusión

Los pacientes trasplantados están bajo tratamiento inmunosupresor y ésta es una de las causas que más se asocian a la hiperlipidemia que desarrolla esta población. Parece ser que la CyA es la principal responsable de la hiperlipidemia postrasplante. Tanto en animales como en humanos dicho fármaco puede ocasionar aumento de los triglicéridos séricos y del colesterol total fundamentalmente a expensas del colesterol ligado a las proteínas de baja densidad (c-LDL). Hay numerosas referencias que vinculan a la CyA con modificaciones en el perfil lipídico pero son escasos los estudios del mecanismo implicado. En los pacientes con trasplante renal la CyA aumenta la oxidación de las LDL y en ellos habría un riesgo aumentado de incremento de LDL y su

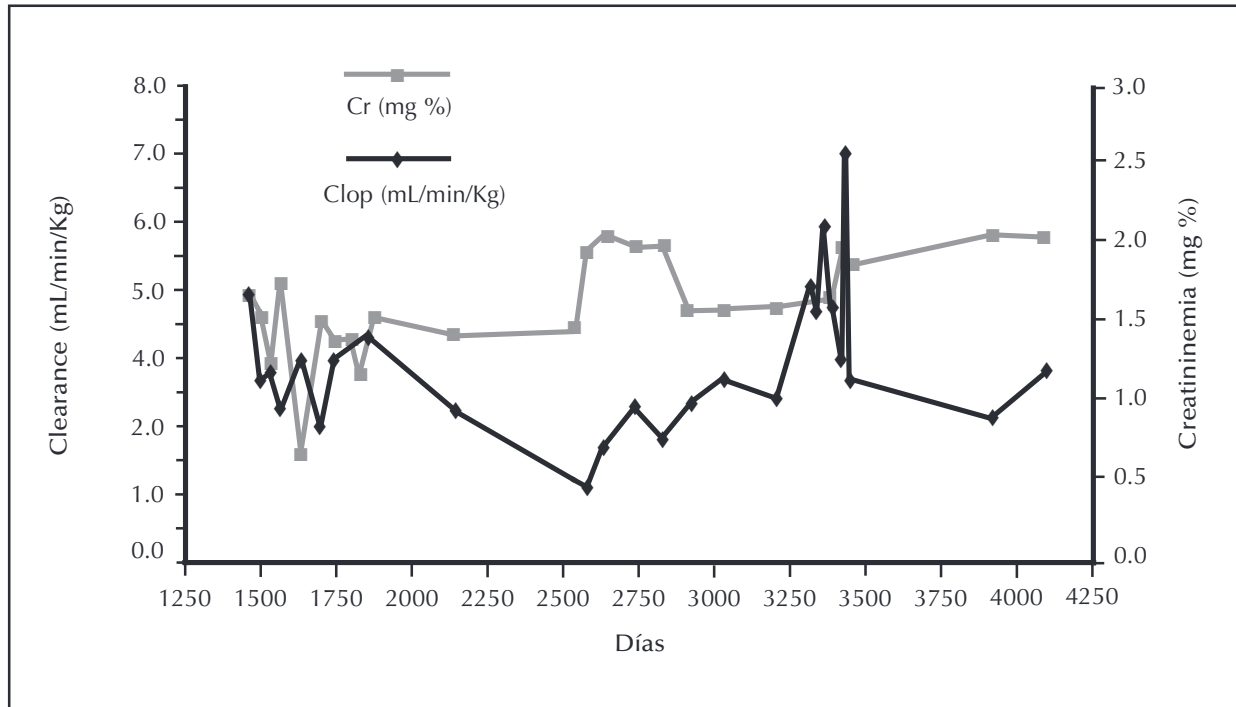
fracción oxidada (10). Los pacientes con trasplante renal tienen 15-20 veces más riesgo de isquemia de miocardio e infarto agudo de miocardio que aquellos del mismo género y edad no trasplantados (11). Por lo tanto se justifica la terapia adicional con normolipemiantes que también pueden presentar interacciones con la CyA clínicamente no soslayables (12) (13).

Hiperuricemia y gota son comunes en los pacientes con trasplante renal, en parte su prevalencia en esta población es atribuida a la utilización de CyA (14). Es necesaria la introducción de terapia uricosúrica que también puede interactuar con la CyA.

En la paciente de iniciales TR se introduce Atorvastatina a partir del día 64 postrasplante, por trastornos en el perfil lipídico, manteniéndose la dosis de CyA en 300 mg/día. Las concentraciones de CyA disminuyen en forma significativa.

La CyA puede ingresar al interior celular tanto en su forma libre como ligada a las LDL, vía receptor celular de LDL (12). Como conse-

FIGURA 3
Clearance/Creatininemia N.P.



cuencia del tratamiento con Atorvastatina se produce una reducción de las LDL circulantes, hay un aumento de la fracción libre de CyA pudiendo ingresar en mayor proporción al hepatocito. Desde otro punto de vista las estatinas provocan indirectamente un aumento de receptores LDL sólo a nivel hepático (12) (15) determinando que especialmente haya una mayor captación de la CyA que ingresa al hepatocito ligada a las LDL (13). La consecuencia de ambas acciones de la Atorvastatina es un aumento del clearance hepático de la CyA. Por ende se redujo la concentración total de CyA en sangre. La causa del rechazo agudo que experimentó esta paciente durante este período pudo haber sido justamente la mayor metabolización de CyA al aumentar el número de receptores LDL a nivel hepático. Si la causa del descenso de CyA total en sangre hubiese sido sólo el aumento de la fracción libre circulante, las concentraciones medias libre sanguínea y libre en los sitios de acción extraplasmáticos no deberían modificarse. Por ello atribuímos responsabilidad del rechazo agudo al aumento del Cl

mediado por un aumento de los receptores para LDL-CyA a nivel hepático sin ocurrencia de este mecanismo a nivel de otras células en forma significativa. Suspendido el tratamiento con Atorvastatina (manteniendo la dosis de CyA) al poco tiempo comienzan a elevarse los niveles de CyA en sangre.

En la segunda paciente de iniciales NP, con un período de estudio comprendido entre el día 1417-3412 postrasplante, se definieron estas tres etapas:

Etapa de **control** (sin efecto de la interacción con Alopurinol) correspondiente a los días 1417-1832 con **Cr: 1.54 ± 0.30 mg%, Cl_{op}: 3.74 ± 0.64 mL/min/kg.**

Etapa 1-días 2100-3001: con efecto del Alopurinol 300 mg/día.

Etapa 2-días 3175-3412: gestación, Alopurinol 100 mg/día, preeclampsia, parto (día 3405) en la semana 34 de gestación, por cesárea debido a signos de sufrimiento fetal, naciendo un varón vivo.

El Alopurinol se introdujo por uricemia y es inhibidor del complejo enzimático citocromo

TABLA 1

Datos de T.R.

Día Post Tras	Dosis (mg/día)	CyA (ng/mL)	Cr (mg%)	Cl _{op} (mL/min/kg)	Comedicación
37	450	325	1,5	6,68	Prednisona + MMF + Furosemide + Ampicilina + Imipenem+ Omeprazol + Fosfato de aluminio + Nistatina +Norfloxacin.
43	400	296	1,4	6,56	Idem
50	400	314	1,49	6,17	Idem
57	350	387	1,46	4,47	Idem+Nifedipina
64	300	286	1,4	5,09	Idem+Atorvastatina
70	300	256	1,39	5,90	Idem
84	300	193	1,32	7,94	Idem
90	300	189	1,19	8,15	Idem+Amoxicilina
102	300	197	2,75	7,98	Idem+ Ceftazidime . Se suspende Atorvastatina
116	300	162	2,75	9,77	Idem
134	300	260	1,08	5,86	Idem+Nitrofurantoína Comienzo 5/4/01 con Imipenem. Se suspende Ampicilina
147	300	292	1,2	5,10	CyA+MMF+Prednisona+Nitrofurantoína+Imipenem
169	300	160	1,19	8,80	Idem. Susp. Imipenem
203	300	184	1,04	7,64	Idem

P450-CYP3A (16) (17) que también biotransforma a la CyA (18) (19). Por esta razón durante la etapa correspondiente a una dosis diaria de 300 mg de Allopurinol hay inicialmente una disminución del clearance de CyA, determinando un aumento sostenido de la CyA en sangre hasta llegar a niveles nefrotóxicos con el consecuente aumento de la Cr (20) (21). Este hecho determina un posterior aumento del clearance de CyA por redistribución del gasto cardíaco superando el efecto inhibitor de Allopurinol.

Para esta paciente en la Etapa 1 el valor medio \pm desviación estándar de Cr sérica fue 1.89 ± 0.26 (mg %) y de Cl_{op}: 2.59 ± 0.63 (mL/min/kg) constatándose diferencias con una $p < 0.02$ para la Cr y con una $p < 0.01$ para el Cl_{op} comparando con la etapa de control.

Durante la Etapa 2 la Cr se mantuvo alta y el Cl_{op} osciló siempre en valores elevados, obteniéndose 1.86 ± 0.15 mg % de Cr y 4.87 ± 1.38 ml/min/kg de Cl_{op} con diferencia significativa, $p < 0.05$ en relación a la etapa de control.

Modificaciones en el volumen de distribución Vd y en β determinan cambios en el clearance ya que $Cl = \beta \cdot Vd$. Durante la gravidez el Cl puede verse aumentado por los factores que se enuncian a continuación que modifican el Vd y β :

- cambios constitucionales (22),
- cambios en la capacidad metabólica hepática materna (16) (17),
- aparición de un nuevo compartimiento al que es afín la CyA (feto) (18),
- aparición de otros órganos con capacidad metabolizadora creciente con la gestación (placenta, hígado fetal),

La preeclampsia puede provocar una redistribución del gasto cardíaco (22), mayor aporte a órganos eliminadores y aumento del Cl de la CyA.

La inhibición enzimática debida a la coadministración de 100 mg de Allopurinol queda superada en esta etapa de gestación por la intensidad de la influencia de estos factores que provocan aumento del Cl_{op}.

TABLA 2
Datos de N.P.

Día	Dosis (mg/día)	CyA (ng/mL)	Cr (mg%)	Cl _{op} (mL/min/kg)	Comedicación y otros datos clínicos
1.417	200	123	1,80	4,88	CyA + Azatioprina + Prednisona
1.453	200	178	1,70	3,43	Idem
1.488	200	170	1,40	3,59	Idem
1.522	200	206	1,90	2,96	Idem
1.588	200	162	0,83	3,76	Idem, se introduce Atenolol
1.660	200	230	1,65	2,65	Idem
1.701	200	154	1,54	3,75	Idem
1.756	200	142	1,54	4,06	Idem
1.785	200	139	1,33	4,16	CyA+Azatioprina+Prednisolona+Atenolol. Se introduce Allopurinol
1.832	200	140	1,68	4,12	Idem
2.100	200	208	1,56	2,93	Idem
2.504	175	263	1,60	1,78	Idem, se introduce Hidroclorotiazida
2.539	175	278	2,10	1,68	Idem+Amlodipina
2.601	175	206	2,19	2,34	Idem+Ciprofloxacina
2.704	175	155	2,12	2,99	Idem
2.800	175	188	2,12	2,49	Idem
2.892	175	152	1,71	3,07	Idem
3.001	175	128	1,73	3,44	Idem
3.175	175	140	1,75	3,13	CyA+Azatioprina+Atenolol+Hidroclorotiazida+ Prednisona. Embarazo
3.292	175	89	1,79	4,75	Idem+Hidralazina. Embarazo de 17 semanas
3.318	175	91	1,73	4,57	CyA+Azatioprina+Atenolol+Hidroclorotiazida+ Hidralazina
3.338	175	69	1,82	6,00	CyA+Azatioprina+Prednisona+Comp. B+Calcio+ Hierro+Ac Fólico+ Hidralazina + Amlodipina
3.366	200	102	1,80	4,66	Idem. Embarazo de 28 semanas
3.400	200	124	2,13	3,71	CyA+ Azatioprina +Prednisona+ Comp. B+ Calcio+ Hierro+ Ac Fólico +AlfaMeDopa +Hidroclorotiazida (*)
3.412	200	66	2,00	7,25	CyA+ Azatioprina +Prednisona+ AlfaMeDopa +Hidralazina
3.419	250	172	2,00	3,46	Idem
3.898	200	171	2,20	2,82	CyA+ Azatioprina +Prednisona. Se introduce Atenolol y Allopurinol
4.070	200	131	2,18	3,56	Idem. Se suspende Allopurinol. Se introduce Atorvastatina

(*) El día 3.405 se coordinó cesárea de urgencia con 34 semanas de gestación debido a signos de sufrimiento fetal asociados a pre-eclampsia, naciendo un varón vivo.

M. Vázquez et al. (2002) (23) en la interacción de CyA con Anfotericina B refieren que entre las distintas causas que modifican el CI de la CyA se encuentra la redistribución del flujo sanguíneo por fallo en la funcionalidad renal, determinando un aumento del CI hepático de CyA. Este hallazgo vuelve a presentarse en la paciente de iniciales NP como consecuencia secundaria tanto del tratamiento con Alopurinol como de la situación patológica de preeclampsia al final de la gestación.

Conclusiones

El seguimiento de la evolución del sistema medicamento-paciente ha sido conducido midiendo las concentraciones de predosis de CyA, calculando el CI_{op}, y midiendo las concentraciones séricas de creatinina, con un error supuestamente bajo (sólo el analítico) al evitar la imprecisa determinación de la concentración media del medicamento.

Los resultados pusieron de manifiesto modificaciones del sistema debido a interacciones medicamentosas y a variaciones del caudal sanguíneo relativo destinado al hígado. Este punto ya había sido puesto en evidencia por nuestro grupo de investigación, demostrando que la interconexión de los órganos por el aparato circulatorio no excluye que sustancias depuradas principalmente por metabolización hepática sufran alteración de su eliminación cuando se afecta el caudal sanguíneo de otro órgano, como el del riñón en estos casos.

El seguimiento frecuente y prolongado de los pacientes trasplantados renales permite optimizar la terapia con la CyA, tratando de alcanzar niveles de esta droga eficaces y seguros que propicien un estado de inmunosupresión adecuado, sin riesgos para el paciente trasplantado, previniendo el rechazo del órgano injertado.

Nota final: Una parte de este artículo fue presentada en forma de póster en Las "IX Jornadas de Farmacia Hospitalaria", organizadas por O.F.I.L-Uruguay y la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay en Montevideo en Noviembre de 2003, donde fue distinguido con el primer premio, otorgado por el Comité Científico.

Bibliografía

1. Ferrer L, Raffán F. Enfoque Anestésico Perioperatorio de Pacientes Trasplantados previamente. Revista Colombiana de Anestesiología 2002; 30(3): 195.
2. Suárez A, Chacón R. Influencia de los Factores Inmunológicos en la Aparición del Rechazo Crónico en el Trasplante Renal Donante de Cadáver. La Habana. Publicado en Red Universitaria de Servicios telemáticos integrados para comunidades virtuales de usuarios (UNINET), 2000.
3. Winset R, Martin J, Reed L, Bateman C. Kidney Transplantation. En Organ Transplant: Concepts, Issues, Practice and Outcomes. 2002.
4. Fagiolino P. Farmacocinética y Terapéutica. Montevideo.: Editorial Profundación para el Progreso de la Química (FUNDAQUIM), 1999: 13.
5. Grevel J. Optimisation of Immunosuppressive Therapy Using Pharmacokinetic Principles. Clinical Pharmacokinetics 1992; 23 (5) : 380-390.
6. Fagiolino P, Wilson F, Samaniego E, Vázquez M. In vitro Approach to Study the Influence of the Cardiac Output Distribution on Drug Concentration. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2003; 28(2): 147-153.
7. Johnston A, David O, Cooney G. Pharmacokinetic validation of neural absorption profiling. Transplantation Proceedings 2000; 32(Suppl 3A):53S-56S
8. Belitsky P. Neoral Use en the Renal Transplant Recipient. Transplant Proceedings 2000; 32: 10S-19S.
9. USP Drug Information. Vol. I. Editorial EINSA, 1989: 673.
10. Zambrana J et al. Hiperlipidemia en Pacientes con Trasplante Cardíaco: mecanismo patogénico y tratamiento. Med. Clin. 1999; 112: 303-307.
11. Kasiske B. Cyclosporine and Lipid Peroxidation (letter). American Journal of Kidney Diseases. 1998; 31(1): 140-154.
12. Akhlaghi F, Trull A. Distribution of Cyclosporine in Organ Transplant Recipients. Clinical Pharmacokinetics. 2002; 41(9): 615.

13. Akhlaghi F, McLachlan A, Keogh A, Brown K. Effect of Simvastatin on Cyclosporine Unbound Fraction and Apparent Blood Clearance in Heart Transplant Recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997; 44: 537-542.
14. Clive D. Renal Transplant- Associate Hiperuricemia and Gout. *Journal of American Society of Nephrology*. 2000; 11: 974-979.
15. Stulnig T, Klocker H, Harwood J et al. In vivo LDL Receptor and HMG-CoA reductase Regulation in Human Lymphocytes and its Alteration During Aging, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 1995; 15:872-878
16. Florez J. *Farmacología Humana* 3ª ed. Barcelona: Editorial MASSON S.A. 1997: 395.
17. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 10ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 2003: 1485.
18. Fahr A. Cyclosporin: Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic*. 1993; 24(6): 473-495.
19. Kalant H, Roschlau W. *Principios de Farmacología Médica*, 6ª ed. México: Editorial Oxford University Press. 2002: 775 .
20. Stevens S, Goldman M. Cyclosporine toxicity associated with allopurinol. *Southern Medical Journal*. 1992; 85: 1265-1266.
21. Gorrie M, Beaman M, Nicholls A, Blackwell P. Drug points : Allopurinol interaction with cyclosporin. *British Medical Journal*. 1994; 308: 113.
22. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª ed. Ciudad de México: Editorial Interamericana Mac Graw-Hill. 1997: 1142.
23. Vázquez M, Boronat A, Olano I, Sánchez S, Mujica P, Fagiolino P. Seguimiento de las Concentraciones de Ciclosporina en dos Pacientes Trasplantados Renales. *Rev. O.F.I.L.* 2002; 12(2):12-19.