



FORMACIÓN CONTINUADA

Estrategias para la individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal

B. Porta*, **J. J. Pérez Ruixo****, **N. V. Jiménez Torres***** y **J. Crespo******

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. **División de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Departamento de Ingeniería. Universidad de Miguel Hernández. Alicante. ***Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia. ****Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

NOTA: Las opiniones presentadas en este artículo son propias de los autores, y no necesariamente de las instituciones donde desarrollan su trabajo diario.

INTRODUCCIÓN

Hasta el momento, el procedimiento más eficaz para cuantificar y controlar la variabilidad farmacocinética en los pacientes ha sido la monitorización farmacoterapéutica de los fármacos, cuya eficiencia está condicionada por las características farmacocinéticas intrínsecas del fármaco¹. Ciclosporina A (CsA) es un potente agente inmunosupresor que marcó un cambio significativo en la farmacoterapia inmunosupresora a mediados de la década de los ochenta, y continua siendo el principal agente inmunosupresor en más del 50% de los protocolos farmacoterapéuticos administrados a pacientes con trasplante renal^{2,3}. CsA es un fármaco paradigmático donde la monitorización farmacocinética, basándose en la estrecha relación existente entre su concentración en sangre y su efecto terapéutico y tóxico^{4,5}, permite incrementar la eficacia y seguridad del tratamiento que reciben los pacientes trasplantados. En efecto, la monitorización farmacocinética de CsA ha demostrado su utilidad clínica para prevenir los episodios de rechazo del órgano trasplantado por concentraciones sanguíneas bajas, minimizar la toxicidad inducida por concentraciones sanguíneas elevadas del fármaco⁶, conocer la etiología de la disfunción del trasplante⁷, y controlar otros factores que alteran el perfil cinético de CsA

como son las interacciones farmacológicas⁸, o la falta de adherencia del paciente al tratamiento con CsA. Estos factores, hacen de la monitorización farmacocinética de CsA un proceso coste-efectivo⁹.

Se han desarrollado distintos métodos para de individualización posológica de CsA. Así, se utilizan nomogramas¹⁰, ecuaciones farmacocinéticas, algoritmos bayesianos^{11,12} y redes neuronales¹³, aunque no existe consenso sobre el método de elección para desarrollar esta actividad clínica en pacientes con trasplante renal de novo o estables^{14,15}. La aproximación más robusta, en teoría, para la individualización posológica de CsA es la basada en la determinación del área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (ABC) por cuanto que la exposición sistémica, se considera el predictor (biomarcador) más sensible de incidencia de rechazo agudo y pérdida del injerto en pacientes trasplantados¹⁶. Ahora bien, el elevado número de muestras de sangre necesarias dificulta su aplicación en la clínica, incluso cuando se utilizan modelos de estimación del ABC a partir de 2 ó 3 muestras de sangre¹⁷. Por este motivo, la metodología basada en una única concentración sanguínea de CsA, previa a la administración de la dosis de la mañana (C₀), ha sido la estrategia de monitorización más ampliamente utilizada en la clínica asistencial¹⁸. No obstante, recientemente, se ha evidenciado que los resultados pueden mejorar si se adoptan otros métodos alternativos y/o complementarios de monitorización de CsA¹⁹. Por ello, la búsqueda de nuevas herramientas de monitorización de CsA, centradas en el perfil individual del paciente durante su fase de absorción y basadas en modelos lineales para la predicción del ABC durante las 4 primeras horas, a

Correspondencia: Dra. Begoña Porta Oltra
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Dr. Peset
Avda. Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia
E-mail: porta_beg@gva.es

partir de un número limitado de muestras, puede proporcionar predictores a corto plazo de los resultados clínicos en el paciente trasplantado¹⁹⁻²¹.

El presente trabajo revisa las propuestas existentes para la monitorización farmacocinética e individualización posológica de CsA y evalúa los resultados clínicos obtenidos en los pacientes con trasplante renal.

MONITORIZACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA DE CICLOSPORINA

La monitorización de las concentraciones sanguíneas de CsA y la necesidad de su individualización posológica se basa en las premisas generales establecidas para la monitorización de fármacos (tabla I)¹.

Monitorización farmacocinética de la concentración sanguínea valle

Tradicionalmente, la monitorización de la concentración valle de CsA o C₀ ha sido la estrategia de individualización posológica de elección. Sin embargo, existe cierta controversia en la literatura científica en cuanto su idoneidad clínica. Así, para algunos autores la excelente correlación encontrada entre C₀ y ABC aumenta el valor de la monitorización farmacocinética de C₀ como un indicador preciso de exposición sistémica de CsA^{22,23} que, potencialmente, eliminaría la necesidad de monitorización del ABC⁵. Por ejemplo, el impacto de la variabilidad en C₀ sobre la tasa de rechazo crónico proporciona resultados similares al ABC. En efecto, el coeficiente de variación intrapaciente del ABC es significativa superior en los pacientes que presentan rechazo crónico (42%) que en aquellos pacientes libres de rechazo (30%)²⁴. En este sentido, la media de C₀ en los pacientes que presentan rechazo crónico (163 ng/mL) es significativamente inferior al grupo de pacientes estables (227 ng/mL)²⁵. Sin embargo, el valor de C₀ no refleja adecuadamente la exposición individual a CsA como consecuencia de la elevada variabilidad farmacocinética de CsA. Por tanto, C₀ no constituiría un predictor certero de respuesta clínica, aun cuando los pacientes reciben pautas posológicas de CsA individualizadas basándose en C₀^{6,20,26}. En este marco, la existencia de tantos estudios clínicos que demuestran la existencia como la ausencia de una relación entre C₀ y ABC⁵ no debe ser motivo para ignorar que la utilidad de la monitorización de C₀ se debe al valor clínico añadido que aporta, al conjunto de pruebas diagnósticas y/o de laboratorio en los pacientes con trasplante renal²⁷.

Tabla I. Premisas para la monitorización farmacocinética y la individualización posológica de los fármacos

1. Existencia de una clara relación entre la concentración del fármaco y su efecto terapéutico.
2. La concentración mínima eficaz se encuentra muy cerca de la concentración máxima tolerable (fármacos de estrecho índice terapéutico).
3. La variabilidad interindividual e intraindividual de los procesos cinéticos y dinámicos es elevada.
4. Existencia de una elevada dificultad para monitorizar directamente la respuesta farmacológica, o cuando es posible existe una gran dificultad para distinguir entre la respuesta farmacológica y los efectos adversos, o la respuesta clínica se produce de forma diferida en el tiempo.

La periodicidad de la monitorización de C₀ depende del tiempo transcurrido desde el trasplante, de la farmacoterapia concomitante que recibe el paciente y de sus condiciones fisiopatológicas. Como primera aproximación, la monitorización de niveles debería realizarse siempre que existan razones clínicas que justifiquen la necesidad de realizar un ajuste posológico. Una recomendación práctica, muy utilizada en la actualidad, consiste en monitorizar cada 24-48 horas durante los primeros días del periodo inmediato post-trasplante. Transcurrido las primeras dos semanas, si no existen complicaciones clínicas, se puede realizar un control cada dos semanas hasta los tres meses y, entonces, espaciar la monitorización y establecer una periodicidad mensual durante el resto del primer año post-trasplante. A partir del año post-trasplante, se recomienda monitorizar una vez cada 1-3 meses²⁷. En caso de complicaciones clínicas por toxicidad del fármaco, alteración de su eliminación, o bien por posibles interacciones con otros fármacos, se recomienda el ajuste posológico individualizado mediante monitorización farmacocinética intensiva²⁸.

Cuando CsA es analizada por inmunofluorescencia polarizada (FPIA) y la toma de muestra de sangre se realiza una hora antes de la siguiente administración, el intervalo terapéutico apoyado por un mayor número de autores es el que sitúa los valores de C₀ entre 200 y 350 ng/mL durante los primeros 3 ó 6 meses, y posteriormente, valores comprendidos entre 100-250 ng/mL¹⁸.

Estrategias de individualización posológica basadas en la concentración sanguínea valle

Nomogramas. El nomograma más importante para el desarrollo de la individualización posológica de CsA ha sido el nomograma de Shibata basado en el cálculo del aclaramiento de CsA como una función

de la relación existente entre la concentración de CsA libre en plasma y la unida a los eritrocitos (CsA-EP). La CsA-EP se calcula a partir de una ecuación que considera la concentración plasmática de lípidos, triglicéridos y colesterol, CO, el hematocrito, el peso, la creatinina sérica y la edad del paciente como variables independientes¹⁰. Las variaciones en estos predictores, en cierta forma, reflejan la situación fisiopatológica del paciente transplantado y, por ello, la relación entre CsA-EP y la concentración plasmática de CsA se considera como un biomarcador útil para cuantificar los cambios del perfil farmacocinético de CsA que acontecen tras el trasplante.

Algoritmos de individualización posológica. Los criterios definidos por Evans y cols. para la individualización posológica de CsA aparecen resumidos en forma de algoritmo en la figura 1 y, respecto a los nomogramas supusieron un paso hacia delante en la individualización posológica de CsA². Sin embargo, las decisiones derivadas de su aplicación son de carácter cualitativo y carecen de una valoración

cuantitativa individual de las necesidades de cada paciente en relación con la pauta posológica de CsA.

Estimación bayesiana. La estrategia más robusta para llevar a cabo la individualización posológica de fármacos es la monitorización de la concentración plasmática y la estimación bayesiana de los parámetros farmacocinéticos. La aplicación del teorema de Bayes, en el contexto de la farmacocinética clínica, permite describir la relación cuantitativa entre la probabilidad *a priori* de presentar ciertos valores de parámetros farmacocinéticos, y la subsiguiente probabilidad *a posteriori* de tener semejantes valores de parámetros después de que las concentraciones del fármaco sean conocidas²⁹. La metodología bayesiana permiten además controlar diversos factores que afectan el perfil farmacocinético de CsA y, entre ellos, las interacciones farmacológicas.

Para aplicar la técnica bayesiana, con garantía de éxito, se requieren estimados exactos y precisos de los parámetros farmacocinéticos poblacionales y de su variabilidad, correspondientes a poblaciones es-

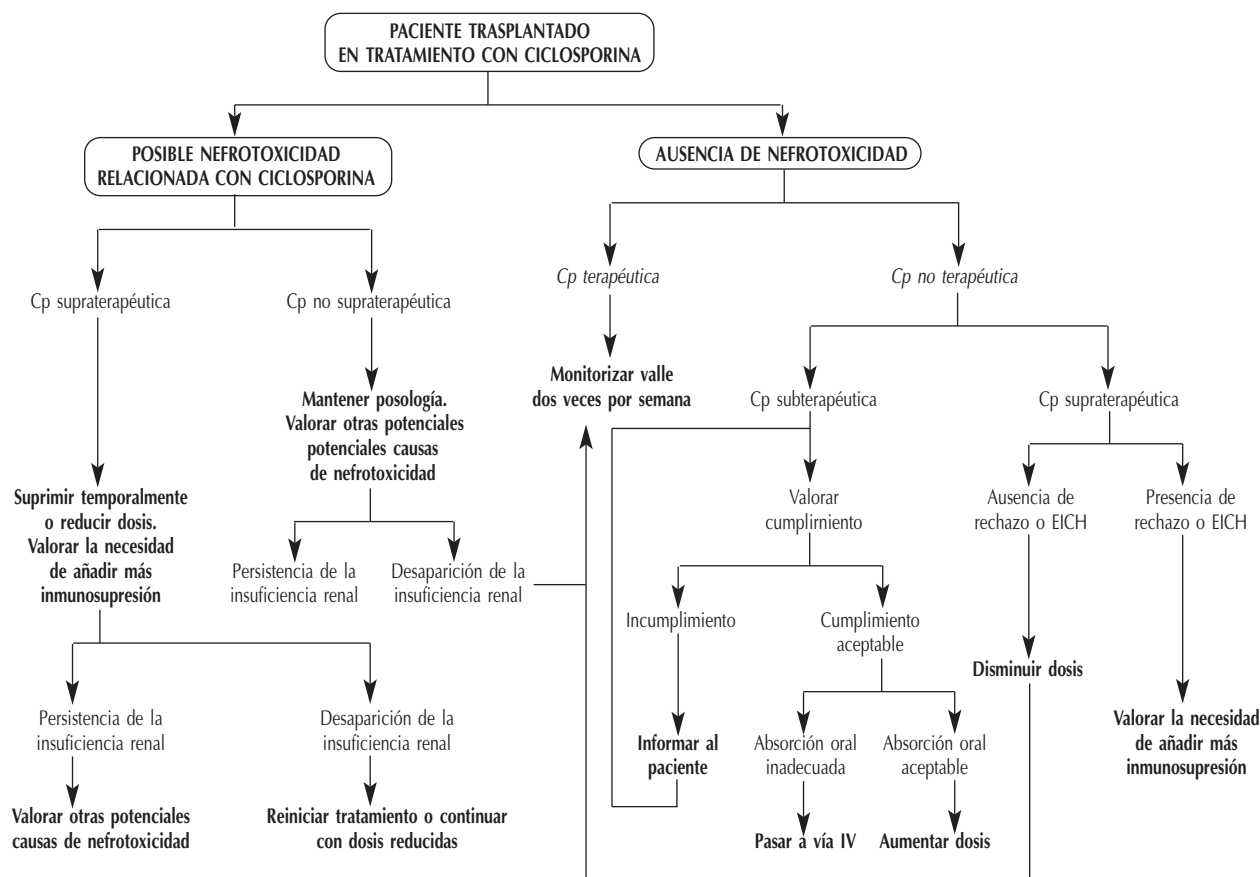


Fig. 1.—Estrategias para la individualización posológica de ciclosporina.

Tabla II. Modelo farmacostatístico final con términos autorregresivos para la individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal y parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos

Modelo estructural

$$DD = \frac{D_{max}^* \cdot C_0}{K_m^* + C_0} + \theta_{DDt-1} \cdot DD_{t-1} + \theta_{C_0t-1} \cdot C_{0t-1}$$

$$K_m^* = K_{mC} \cdot (1 - e^{-(T_{Km} \cdot T)})$$

$$D_{max}^* = D_{maxC} + D_{max_0} \cdot e^{-(T_{Dmax} \cdot T)}$$

$$D_{maxC} = \theta_{DmaxC} \cdot urea^{\theta_{urea}}$$

Modelo de varianza

B.1. Modelo de variabilidad interindividual

$$D_{max_i} \text{ (mg/kg/día)} = D_{max}^* \cdot \exp(\eta_{Dmax}) \quad \eta_{Dmax} \in N(0, \omega_{Dmax}^2)$$

$$K_{m_i} \text{ (ng/ml)} = K_m^* \cdot \exp(\eta_{Km}) \quad \eta_{Km} \in N(0, \omega_{Km}^2)$$

B.2. Modelo de variabilidad residual

$$DD_{ij} \text{ (mg/kg/día)} = DD_{ij}^* \cdot \exp(\epsilon) \quad \epsilon \in N(0, \sigma^2)$$

Parámetros de tendencia central (EE)

θ_{DmaxC}	1,03 (0,20)	K_{mC} (ng/ml)	93,60 (25,20)
θ_{urea}	0,19 (0,05)	T_{Km} (días-1)	0,079 (0,009)
D_{max_0} (mg/kg/día)	0,84 (0,17)	θ_{DDt-1}	0,760 (0,038)
T_{Dmax} (días-1)	0,011 (0,003)	θ_{C_0t-1} (ml · 10 ⁶ /kg/día)	-0,00380 (0,00045)

Parámetros de variabilidad interindividual y residual (EE)

ω_{Dmax} (%): 15,6 (10,5)	ω_{Km} (%): 39,4 (29,0)	σ (%): 8,2 (3,8)
----------------------------------	--------------------------------	-------------------------

FMO: -681,743.

DD: la dosis total diaria; D_{max} es la máxima dosis diaria que puede ser administrada; K_m es la concentración de ciclosporina en estado estacionario que se alcanza al administrar la mitad de la dosis máxima diaria; T: días post-trasplante; DD_{t-1} y C_{0t-1} son los términos autorregresivos de dosis diaria y concentración sanguínea de ciclosporina de primer orden, respectivamente; D_{max}^* y K_m^* representan la media poblacional de los parámetros D_{max}^* y K_m^* , respectivamente, ajustado por el efecto de las covariables; ω : variabilidad interindividual; σ : variabilidad residual.

pecíficas de pacientes subsidiarios de ajuste posológico. Hasta el momento existen publicados escasos artículos que cuantifiquen los parámetros farmacocinéticos poblacionales de CsA^{30,31}. Este hecho es más preocupante si hacemos referencia a la administración por vía oral^{11,16}; además, pocos estudios se han desarrollado para la actual microemulsión lipídica³². La caracterización de la evolución temporal de CsA en el organismo se ha realizado mediante el modelo monocompartmental³³, bicompartimental^{31,32} y tricompartmental³⁰. No obstante, debido a la elevada lipofilia, CsA confiere al organismo características de multicompartmentalidad y, por tanto, el modelo farmacocinético que mejor describe la evolución temporal de la concentración sanguínea de CsA tras su administración intravenosa es el modelo tricompartmental desarrollado por Serre-Debeauvais y cols. en pacientes con trasplante de médula ósea³⁰. Según estos autores, los parámetros farmacocinéticos poblacionales del modelo tricompartmental estimaban, mediante un algoritmo bayesiano, las concentraciones de CsA con un error de predicción medio inferior a 2 ng/ml (3%) y un valor

absoluto del error de predicción de 23,5 ng/ml (13%), y por tanto, este método podría ser utilizado eficientemente en la individualización posológica de CsA administrada por vía intravenosa.

Recientemente, nuestro equipo de investigación ha evaluado el potencial de la metodología bayesiana^{34,35} para el ajuste individualizado de dosis diaria en pacientes con trasplante renal en tratamiento con CsA (microemulsión lipídica) asociada a micofenolato de mofetilo y prednisona, a partir de C_0 en sangre total y, el tiempo post-trasplante (tabla II). Así, más del 80% de las predicciones realizadas con este modelo tenían un error de predicción inferior al 10% (85,1%; IC 95%: de 81,6 a 88,2%) en contraste con el modelo lineal que tan sólo presentó un 17,8% (IC 95%: de 14,5 a 21,4%).

No obstante, el método bayesiano también presenta una serie de inconvenientes como son su complejidad y la necesidad de disponer de una correcta caracterización de los parámetros poblacionales y de su variabilidad en poblaciones específicas de pacientes. En este sentido, la incorrecta selección de un modelo poblacional, o la selección de un mo-

delo desarrollado con la formulación tradicional, cuyos parámetros van a ser utilizados como información previa, podría conducir a importantes errores de dosificación.

Redes neuronales. Recientemente, se han desarrollado modelos de redes neuronales para el ajuste individualizado de dosis en pacientes en tratamiento con CsA. Las características intrínsecas de los modelos de redes neuronales posibilitan el control de los diversos factores que afectan el perfil farmacocinético de CsA, así como sus interacciones. En este sentido, Herman y cols. desarrollaron una red neuronal artificial para individualización posológica de CsA en pacientes con trasplante de hígado. Se utilizó una red de tres capas: la capa de salida, donde se sitúa la variable dependiente (dosis de CsA); la capa de entrada, donde se sitúan las variables independientes; y, la capa intermedia con diversos nodos que sirve de nexo entre la capa de entrada y de salida a través de una función logística³⁶. La red neuronal que incorpora la C₀, la edad, el sexo, el tiempo post-trasplante, y otras variables que cuantifican tanto la funcionalidad renal y hepática de los pacientes, permiten explicar el 88% de la variabilidad en la dosis de CsA. Esto supone que entre un 50-60% de las dosis predichas diferían menos de 25 mg y entre el 75-85% de las dosis predichas diferían no más de 50 mg. Aunque estos resultados son prometedores, es necesaria evaluar la utilidad práctica y clínica de esta herramienta en el proceso de individualización posológica de CsA.

Posteriormente, Camps y cols. desarrollaron y validaron tres tipos de redes neuronales: perceptrón multicapa, red neuronal FIR (en inglés «finite impulse response») y red recurrente Elman, para la predicción de concentraciones sanguíneas y dosis diarias de CsA en paciente con trasplante renal durante el primer año post-trasplante³⁷. La red neuronal FIR obtuvo los mejores resultados de predicción de C₀, con un error medio de predicción de 0,18 ng/mL (IC 95%: -6,9 a 7,2 ng/mL) y una precisión de 52,8 ng/mL (IC 95%: 47,8 a 58,3 ng/mL). Con relación a la predicción de dosis diarias de CsA, la red recurrente Elman permitió alcanzar un error de predicción medio de 0,07 mg/kg/día (IC 95%: 0,036 a 0,105 mg/kg/día) y una precisión de 0,27 mg/kg/día (IC 95%: 0,228 a 0,300 mg/kg/día).

Monitorización del ABC_{0-12 HORAS}

Generalmente, en farmacocinética el parámetro que mejor cuantifica la exposición global de organismo al fármaco es el área bajo la curva. La elevada correlación existente entre este parámetro far-

macocinético y la eficacia y seguridad del tratamiento con CsA, justifica la monitorización farmacocinética del ABC y el desarrollo de estrategias de individualización posológica de CsA basadas en este parámetro³⁸⁻⁴⁰.

En pacientes con trasplante renal, la exposición sistémica de CsA, expresada en términos de ABC durante el intervalo posológico de 12 horas (ABC_{0-12h}) ha sido identificada como el más sensible predictor de rechazo agudo y supervivencia del injerto durante el primer año post-trasplante. Concretamente, los pacientes con una biodisponibilidad inferior al 25% presentan una supervivencia del injerto durante el primer año post-trasplante (63,3%) significativamente menor que aquellos pacientes con una biodisponibilidad del 25 al 50% (83,4%)⁴¹. Además, diversos estudios realizados han identificado la variabilidad intrapaciente en el ABC_{0-12h} como un predictor de rechazo crónico^{42,43}. Así, tanto la inmunosupresión subóptima como la sobredosificación de CsA, condición presente en los pacientes con variabilidad superior al 20% en el valor del ABC, puede contribuir en un 27% a la ocurrencia de rechazo crónico en el trasplante renal. Los pacientes con una baja variabilidad, definida como coeficiente de variación en el ABC inferior al 20%, tienen una tasa de rechazo crónico (22%) significativamente menor al grupo de pacientes con alta variabilidad en la exposición a CsA (39%)⁴⁴. Además, la exposición a CsA, en pacientes con rechazo crónico, medida como ABC normalizada por el intervalo de dosis, es significativamente menor que en el grupo de pacientes estables (316 ng/ml vs 539 ng/ml). Esta evidencia ha determinado la necesidad de desarrollar estrategias de individualización posológica basadas en la cuantificación del ABC_{0-12h} o exposición total al fármaco que el paciente experimenta durante el intervalo de administración.

El ABC_{0-12h} deriva del análisis farmacocinético no compartimental, y consiste en determinar el ABC durante un intervalo posológico (τ), y calcular la concentración media en estado estacionario ($C_{ss} = ABC/\tau$). Para fármacos con linealidad cinética, la dosis administrada es directamente proporcional al ABC o a la C_{ss}. Sin embargo, como Grevel y cols. demostraron en pacientes trasplantados renales, en tratamiento concomitante con prednisona y la antigua formulación de ciclosporina, esto no sucede en el caso de CsA, donde la relación entre la dosis administrada y el ABC sigue un modelo de Michaelis-Menten tiempo-dependiente cuyos parámetros de presentan en la tabla III¹⁶.

El comportamiento no lineal de CsA invalida la individualización posológica basada en el principio de superposición como consecuencia de los importan-

Tabla III. Modelo farmacocinético de Michaelis-Menten de ciclosporina en pacientes con trasplante renal

Modelo	Parámetro	Media ± error estándar
$DD = \frac{V_{max} \cdot C^*}{(A/T \cdot K_m + C^*)}$	V _{max} (mg/día)	852 ± 63
	K _m (ng/mL)	349 ± 110
A = DPT, sí T ≥ DPT ≥ 1	T (días)	114 ± 21
A = T, sí DPT > T	ω _{vmax} (%)	43 ± 21
	ω _{km} (%)	117 ± 71
	σ (mg/día)	71 ± 36

C*: concentración media en estado estacionario deseada. C: concentración media en estado estacionario calculada como la relación entre AUC e intervalo posológico. DD: la dosis total diaria. V_{max} es la máxima dosis diaria que puede ser administrada y K_m es la concentración de ciclosporina en estado estacionario que se alcanza al administrar la mitad de la dosis máxima diaria. DPT: días post-trasplante; ω: variabilidad interindividual; σ: variabilidad residual.

tes errores de dosificación que puede conllevar su adopción. De acuerdo con los parámetros de la tabla III, un paciente estándar recibiendo una dosis de 700 mg/día al cabo de dos semanas alcanza una C_{ss} de 320 ng/ml; sin embargo, si este paciente recibiera una dosis de 500 mg al cabo de dos semanas se encontraría con una C_{ss} de 77 ng/ml y no de 228 ng/ml como cabría esperar de un modelo lineal. A la vista de estos datos, no es de extrañar el temor existente a una excesiva reducción de las dosis de CsA sobre todo en el post-trasplante inmediato. Por otra parte, como la K_m, o concentración de CsA que se alcanza cuando se administra la mitad de la máxima dosis diaria, no se estabiliza hasta transcurridos, en promedio, 3 meses es necesario un incremento de la frecuencia de la monitorización durante este periodo. La elevada variabilidad inter e intraindividual en el ABC de CsA durante el periodo inmediato post-trasplante justifica la elevada frecuencia de monitorización durante los primeros meses, y además coincide con el periodo de tiempo donde el paciente presenta un riesgo aumentado de nefrotoxicidad y rechazo agudo como consecuencia de la inestabilidad de la función inmunológica⁴⁵.

El modelo desarrollado por nuestro equipo de investigación para describir la relación entre la dosis diaria y C₀ (tabla II) es similar al modelo desarrollado por Grevel. A diferencia de este modelo no utilizaron la C_{ss} sino la C₀ en sangre completa. Además, aún cuando ambos modelos se han desarrollado a partir de información procedente de pacientes con trasplante renal, en este último caso a los pacientes se les administró la microemulsión lipídica en vez de la formulación tradicional, como sucede en el mo-

delo de Grevel y cols. Por otro lado, al ser C_{ss} un parámetro estimado (ABC/t) incorpora no sólo la variabilidad intrínseca a su cálculo, sino la gran variabilidad reconocida para la biodisponibilidad de la antigua formulación de CsA⁴⁶.

La utilización del valor de C₀, en lugar de C_{ss}, propuesta por nuestro modelo, se justifica por la buena relación lineal demostrada por algunos investigadores tanto para este valor y el ABC de CsA como para la relación entre las dosis administradas y el ABC en pacientes que reciben la microemulsión lipídica^{5,47}. Por tanto, la C₀, por no requerir la determinación previa del ABC para realizar la individualización posológica y por la menor variabilidad en la biodisponibilidad de la microemulsión lipídica respecto a la formulación tradicional, se manifiesta como un parámetro adecuado para realizar ajustes posológicos individualizados de CsA, a pacientes post-trasplantados, especialmente en su fase temprana (2 primeros meses).

En nuestro modelo, en la serie de pacientes tratados con la microemulsión lipídica, se observa como el tiempo medio necesario hasta alcanzar en los pacientes una estabilidad en la biodisponibilidad y, consecuentemente, la linealidad entre DD y C₀ (12,7 días para k_m y 90,9 para D_{max}) fue menor que la referida en la literatura para la formulación tradicional (114 días para k_m). Este hallazgo coincide con los datos de Kovarik y cols.⁴⁶ quienes en un ensayo clínico con 12 pacientes encuentran que la estabilización del ABC se produce tras 4-6 semanas del trasplante. Del mismo modo, los valores de los parámetros de variabilidad interindividual (ω_{D_{max}} y ω_{k_m}) establecidos en el modelo de C₀ son 65%, 66%, respectivamente, menores que en el modelo de Grevel. Este hecho se debe, posiblemente, tanto a la diferente biodisponibilidad de ambas formas farmacéuticas como a la utilización de C₀ en lugar de la concentración media en estado estacionario.

Nomogramas. Los parámetros poblacionales obtenidos con el modelo de Grevel permiten desarrollar un nomograma para la individualización posológica de CsA¹⁶. La tabla IV muestra la estrategia de individualización posológica propuesta por Grevel y cols. basándose en el modelo de Michaelis-Menten desarrollado. Inicialmente la dosis necesaria para alcanzar la concentración deseada se calcula a partir de los parámetros farmacocinéticos poblacionales. Posteriormente, cuando se dispone de concentraciones valle de CsA del paciente, se calcula alternativamente K_m y D_{max} durante los 46 días posteriores al trasplante. Estos parámetros serán los determinantes de la dosis a administrar al paciente para obtener una concentración de CsA en estado estacionario previamente fijada por el facul-

Tabla IV. Estrategia de individualización posológica de ciclosporina partir de la concentración en estado estacionario (C_{ss}) utilizando el modelo de Michaelis Menten para *Samdimmun*[®]

DPT	Modelo	Parámetro	
		Poblacional	Individual
Dosis inicial	$DD = \frac{V_{max} \cdot C^*}{(A/T \cdot K_m + C^*)}$	V _{max} = 852 mg/día K _m = 349 ng/mL	
Tres días	$DD = \frac{V_{max} \cdot C^*}{(3/114 \cdot K_m + C^*)}$	V _{max} = 852 mg/día	$K_{m'} = \frac{114}{3} \cdot \left[\frac{V_{max} \cdot C}{DD} - C \right]$
Siete días	$DD = \frac{V_{max} \cdot C^*}{(7/114 \cdot K_m + C^*)}$		$V_{max'} = \frac{DD}{C} \cdot \left[\frac{7}{114} \cdot K_m \cdot C \right]$
Hasta los 114 días	DD se individualiza del mismo modo, según el modelo de Michaelis-Menten. Fundamentalmente, esto se realizará cuando exista un posible cambio en los parámetros individuales del modelo (interacciones) o cuando se precise un cambio de C*.		
Tras primeros 114 días	DD se puede individualizar de forma lineal (es decir, proporcional a la diferencia entre C* y C), siempre y cuando no se sobrepase la V _{max} .		

C*: concentración media en estado estacionario deseada; C: concentración media en estado estacionario calculada como la relación entre AUC e intervalo posológico; DD: dosis total diaria; V_{max}: máxima dosis diaria que puede ser administrada; K_m: concentración de ciclosporina en estado estacionario que se alcanza al administrar la mitad de la dosis máxima diaria; A= días post-trasplante; T= tiempo necesario para la estabilización de Km.

tativo responsable de realizar la individualización posológica. Posteriormente, a partir del día 46 post-trasplante es cuando se puede asumir perfectamente la linealidad entre DD y C.

Esta metodología propuesta por Grevel y cols. no es la óptima por cuanto se desarrolló para la formulación tradicional de CsA. Además, las limitaciones aplicables a los nomogramas de dosificación descritas con anterioridad también son aplicables en este caso particular. No obstante, la información poblacional disponible en el modelo farmacoestadístico descrito podría utilizarse para desarrollar un algoritmo bayesiano de estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales y la predicción de la dosis de CsA. Sin embargo, esta estrategia no ha sido desarrollada posiblemente por la dificultad de su aplicación práctica.

Estimación bayesiana. La aplicación de la metodología bayesiana para la individualización posológica de CsA a partir del ABC, tras su administración oral, ha alcanzado resultados óptimos en el estudio llevado a cabo por Leger y cols. en pacientes estables con trasplante renal. La exactitud relativa obtenida para el ABC 12 horas post-administración y el C_{max} fue de -0,49 y -3,42%, respectivamente, y la

precisión de la estimación de estos parámetros del 2,00 y 4,32%, respectivamente¹².

Estimación del ABC_{0-12 HORAS}

Modelos lineales

La correcta caracterización del ABC exige la determinación de un elevado número de muestras de sangre a lo largo de un intervalo posológico y la permanencia en el hospital del paciente durante el tiempo de extracción de las muestras. Circunstancias ambas que limitan la frecuencia de monitorización del ABC en relación con C₀. Este inconveniente ha sido resuelto mediante el desarrollo de modelos lineales para la estimación del ABC utilizando un número reducido de muestras (en inglés denominados «limited sampling models», LSM). En estos modelos lineales la variable dependiente es el ABC y las variables independientes son las concentraciones de CsA extraídas a tiempos prefijados. La ecuación de los LSM podría describirse como¹⁷:

$$ABC = \text{Constante} + M_1 \cdot C_{t1} + M_2 \cdot C_{t2} + M_3 \cdot C_{t3} + \dots + M_i \cdot C_{ti} \quad \text{Ecuación 1}$$

Tabla V. Modelos de toma de muestras reducidas para predecir ABC_{0-12h} desarrollados en trasplante renal con *Sandimmun Neoral*[®]

Población	Técnica analítica	Muestras investigadas*	Modelo	r ²	Cte	M ₁	M ₂	M ₃
<i>Modelos con dos concentraciones sanguíneas</i>								
14 sRTx ⁷³	FPIA	0, 1, 1,5, 2, 3,5, 5, 8, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C _{1,5}	0,94	452,4	17,5	1,89	-
sRTx ⁷⁴	RIA	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C ₂	0,88	530,4	4,59	3,52	-
55 sRTx ⁷⁵	FPIA	0, 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 9, 12	Cte + M ₁ C ₂ + M ₂ C ₆	0,97	355,2	1,96	11,5	-
21 RTx ⁷⁶	FPIA	0, 1, 2, 3, 4, 8, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C ₂	0,95	312,7	1,84	4,39	-
44 RTx ⁷⁷	FPIA	0, 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 9, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C ₄	0,84	-	6,00	6,00	-
<i>Modelos con tres concentraciones sanguíneas</i>								
100 dnRTx ⁷⁸	FPIA	0, 1, 2, 3, 6, 9, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C ₂ + M ₃ C ₆	-	-	-	-	-
20 sRTx ⁵¹	FPIA	0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C ₁ + M ₃ C ₂	0,95	193,6	9,13	0,78	2,62
20 sRTx ⁷⁹	HPLC	0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C ₁ + M ₃ C ₃	-	135,1	5,19	1,27	4,15
15 sRTx ⁸⁰	RIA	0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12	Cte + M ₁ C ₁ + M ₂ C ₂ + M ₃ C ₆	0,96	196	0,82	0,96	9,53
15 sRTx ⁸¹	RIA	0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12	Cte + M ₁ C ₁ + M ₂ C _{2,5} + M ₃ C ₅	0,96	791,7	0,681	1,86	3,41
31 RTx ⁸²	FPIA	0, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12	Cte + M ₁ C ₀ + M ₂ C _{1,5} + M ₃ C ₄	-	24	3,66	2,11	4,54

* Muestra investigadas expresadas como tiempo transcurrido desde la última administración de ciclosporina.

FPIA: ensayo de inmunofluorescencia polarizada; RIA: radioinmunoensayo; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; sRTx: trasplante renal estable; dnRTx: trasplante renal de novo; RTx: trasplante renal.

Donde C_{ij} es la j-ésima concentración sanguínea medida a tiempo t_i y M_i es el coeficiente asociado al modelo lineal, la Constante es la ordenada en el origen del modelo y, el subíndice i representa el número de muestras incluidas en la ecuación. En la tabla V se describen las ecuaciones para predecir el ABC_{0-12h} desarrolladas en pacientes adultos con trasplante renal y en tratamiento con *Sandimmun Neoral*[®].

Estos modelos tan solo suponen una o dos muestras más de las habitualmente utilizadas durante la monitorización del C₀ para el ajuste individualizado. Sin embargo, no hay un acuerdo en relación con el número y la combinación óptima de muestras para predecir el ABC_{0-12h}, aunque se puede observar que la mayoría de modelos tienen en común una muestra cerca del t_{max} (entre 1,5 y 2,5 horas). Asimismo, en estos modelos cuando se utilizan 2 y 3 muestras para predecir el ABC, el porcentaje de muestras con un error de predicción superior al 15%, es inferior al 8% y al 4%, respectivamente.

El inconveniente de estos modelos es su escalabilidad puesto que sólo se pueden aplicar en las mismas condiciones que han sido desarrollados; es decir, en el mismo tipo de trasplante, en pacientes con características similares, cuando la monitorización se realiza con la misma técnica analítica y transcurrido el mismo tiempo post-trasplante, y la extracción de la muestra se realiza a los tiempos predeterminados. De hecho, la variabilidad establecida entre los diferentes métodos analíticos, en relación con la sensibilidad y especificidad, puede

depender del tiempo transcurrido tras la administración de CsA¹⁷. No obstante, diferentes autores han demostrado que la aplicación de estos modelos en pacientes que difieren en edad^{48,49}, en el tiempo transcurrido post-trasplante (trasplante de novo estabilizado frente a pacientes estables)^{50,51}, e incluso en el tipo de trasplante⁵², dan resultados similares a los del grupo utilizado para el desarrollo del modelo, validando de este modo su utilización en otros grupos. Sin embargo, cuando la terapia inmunosupresora de mantenimiento en pacientes con trasplante renal se basa en la administración de *Sandimmun Neoral*[®] a intervalos de 24 horas, los modelos presentados en la tabla V no son aplicables. En estas condiciones, las determinaciones de CsA extraídas a 1,5, 5, 12 y 24 horas post-administración (r^2 : 0,934) permiten estimar el ABC con suficiente exactitud y precisión⁵³.

Modelos bayesianos

Recientemente se han publicado resultados preliminares, tras la aplicación de la metodología bayesiana para la predicción del ABC y C_{max}, con una adecuada exactitud y precisión, a partir de sólo tres muestras (0, 1 y 3 horas post-administración). No obstante, estos resultados corresponden a pacientes con trasplante renal estables (tiempo post-trasplante superior a tres meses) y, por tanto, sería necesario validar la aplicación de esta metodología durante el periodo post-trasplante inmediato⁵⁴.

Monitorización del ABC_{0-4} HORAS y concentración dos horas post dosis

Aunque la monitorización de C_0 continúa siendo una herramienta útil y sencilla para optimizar la dosis de CsA, parece evidente que los resultados en los pacientes pueden mejorar si se adoptan otros métodos alternativos y/o complementarios de monitorización de CsA. En este sentido, se ha identificado la fase de absorción de CsA como la fase de mayor variabilidad intra e interindividual⁵⁵; de hecho, las 4 primeras horas tras la administración de la dosis CsA, es el periodo de máxima variabilidad farmacocinética y, posiblemente, proporciona una información más sensible que C_0 sobre la variabilidad interindividual en la absorción de ciclosporina. Además, se ha demostrado que los efectos farmacodinámicos de CsA, inhibición de la calcineurina y porcentaje de células T en sangre periférica activadas por IL-2, son máximos entre las 1,5 y 2,5 horas tras su administración oral^{56,57}. Por tanto, la búsqueda de nuevas herramientas de monitorización de CsA debería centrarse en la monitorización del perfil individual del paciente en las primeras horas después de la administración; es decir, durante la fase de absorción, si y solo si se identificasen parámetros cinéticos predictores a corto plazo de los resultados clínicos en el paciente trasplantado^{19,20}.

En un ensayo clínico prospectivo, los pacientes con trasplante de riñón de novo que alcanzaron ABC durante las primeras 4 horas post-dosis (ABC_{0-4h}) de 4.400 a 5.500 ng.h/mL en el 5º día post-trasplante (utilizando la técnica de radioinmunoensayo, RIA) tuvieron un 7% de rechazo agudo durante los primeros 3 meses post-trasplante, comparado con el 38% de rechazo en aquellos pacientes que no alcanzaron este nivel diana²⁰. Asimismo, en aquellos pacientes que alcanzaron niveles superiores a 5.500 ng.h/mL el grado de disfunción renal fue significativamente mayor que en los pacientes que alcanzaron niveles entre 4.400 y 5.500 ng.h/mL (33% frente a 6%; $p < 0,01$). La utilización de esta técnica de monitorización a partir del ABC_{0-4h} fue desarrollada en este ensayo clínico mediante su comparación con las técnicas de monitorización de concentraciones sanguíneas valle y del ABC_{0-12h} . Así, el ABC_{0-4h} fue el parámetro que mejor correlacionó con el rechazo agudo durante los primeros 90 días y también con la nefrotoxicidad. En este sentido, el ámbito terapéutico del ABC_{0-4h} transcurridos 5 días desde el trasplante renal de novo queda comprendido entre 4.400 y 5.500 ng.h/mL, y por tanto, se sugiere la utilización de la ecuación 2 para estimar la dosis diaria de CsA necesaria para obtener un ABC_{0-4h} de 5.000 ng.h/mL⁵⁸.

$$\text{Dosis diaria de CsA} = \frac{D_{\text{actual}} \cdot 5.000}{ABC_{0-4 \text{ horas}}} \quad \text{Ecuación 2}$$

Este nuevo escenario de monitorización de CsA, ha conducido al desarrollo de diversos modelos lineales para la predicción del ABC_{0-4h} a partir de un número limitado de muestras. David-Neto y cols. han descrito una ecuación para el cálculo del ABC_{0-4h} a partir de la concentración obtenida 2 horas después de la administración de CsA (C_2) el día 14 post-trasplante (Ecuación 3)⁵⁹.

$$ABC_{0-4h} = 451 + 2.729 \cdot C_2 \quad \text{Ecuación 3}$$

El ABC_{0-4h} calculado a partir de C_2 presenta una alta correlación con el ABC_{0-4h} calculado mediante el método trapezoidal ($r: 0,9$; $p < 0,001$). Con la finalidad de facilitar la monitorización clínica del ABC_{0-4h} en función de la C_2 en pacientes con trasplante renal estable, David y cols. han desarrollado y validado una ecuación para estimar la C_2 cuando la extracción de la muestra se realiza entre las 2 y 3 horas post-dosis (ecuación 4)⁶⁰:

$$C_2 = \frac{C_t}{e^{[-0,41 \cdot (t-2)]}} \quad \text{Ecuación 4}$$

Posteriormente, el International Neoral Renal Transplantation Study Group ha desarrollado diferentes modelos de estimación del ABC_{0-4h} a partir de un número limitado de muestras y en función del tiempo transcurrido desde trasplante en pacientes adultos (tabla VI)⁶¹.

De todas las muestras sanguíneas determinadas es la concentración 2 horas post dosis (C_2) la que mejor correlación presenta con el ABC_{0-4h} ($r^2 = 0,85$) y, se considera actualmente el mejor predictor de rechazo agudo¹⁹. Así, en un estudio realizado en 38 pacientes con trasplante renal, los pacientes que alcanzaron valores de C_2 por encima de 1.500 ng/mL el 7º día post-trasplante no experimentaron rechazo durante el primer mes post-trasplante⁶². En otro estudio realizado sobre 204 pacientes con trasplante renal se identificó el valor de C_2 de 1.700 ng/mL como nivel óptimo de inmunosupresión, durante las primeras dos semanas post-trasplante⁶³. Estos resultados han permitido establecer el ámbito terapéutico de C_2 , en función del tiempo post-trasplante (tabla VII).

En esta línea, Belitsky y cols. recomiendan realizar los ajustes de la dosis diaria de CsA, basándose en los resultados alcanzados en C_2 , considerando la existencia de una relación lineal entre la dosis y la

Tabla VI. Modelos de toma de muestras reducidas para predecir ABC_{0-4h} desarrollados en trasplante renal con *Sandimmun Neoral*® durante los primeros 3 meses post-trasplante⁶¹

Tiempo post-trasplante	Modelos predictivos y coeficientes*	r ²
<i>Modelos con una concentración sanguínea</i>		
Día 3	$ABC_{0-4h} = 466,9 + 2,49 \cdot C2$	0,85
Día 7	$ABC_{0-4h} = 1.214,1 + 2,01 \cdot C2$	0,67
Día 14	$ABC_{0-4h} = 785,1 + 2,34 \cdot C2$	0,85
Día 84	$ABC_{0-4h} = 452,3 + 2,27 \cdot C2$	0,85
<i>Modelos con dos concentraciones sanguíneas</i>		
Día 3	$ABC_{0-4h} = 644,6 + 1,16 \cdot C1 + 2,00 \cdot C3$	0,91
Día 7	$ABC_{0-4h} = 464,1 + 1,04 \cdot C1 + 2,29 \cdot C3$	0,93
Día 14	$ABC_{0-4h} = 118,2 + 0,93 \cdot C1 + 2,84 \cdot C3$	0,94
Día 84	$ABC_{0-4h} = 243,4 + 0,97 \cdot C1 + 2,59 \cdot C3$	0,92
<i>Modelos con tres concentraciones sanguíneas</i>		
Día 3	$ABC_{0-4h} = 318,7 + 0,71 \cdot C1 + 1,11 \cdot C2 + 1,29 \cdot C3$	0,96
Día 7	$ABC_{0-4h} = 265,4 + 0,87 \cdot C1 + 0,79 \cdot C2 + 1,62 \cdot C3$	0,97
Día 14	$ABC_{0-4h} = 274,3 + 0,76 \cdot C1 + 1,09 \cdot C2 + 1,38 \cdot C3$	0,98
Día 84	$ABC_{0-4h} = 129,5 + 0,77 \cdot C1 + 1,13 \cdot C2 + 1,31 \cdot C3$	0,98

* Las muestras fueron determinadas utilizando la técnica de enzimoimmunoensayo monoclonal EMIT.

concentración sanguínea de CsA que no contempla la influencia del tiempo post-trasplante y, en función de los valores terapéuticos definidos en la tabla VII (ecuación 5)²⁰.

$$\text{Dosis diaria de CsA} = \frac{D_{\text{actual}} \cdot C2_{\text{deseado}}}{C2_{\text{actual}}} \text{ Ecuación 5}$$

Los ámbitos terapéuticos presentados en la tabla VII pueden ser utilizados para el ajuste individualizado de dosis siempre y cuando la determinación de C2 se haya realizado mediante las técnicas analíticas de radioinmunoensayo (RIA) y enzimoimmunoensayo en las vertientes EMIT, AxSym, CEDIA y mTDx⁶⁴. Es importante destacar este hecho diferen-

cial respecto a la determinación de C0, cuyo valor estaba condicionado por la técnica utilizada, y por consiguiente, se habían establecido diferentes ámbitos terapéuticos de C0 en función de la técnica analítica utilizada en su monitorización. Esta ventaja analítica, contrasta con el problema técnico derivado de la elevada incidencia de valores de C2 superiores al límite superior de detección de la técnica analítica. Esta situación requiere la dilución de la muestra previa a su determinación, y representa una fuente adicional de variabilidad y discrepancia entre diferentes laboratorios. En este sentido, el control del proceso de monitorización solo podrá alcanzarse cuando se hayan establecido y consensado recomendaciones y/o directrices para la dilución y validación de las muestras sanguíneas de CsA⁶⁵.

Que duda cabe que el punto clave de la monitorización de C2 es la adherencia al tiempo de extracción de la muestra de sangre. En efecto, la exactitud de la estrategia de individualización posológica está condicionada por una desviación máxima de ± 15 minutos en el tiempo de extracción de la muestra. Variaciones superiores a las indicadas falsificarían por exceso la variabilidad de C2 y ocasionarían recomendaciones de modificación posológica erróneas¹⁹. Para evitar estas situaciones, existe la necesidad de una correcta organización de los procesos sanitarios y del personal profesional implicados y del paciente.

Tabla VII. Ámbito terapéutico de ciclosporina en trasplante renal para concentración dos horas post-dosis

Tiempo postrasplante	Ámbito terapéutico (ng/mL)
1.º mes postrasplante	1.360-2.040
2.º mes postrasplante	1.200-1.800
3.º mes postrasplante	1.040-1.560
4.º-6.º mes postrasplante	880-1.320
7.º-12.º mes postrasplante	720-1.080
> 12.º mes postrasplante	640-960

La adopción de este nuevo criterio de monitorización presenta la ventaja, al igual que la monitorización de C_0 de CsA, de requerir la extracción de una única muestra. Además de su simplicidad, proporciona una estimación exacta y precisa de la exposición sistémica a CsA, y consecuentemente de la respuesta clínica, reduciendo la incidencia y gravedad de episodios de rechazo agudo, así como la neurotoxicidad y nefrotoxicidad por CsA. Por otra parte, parece constituir una herramienta adecuada para realizar ajustes posológicos e identificar tempranamente pacientes con toxicidad derivada de una sobreexposición o con una biodisponibilidad baja y/o amplia variabilidad intraindividual⁶⁶.

OTRAS ESTRATEGIAS DE MONITORIZACIÓN

La medida de la funcionalidad hepática ha sido identificada como estrategia potencial de monitorización de CsA puesto que este fármaco es, mayoritariamente, metabolizado en hígado. En este contexto, el test respiratorio de la aminopirina es el primer test desarrollado para cuantificar la capacidad de metabolización hepática, sin embargo, el test respiratorio de la eritromicina (TRE) es el test más utilizado para cuantificar la capacidad de metabolización hepática de CsA ya que la eritromicina, y no la aminopirina, es un fármaco metabolizado por los enzimas de la familia 3A4 del complejo enzimático citocromo P450 (CYP3A4)⁶⁷. La figura 2 presenta la relación existente entre el aclaramiento de CsA y el valor del TRE. De esta relación, se desprende que conocido el valor del TRE se puede inferir el aclaramiento aparente de CsA y, así, optimizar el régimen posológico que debe recibir cada paciente.

El TRE es una prueba de laboratorio con mayor sensibilidad que especificidad, de tal forma que un resultado bajo en el TRE necesariamente no significa que el paciente presente una insuficiencia hepática. Estas características, limitan la utilidad clínica del TRE como prueba diagnóstica de funcionalidad hepática. Sin embargo, clínicamente, el cambio del resultado del TRE entre dos situaciones puntuales puede ser de interés para determinar la magnitud de algunas interacciones farmacológicas. En efecto, respecto al nivel basal, el cambio en el TRE puede confirmar el efecto que la administración concomitante de inductores enzimáticos, provoca sobre la actividad del CYP3A4 y, por tanto, sobre los requerimientos de CsA.

El principal inconveniente del TRE radica en la existencia del metabolismo presistémico de CsA. No obstante, en la actualidad se está desarrollando un TRE en el que la administración se realiza por vía

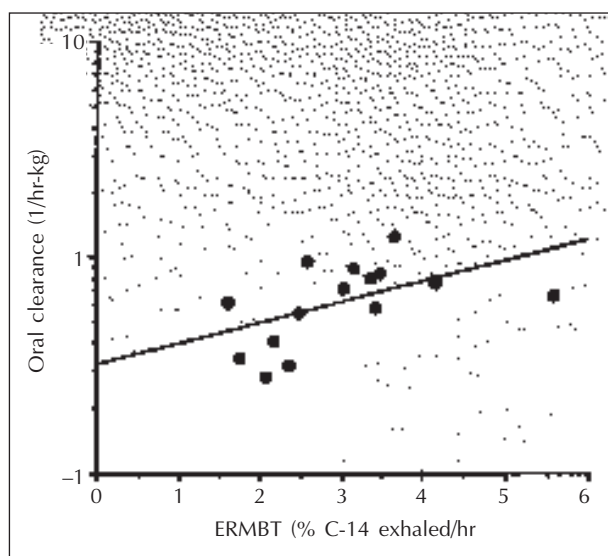


Fig. 2.—Aclaramiento de ciclosporina en función del test respiratorio de la eritromicina (ERMBT).

oral y el grupo metílico de la eritromicina se halla marcado con ^{13}C . En cualquier caso, todavía hoy existe muy poca experiencia clínica en este test y, aunque parece ser un método adecuado y no cruento para diferenciar el metabolismo hepático de CsA de su metabolismo intestinal, su utilización quedaría restringida al ámbito de la investigación clínica.

DISCUSIÓN

De todas las estrategias de monitorización farmacocinética de CsA desarrolladas hasta el momento, la adoptada por la mayoría de hospitales españoles ha sido la monitorización de C_0 y, más recientemente, C_2 . Las ventajas que presentan ambas técnicas en relación con su simplicidad, coste y resultados clínicos en los pacientes con trasplante renal *de novo* han impulsado la implantación de estas estrategias de individualización posológica que permiten reducir el rechazo agudo y garantizar la supervivencia del injerto de forma más eficiente que la monitorización del $\text{ABC}_{0-12\text{h}}$ y el $\text{ABC}_{0-4\text{h}}$, incluso cuando se emplean sus respectivos modelos de estimación a partir de un número limitado de muestras sanguíneas.

La controversia surge a la hora de decidir cual de estos dos valores, C_2 o C_0 , es el predictor óptimo. No obstante, posiblemente la monitorización simultánea de C_0 y C_2 sea la situación ideal por cuanto que permite obtener información farmacocinética sobre la absorción y eliminación individual de CsA.

Aunque hasta el momento se habían obtenido resultados óptimos con la individualización posológica a partir de C0, los resultados obtenidos recientemente con C2 hacen ya casi imprescindible la utilización de esta estrategia monitorización farmacocinética en la práctica clínica. No obstante, el beneficio clínico a largo plazo de la monitorización de C2 en los pacientes trasplantados *de novo* y, durante el periodo de mantenimiento, no se ha evidenciado todavía de manera prospectiva⁶⁸. Según Oellerich y cols. la monitorización de C2 se presenta como una estrategia que puede ser particularmente útil durante la primera semana post-trasplante donde es imprescindible alcanzar un adecuado nivel de exposición a CsA y una adecuada inmunosupresión con el objeto de prevenir el rechazo agudo⁶⁹. Si esto es así, transcurrido este periodo, ¿sería suficiente monitorizar solamente C0 o se deberían alternar o simultanear ambas técnicas? Además, las interacciones farmacológicas potenciales en estos pacientes son elevadas, y cabe preguntarse si C2 es capaz de predecirlas como lo hace C0⁷⁰.

Además, si en un paciente se observa una baja correlación entre C2 y C0, entonces es difícil seleccionar la mejor estrategia de monitorización para realizar los ajustes posológicos. De hecho, las primeras cuatro horas post-dosis representan el periodo con mayores diferencias interindividuales y, aunque el pico de absorción se produce entre 1,5 y 2,5 horas en la mayoría de pacientes^{55,66} existe un grupo de pacientes con absorción retardada donde la concentración máxima se alcanza a un tiempo superior, tal y como representa la figura 3. Esta situación justificaría la baja correlación encontrada entre C2 y C0 en algunos pacientes y por tanto, sería necesario en estos casos monitorizar un nuevo punto, (de 3 a 6 horas post-dosis), para descartar la existencia de una absorción retardada o, por el contrario, una biodisponibilidad baja. En los pacientes con una biodisponibilidad baja, ambos puntos deberían estar bajos y la dosis de CsA se debería aumentar y ajustar de acuerdo con el valor de C2. Por el contrario, en los pacientes con absorción retardada el segundo punto podría ser incluso superior al C2 y, por tanto, el aumento de dosis puede conllevar toxicidad⁷¹. Lamentablemente, todavía no existe evidencia científica suficiente que ayude a la toma de decisiones en estas situaciones que con bastante frecuencia surgen en los pacientes trasplantados.

Actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos multicéntricos, en pacientes con trasplante renal, que tratan de establecer definitivamente las ventajas clínicas de la monitorización de CsA durante la fase de absorción, o C2, frente a C0. En este sentido, sería necesario realizar en el contexto de un

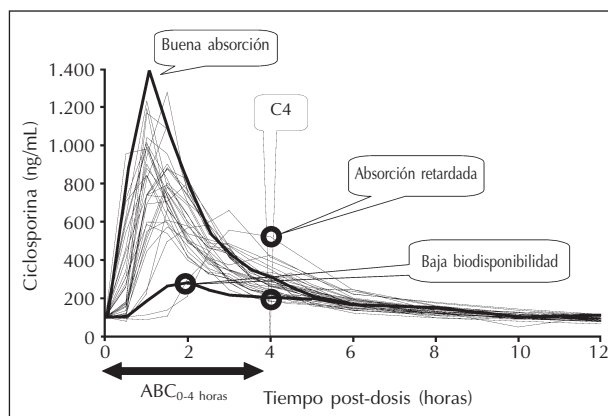


Fig. 3.—Variabilidad interindividual en la absorción de ciclosporina (Neoral[®]) (adaptada de Levy y cols.¹⁹).

ensayo clínico, una validación prospectiva a largo plazo, de la efectividad y seguridad de los ámbitos terapéuticos establecidos para C2 en función del tiempo post-trasplante^{71,72}. Mientras tanto, cada hospital debe plantearse su propia estrategia de individualización posológica que debería incluir la monitorización de un punto durante la fase de absorción (C2 o equivalente) en trasplante *de novo* durante, al menos, los primeros 1-3 meses post-trasplante.

Por último, sería imprescindible cuantificar y modelar la influencia del tiempo post-trasplante y otras covariables predictoras sobre la biodisponibilidad de CsA y, desarrollar algoritmos bayesianos de estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales, lo que permitiría mejorar las actuales ecuaciones predictivas para la individualización posológica basándose en C2 y prevenir importante errores de dosificación al considerar la existencia de una relación lineal, en un fármaco de conocido comportamiento cinético no-lineal y tiempo dependiente; e incluso, desarrollar redes neuronales para la predicción de la dosis de CsA a partir de C2, al igual que se realizó en su momento con C0.

En conclusión, las ventajas que se han evidenciado en la monitorización de C0 y C2, justifican la implantación de estas estrategias de monitorización en pacientes con trasplante renal. Sin embargo, la información disponible hasta el momento no permite adoptar una de las dos técnicas como estrategia exclusiva para realizar ajustes posológicos en trasplante renal. En este sentido, sería necesario cuantificar y modelar la influencia del tiempo post-trasplante y otras covariables predictoras sobre la cinética no lineal de CsA para la individualización posológica utilizando C2 y, obtener más información que avalara el beneficio clínico a largo plazo de esta

estrategia durante el periodo post-trasplante inmediato y de mantenimiento, así como, los ámbitos terapéuticos actualmente establecidos para C2 en trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES: Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 43: 345-353, 1988.
2. Yee GC, Salomon DR: Cyclosporine. En: Evans W, Schentag J, Jusko W. *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring*. 3th edition. Vancouver, pp: 28.1-28.40, 1992.
3. Evans RW, Manninen DL, Dong FB, Ascher NL, Frist WH, Hansen JA, y cols.: Immunosuppressive therapy as a determinant of transplantation outcomes. *Transplantation* 55: 1297-1305, 1993.
4. Lindholm A, Dahqvist R, Groth CG, Sjöqvist F: A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 30: 443-452, 1990.
5. Tsumoda SM, Aweeka FT: The use of therapeutic drug monitoring to optimise immunosuppressive therapy. *Clin Pharmacokinet* 30: 107-140, 1996.
6. Schroeder TJ, Moore LW: Efficacy endpoints conference on acute rejection in kidney transplantation: summary report of the database. *Am J Kidney Dis* 31: S31-S39, 1998.
7. Grevel J: Optimisation of immunosuppressive therapy using pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet* 23: 380-390, 1992.
8. Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M: Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet* 30: 141-179, 1996.
9. Destache CJ: Economic aspects of pharmacokinetics services. *Pharmacoeconomics* 3: 433-436, 1993.
10. Shibata N, Hoshino N, Yamaji A, Park KI, Inoue H, Tomoyoshi T, y cols.: Erythrocyte-to-plasma distribution ratio of cyclosporine: a useful indicator to predict cyclosporine pharmacokinetics and physiological changes during cyclosporine monitoring. *Transplant Proc* 28: 1313-1315, 1996.
11. Anderson JE, Munday AS, Kelman AW, Whiting B, Briggs JD, Knepl J, y cols.: Evaluation of a bayesian approach to the pharmacokinetic interpretation of cyclosporin concentrations in renal allograft recipients. *Ther Drug Monit* 16: 160-165, 1994.
12. Leger F, Debord J, Le Meur Y, Rousseau A, Büchler M, Lachâtre G, y cols.: Maximum *a posteriori* bayesian estimation of oral cyclosporin pharmacokinetics in patients with stable renal transplants. *Clin Pharmacokinet* 41: 71-80, 2002.
13. Herman RA, Min DI: Artificial neural network prediction of cyclosporine dose in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 61: 157, 1997.
14. Nashan B, Cole E, Levy G, Thervet E: Clinical validation studies of neoral C2 monitoring: a review. *Transplantation* 73: S3-S11, 2002.
15. Midtvedt K, Faulchald P, Bergan S, Hoiieggen A, Hallan S, Svarstad E, y cols.: C2 monitoring in maintenance renal transplant recipients: is it worthwhile? *Transplantation* 76: 1236-1238, 2003.
16. Grevel J, Bradley K, Post BS, Kahan MD: Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 651-660, 1993.
17. David OJ, Johnston A: Limited sampling strategies for estimating cyclosporin area under the concentration-time curve: review of current algorithms. *Ther Drug Monit* 23: 100-114, 2001.
18. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R, y cols.: Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel. *Ther Drug Monit* 17: 642-654, 1995.
19. Levy GA: C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. *BioDrugs* 15: 279-290, 2001.
20. Belitsky P, Dunn S, Johnston A, Levy G: Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipient. *Clin Pharmacokinet* 39: 117-125, 2000.
21. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R: Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporin nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 68: 55-62, 1999.
22. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Tetzloff W, Kutz K: Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *J Pharm Sci* 83: 444-446, 1994.
23. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, Tetzloff W, Grevel J, Kutz K: Improve dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharm Res* 11: 301-304, 1994.
24. Savoldi S, Maiorca R, Chiappini R, Scolari F, Sandrini S: Trough cyclosporine concentration variability. *Transplant Proc* 30: 1642-1644, 1998.
25. Citterio F, Torricelli P, Serino F, Foco M, Pozzetto U, Fioravanti P, y cols.: Low exposure to cyclosporine is a risk factor for the occurrence of chronic rejection after kidney transplantation. *Transplant Proc* 30: 1688-1690, 1998.
26. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D: The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1,347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation* 56: 307-315, 1993.
27. Jiménez NV, Casabó VG, Sancho V: Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. 1^a Edición, Valencia, AFAHPE, 1997. Capítulo VI, pp. 29-40.
28. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Sancho A, Pallardó L, Jiménez NV: Interacción entre ciclosporina e itraconazol en un paciente con trasplante renal. *Nefrología* 19: 365-369, 1999.
29. Rodríguez J: Estudio de la variabilidad poblacional en farmacocinética y farmacodinamia (I). Conceptos generales. *Cienc Pharm* 6: 96-106, 1996.
30. Serre-Debeauvais F, Iliadis A, Tranchand B, Michallet M, Benzekri S, Ardiet C, y cols.: Bayesian estimation of cyclosporine in bone marrow graft. *Ther Drug Monit* 12: 16-22, 1990.
31. Wu G, Cossetini P, Furlanut M: Prediction de blood cyclosporine concentrations in haematological patients with multidrug resistance by one-, two- and three-compartment models using bayesian and non-linear least squares methods. *Pharmacol Res* 34: 47-57, 1996.
32. Debord J, Risco E, Harel M, Le Meur Y, Büchler M, Lachâtre G, y cols.: Application of a gamma model of absorption to oral cyclosporine. *Clin Pharmacokinet* 40: 375-382, 2001.
33. Breab VD, Charpiat B, Sab JM, Maire P, Jelliffe RW: How many patients and blood levels are necessary for population pharmacokinetic analysis? A study of a one compartment model applied to cyclosporine. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 283-288, 1996.
34. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Casabó VG, Pallardó LM, Jiménez NV: Individualización Posológica de Ciclosporina Mediante Metodología Bayesiana en Pacientes con Trasplante Renal. *Farmacia Hospitalaria* 23: 343-350, 1999.
35. Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Jiménez NV, Pallardó L: Modelado farmacocinético de ciclosporina en pacientes con trasplante renal. *Farmacia Hospitalaria* 2003 (en prensa).

B. PORTA y cols.

36. Herman RA, Min DI: Artificial neural network prediction of cyclosporine dose in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 61: 157, 1997.
37. Camps G, Porta B, Soria E, Martín JD, Serrano AJ, Pérez-Ruixo JJ, Jiménez NV: Prediction of cyclosporine dosage in patients after kidney transplantation using Neural Network. *IEEE on Biomedical Engineering* 4: 2-7, 2003.
38. Bowles MJ, Waters JB, Lechler RI, Williams G: Do cyclosporin profiles provide useful information in the management of renal transplant recipients? *Nephrol Dial Transplant* 11: 1597-1602, 1996.
39. Kaplan B, Wang Z, Abecassis M, Stuart FP, Kaufman DB: Cyclosporine pharmacokinetics and risk of recurrent rejection in recipients of simultaneous pancreas/kidney transplants. *Ther Drug Monit* 18: 556-561, 1996.
40. Kelles A, Van Damme-Lombaerts R, Tjandra-Maga TB, Van Damme B: Long-term cyclosporine A pharmacokinetic profiles in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Int* 9: 546-550, 1996.
41. Lindholm A, Kahan BD: Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 54: 205-218, 1993b.
42. Kahan BD: Pharmacokinetic considerations in the therapeutic application of cyclosporine in renal transplantation. *Transplant Proc* 28: 2143-2141, 1996.
43. Savoldi S, Maiorca R, Maderna M, Chiappini R, Corbetta G: Low intra-patient variability of blood cyclosporine levels is correlated with excellent graft survival. *Transplant Proc* 29: 288-289, 1997.
44. Kahan BD: High variability of drug exposure: a biopharmaceutical risk factor for chronic rejection. *Transplant Proc* 30: 1639-1641, 1998.
45. Bowles MJ, Waters JB, Lechler RI, Williams G: Do cyclosporin profiles provide useful information in the management of renal transplant recipients? *Nephrol Dial Transplant* 11: 1597-1602, 1996.
46. Kovarik JM, Mueller EA, Richard F, Niese D, Halloran PF, Jeffery J: Evidence for earlier stabilization of cyclosporine pharmacokinetics in the novo renal transplant patients receiving a microemulsion formulation. *Transplantation* 62: 759-763, 1996.
47. Friman S, Backman L: A new microemulsion formulation of cyclosporin. Pharmacokinetic and clinical features. *Clin Pharmacokinet* 30: 181-193, 1996.
48. Meier-Kriesche HU, Kaplan B, Brannan P, Kahan BD, Portman RJ: A limited sampling strategy for the estimation of eight-hour Neoral areas under the curve in renal transplantation. *Ther Drug Monit* 20: 401-407, 1998.
49. Filler G, Mai I, Filler S, Ehrich JH: Abbreviated cyclosporine AUCs on Neoral-the search continues! *Pediatr Nephrol* 13: 98-102, 1999.
50. Amante AJ, Kahan BD: Abbreviated AUC strategy for monitoring cyclosporine microemulsion therapy in the immediate post-transplant period. *Transplant Proc* 28: 2162-2163, 1996.
51. Serafinowicz A, Gaciong Z, Majchrzak J, Serafinowicz A: Abbreviated kinetic profiles to estimate exposure to CyA in renal allograft recipients treated with Sandimmun-Neoral. *Transplant Proc* 29: 277-279, 1997.
52. David O, Johnston A, Cooney G: Sparse sample measurement of cyclosporin AUC after Neoral in heart transplant patients. *Ther Drug Monit* 21: 447, 1999.
53. Schädeli F, Marti HP, Frey FJ, Uehlinger DE: Population pharmacokinetic model to predict steady-state exposure to once-daily cyclosporin microemulsion in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 41: 59-69, 2002.
54. Leger F, Debord J, Le Meur Y, Rousseau A, Büchler M, Lachâtre G, y cols.: Maximum *a posteriori* bayesian estimation of oral cyclosporin pharmacokinetics in patients with stable renal transplants. *Clin Pharmacokinet* 41: 71-80, 2002.
55. Johnston A, David OJ, Cooney GF: Pharmacokinetic validation of Neoral absorption profiling. *Transplant Proc* (Supl. 3A): 32: 53-56, 2000.
56. Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J: The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation* 68: 1356-1361, 1999.
57. Sindhi R, La Vía MF, Paulling E: Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine + rapamycin regimen (abstract no 12). *Transplantation* 69: 432-436, 2000.
58. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, y cols.: Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 12: 828-833, 2001.
59. David-Neto E, Britto Z, Alves C, Lemos F, y cols.: Cyclosporin-A blood concentration at 2 hours is the best parameter to calculate area under the time-concentration curve (0 to 4 hours). En: The Second Annual Congress of American Society of Transplantation *Transplant* 2001; Chicago, Illinois, 11-16 mayo 2001.
60. David OJ, Johnston A: A practical tool for estimating cyclosporin blood concentrations at 2 h post-dose (C2) in stable renal transplant patients. *Transplant Proc* 32: 553, 2000.
61. International Neoral Renal Transplantation Study Group: Cyclosporine microemulsion (Neoral®) absorption profiling and sparse-sample predictors during the first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2: 148-156, 2002.
62. Keown P, for the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group: Absorption profiling of cyclosporin microemulsion (Neoral®) during the first two weeks after renal transplantation. *Transplantation* 72: 1024-1032, 2001.
63. Barama A, Perner F, Beauregard Zollinger, y cols., for the Neoral Phase IV Study Group: Absorption profiling of cyclosporine therapy for the novo kidney transplantation: a prospective randomized study comparing sparse sampling to trough monitoring (abstract no. 190). *Transplantation* 69 (Supl.): 162, 2000.
64. Johnston A, Chusney G, Schütz E, Oellerich M, Lee TD, Holt DW: Monitoring cyclosporin in blood: between-assay differences at trough and 2 hours post-dose (C2). *Ther Drug Monit* 25: 167-173, 2003.
65. Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A, Morris RG, Napoli KL, Shaw LM: International federation of clinical chemistry/International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology working group on immunosuppressive drug monitoring. *Ther Drug Monit* 24: 59-67, 2002.
66. Belitsky P, Levy GA, Johnston A: Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplant Proc* 32 (Supl. 3A): 45-52, 2000.
67. Watkins PB: Erythromycin breath test and clinical transplantation. *Ther Drug Monit* 18: 368-371, 1996.
68. Midtvedt K, Fauchald P, Bergan S, Hoiegggen A, Hallan S, Svarstad E, y cols.: C2 monitoring in maintenance renal transplant recipients: is it worthwhile? *Transplantation* 76: 1236-1238, 2003.
69. Oellerich M, Armstrong VW: Two-hour cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor Neoral Therapy? *Ther Drug Monit* 24: 40-46, 2002.
70. Porta B, Pérez JJ, Bertolín B, Jiménez NV: Interacciones farmacológicas de ciclosporina en pacientes con trasplante renal. *Aten Farm* 322-342, 2000.
71. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K: Patient management by neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 73 (Supl.): S12-S18, 2002.

INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE CICLOSPORINA

72. Brunet M, Campistol JM, Millán O, Vidal E, Esforzado N, Rojo I, y cols.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations of cyclosporine therapy in stable renal transplant patients: evaluation of long-term target C2. *International Immunopharmacology* 3: 987-999, 2003.
73. Tsang WK, Ho YW, Tong, Chan WH, Chan A: Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: conversion study in stable renal transplant recipients. *Transplant Proc* 28: 1330-1332, 1996.
74. Foradori AC, Mezzano S, Martínez L, y cols.: Clinically specific sparse sampling method for the evaluation of cyclosporine A (CyA) exposure in stable kidney transplantation (abstract). *Ther Drug Monit* 21: 435, 1999.
75. Kahan BD, Dunn J, Fitts C, Van Buren D, Wombolt D, Pollak R, y cols.: 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* 59: 505-511, 1995.
76. Keown P, Landsberg F, Halloran P, Shoker A, Rush D, Jeffery J, y cols.: A randomized, prospective multicenter pharmacoeconomic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 62: 1744-1752, 1996.
77. Marsh CL: Abbreviated pharmacokinetic profiles in area-under-the-curve monitoring of cyclosporine therapy in the novo renal transplant patients treated with Sandimmun or Neoral. Neoral Study Group. *Ther Drug Monitor* 21: 27-34, 1999.
78. Hussain M, Zafar N, Bux A, Sultan S, Hashmi A, Hussain Z, y cols.: Pharmacokinetics of cyclosporine microemulsion in Pakistani renal allograft recipients: correlation of trough peak levels with 7-point and 3-point AUC. *Transplant Proc* 30: 3555, 1998.
79. Gaspari F, Anedda MF, Signori O, Remuzzi G, Perico N: Prediction of cyclosporine area under the curve using three-point sampling strategy after Neoral administration. *J Am Soc Nephrol* 8: 647-652, 1997.
80. Foradori AC, Martínez L, Vaccarezza A, Elberg L, Loveluck A, Pinto C: Pharmacokinetics of a new galenic formulation of oral cyclosporine A in stable kidney transplanted patients. *Transplant Proc* 26: 2969-2972, 1994.
81. Foradori AC, Martínez L, Elberg A, Vaccarezza A, Loveluck A, Pinto C: Preliminary pharmacokinetic evaluation of a new galenic formulation of oral cyclosporine A: Neoral. *Transplant Proc* 27: 1813-1814, 1995.
82. Meier-Kriesche HU, Alloway R, Gaber AO, Canafax DM, Kaplan B: A limited sampling strategy for the estimation of 12-hour SangCya and Neoral AUCs in renal transplant recipients. *J Clin Pharmacol* 39: 166-171, 1999.