

La progresión de la ERC, la disminución de la acción fosfatúrica de FGF 23, y la menor tasa de vitamina D producen una situación de resistencia a la acción «fosfatúrica» de FGF 23 y, en consecuencia, aumenta la tasa plasmática de P, y éste, a través de un «sensor del P», en la glándula paratiroidea, regula el gen que codifica PTH, aumentándola y, por otra parte, la hiperfosforemia y a través del cotransportador Pit-1, traslada el P extracelular a los compartimentos intracelulares y una vez aquí, el P actúa como señal de un aumento de la expresión de agentes de la nucleación mineral⁵.

A este proceso colabora la deficiencia de vitamina D, ya que no se pueden inhibir la acción de los linfocitos Th1, los cuales continúan activando y perpetuando el proceso de DE.

En conclusión, la prevalencia de ERC en una población no seleccionada y espontánea es elevada. La enfermedad arteriosclerótica se correlaciona no sólo con la función renal, sino también con la edad y con la presión del pulso. Los mecanismos patogénicos son conocidos y es por tanto preciso un cambio de paradigma no sólo en el diagnóstico precoz de la ERC, sino también en la detección de la lesión vascular incipiente y, para ello, sería preciso que en todos los servicios de nefrología y en su colaboración con atención primaria se establecieran programas de detección precoz de la ERC y su lesión vascular, a fin de disminuir la progresión de la ERC y la morbilidad cardiovascular.

1. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66:1310-4.
2. <http://www.senefro.org>
3. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco ALM, on behalf of the EPIRCE study group. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int* 2005;68(Supl 99):S16-S19.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 2004;351:1296-35.

5. Rodríguez Portillo M. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica: avances en patogenia, diagnóstico y tratamiento. En: Cannata JB (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, 2010;169.

C. Pereira Feijoo¹, V.E. Martínez Maestro¹, N. Bretaña Vilanova¹, L. Queija Martínez¹, A. Otero González²

¹ Servicio de Nefrología. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Ourense.

² Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Ourense.

Correspondencia: A. Otero González
Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario de Ourense.
alfonso.otero.gonzalez@sergas.es

Monitorización de niveles de sirolimus: ¿cómo afecta el inmunoensayo utilizado?

Nefrología 2011;31(3):359-61

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10857

Sr. Director:

Sirolimus, inmunosupresor utilizado en la prevención del rechazo de órganos trasplantados, presenta un estrecho margen terapéutico y una elevada variabilidad interindividual e intraindividual. La monitorización de sus niveles sanguíneos es esencial para evitar el rechazo del órgano y prevenir algunos de sus efectos adversos¹. Hasta el momento, el método más utilizado para la determinación de sus concentraciones en sangre era un inmunoensayo de micropartículas (MEIA, Abbott Laboratories[®]) a través del analizador IMx^{®2-6}. Sin embargo, en 2010 Abbott Laboratories[®] cesó la comercialización de los reactivos para esta técnica, sustituyéndolos por un nuevo inmunoensayo de quimioluminiscencia (CMIA) a través del analizador Architect[®]. Los resultados de diferentes inmunoensayos no siempre son equivalentes, ya que las técnicas pueden presentar diferentes pretratamientos

de la muestra, reactividad cruzada con los metabolitos del fármaco, o límites de cuantificación.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar los niveles de sirolimus en pacientes trasplantados renales, obtenidos a través del análisis de la misma muestra sanguínea por dos inmunoensayos (IMx[®] y Architect[®]). Se incluyeron en el estudio las muestras recibidas en el Hospital del Mar para la determinación de niveles de sirolimus, durante el primer semestre de 2010 (período de disponibilidad de reactivos para ambas técnicas). Se analizaron un total de 21 muestras procedentes de 13 pacientes trasplantados renales (10 hombres, edad: 57,5 años [DE = 12,4], tiempo postrasplante 5,25 años [Q1-Q3 = 4,13-9,44]).

Las concentraciones medias obtenidas fueron 4,98 ng/ml (DE = 2,14) para IMx[®] y 8,37 ng/ml (DE = 3,01) para Architect[®]. La diferencia media absoluta entre las dos técnicas fue de +3,39 ng/ml (DE = 1,76) para Architect[®] con respecto a IMx[®].

En la figura 1 se observa el gráfico de Bland-Altman mostrando las diferencias entre las dos técnicas. En la figura 2 se muestra la correlación de mínimos cuadrados entre ambas técnicas. El coeficiente de correlación de Pearson fue $r = 0,819$.

En 13 de las 21 muestras, la diferencia entre las dos técnicas fue superior al 50%, especialmente en las muestras inferiores a 5 ng/ml (9/11 frente a 4/10; $p = 0,080$).

Dos de las muestras analizadas por IMx[®] (9,5%) se encontraron por debajo de su límite de cuantificación (LC: 2,5 ng/ml), mientras que no se detectó ninguna de las muestras analizadas por Architect[®] (LC: 0,7 ng/ml).

El 47,6% (10/21) de las muestras analizadas por IMx[®] estaban dentro del margen terapéutico (5-15 ng/ml), siendo el 52,4% (11/21) restante infraterapéuticas. Sin embargo, de las muestras analizadas en Architect[®], un 76,2% (16/21) estaban dentro del margen terapéutico, un 19,0% (4/21) eran infraterapéuticas y un 4,8% (1/21), supratrapéuticas.

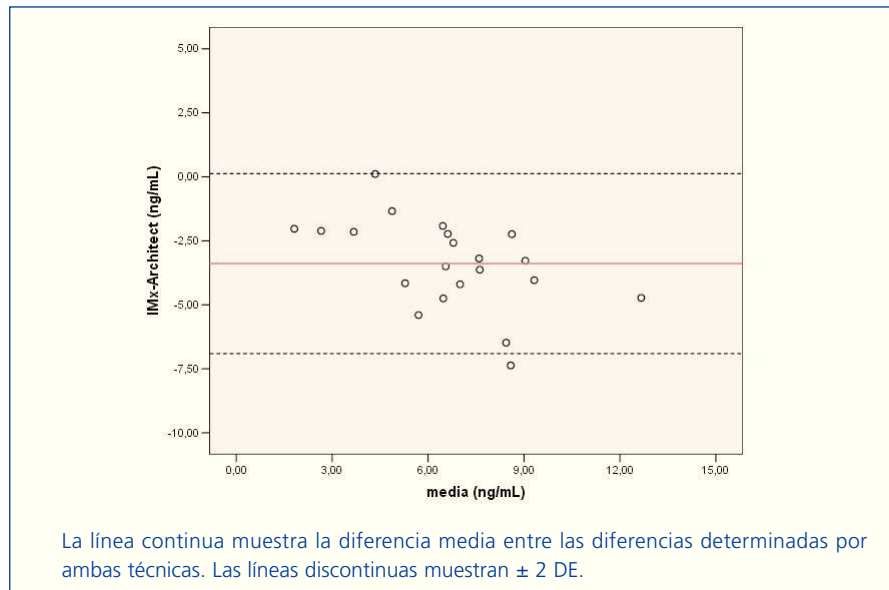


Figura 1. Gráfico de Bland-Altman para las diferencias de concentración de sirolimus entre IMx® y Architect® (n = 21 muestras).

La aparición de diversos inmunoensayos ha facilitado la monitorización de los inmunosupresores^{7,8}. Los inmunoensayos utilizan reactivos con anticuerpos monoclonales frente al fármaco analizado. Según la especificidad del anticuerpo puede existir reactividad cruzada con los metabolitos del fármaco. Esta reactividad cruzada es variable en función de cada técnica, dando lugar a discrepancias en los resultados entre los diferentes inmunoensayos. Estas discordancias pueden implicar decisiones

desiguales en cuanto a la dosificación del inmunosupresor.

Según nuestros resultados, Architect® presenta unos niveles 3 ng/ml superiores a IMx®. Courtais et al. obtuvieron resultados similares, con una diferencia algo menor ($2,28 \pm 1,28$ ng/ml); sin embargo, sólo 4 de los 53 pacientes estudiados eran trasplantados renales⁹. Asimismo, únicamente se calculó la diferencia de 51 de las 100 muestras analizadas, descartando las infraterapéuticas o las supraterapéuticas.

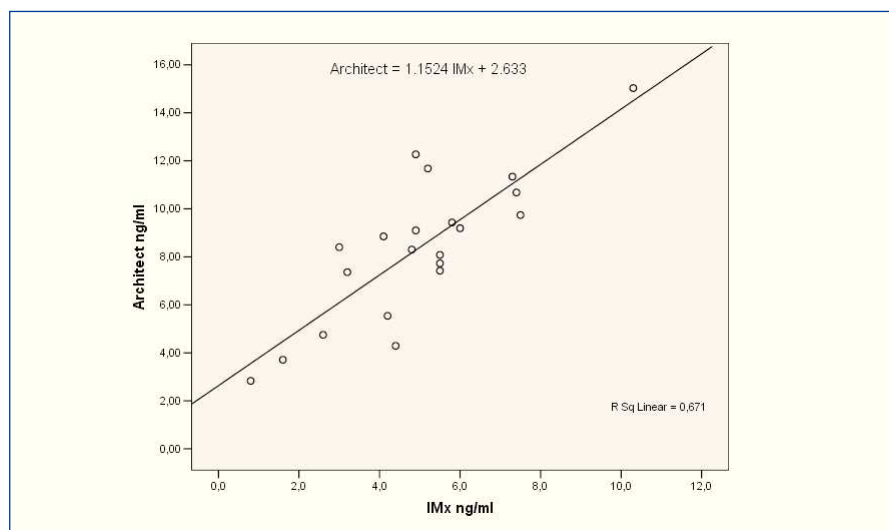


Figura 2. Correlación lineal entre las concentraciones de sirolimus de IMx® y de Architect® (n = 21).

Según los datos aportados en su momento por el UK NEQAS (Servicio Internacional de Calidad Externa de Laboratorios Clínicos), con respecto al HPLC, IMx® presenta un sesgo negativo aproximadamente del 10%, y Architect® positivo del 15-20%¹⁰.

Estas diferencias pueden deberse a diferentes causas. En primer lugar, las dos técnicas utilizan diferentes métodos para la extracción del fármaco de la proteína FKBP-12. El pretratamiento de Architect® incluye DMSO (dimetilsulfóxido), y el calentamiento de la muestra, para aumentar la extracción de sirolimus¹¹. En segundo lugar, Architect® presenta mayor reactividad cruzada con los metabolitos. Esta reactividad cruzada es siempre positiva con los metabolitos F2 (8,7%), F3 (4,1%), F4 (36,8%) y F5 (20,3%) (documentación aportada por Abbott Laboratories®). En el caso de IMx® estas interferencias son menores con F2 (2,8%), F4 (26,2%) y F5 (6,8%), pero superiores con F3, y, además, negativas (-22%). Esta diferencia se amplía cuando se comparan directamente IMx® y Architect®.

La disminución en el LC de 2,5 ng/ml (IMx®) a 0,7 ng/ml (Architect®) permite ajustar dosis en regímenes posológicos que requieran niveles inferiores¹.

Recientemente, el laboratorio que comercializa sirolimus envió una comunicación a los profesionales sanitarios advirtiendo sobre estos cambios realizados en los inmunoensayos y su repercusión sobre la monitorización de niveles¹². Esta comunicación hizo hincapié en que los clínicos se pusieran en contacto con su laboratorio para conocer el ensayo utilizado, ya que el cambio entre diferentes inmunoensayos o entre un inmunoensayo y HPLC puede producir diferentes resultados que podrían ser clínicamente significativos. Estas diferencias podrían dar lugar a ajustes de dosis inadecuados, con posibles consecuencias adversas. En nuestro estudio, IMx® presentó una mayor proporción de niveles infraterapéuticos con respecto a Architect® (52% frente al 19%), lo que podría suponer un mayor número de pacientes a los que se les incrementaría la dosis que con Architect®.

Hasta el momento, no se han establecido de forma generalizada los márgenes terapéuticos según la técnica de determinación utilizada. Recientemente, el Hospital Universitario de Colorado ha hecho un intento de adaptación de estos márgenes terapéuticos¹³. Debido a que los niveles obtenidos mediante Architect® son superiores, ha incrementado el margen de 3-8 ng/ml (con HPLC) a 4,5-13 ng/ml (con Architect®).

La mayor limitación de nuestro estudio es el bajo número de determinaciones incluidas, muestra que no puede ampliarse debido al cese de comercialización de reactivo IMx® por parte de Abbott Laboratories®. No obstante, nuestro estudio es el que incluye a un mayor número de pacientes trasplantados renales hasta el momento.

Nuestro estudio confirma que es aconsejable que los laboratorios que determinan niveles de sirolimus informen de si realizan algún cambio en el inmunoensayo empleado, así como lo que esto puede implicar. Esta información es de suma importancia para los ajustes posológicos adecuados. Asimismo, esta información debe tenerse en cuenta cuando se realicen estudios clínicos o comparaciones entre diferentes centros hospitalarios. De igual forma, sería conveniente que se consensuaran márgenes terapéuticos de sirolimus para cada una de las técnicas.

1. Stenton SB, Partovi N, Ensom MH. Sirolimus: the evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(8):769-86.
2. Johnson RN, Sargon R, Woollard G, Davidson J. An evaluation of the Abbott IMx sirolimus assay in relation to a high-performance liquid chromatography-ultraviolet method. *Ann Clin Biochem* 2005;42(5):394-7.
3. Zochowska D, Bartłomiejczyk I, Kaminska A, Senatorski G, Paczek L. High-performance liquid chromatography versus immunoassay for the measurement of sirolimus: comparison of two methods. *Transplant Proc* 2006;38(1):78-80.
4. Morris RG, Salm P, Taylor PJ, Wicks FA, Theodossi A. Comparison of the reintroduced MEIA assay with HPLC-MS/MS for the determination of whole-blood sirolimus from transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2006;28(2):164-8.
5. Scholer A, Von Rickenbach R, Faffa G, Vetter B. Evaluation of a microparticle enzyme immunoassay for the measurement of sirolimus in whole blood (Abbott IMx sirolimus). *Clin Lab* 2006;52(7-8):325-34.
6. Bargnoux AS, Bonardet A, Chong G, Garrigue V, Deleuze S, Dupuy AM, et al. Evaluation of an immunoassay (Abbott-IMX Analyzer) allowing routine determination of sirolimus: comparison with LC-MS method. *Transplant Proc* 2006;38(7):2352-3.
7. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. *Clin Transplant* 2000;14(2):97-109.
8. Holt D, Jones K, Johnston A. An immunoassay for measurement of sirolimus. *Clin Chem* 1998;44(Suppl):A94.
9. Courtais C, Dupuy AM, Bargnoux AS, Pageaux GP, Fegueux N, Mourad G, et al. Evaluation of two sirolimus assays using the ARCHITECT-i1000((R)) CMA or RxL((R)) ACMA methods in comparison with the IMx((R)) MEIA method. *Clin Chem Lab Med* Jul 29.10. http://www.bioanalytics.co.uk/pt/pt_informati on.html (accessed 01 July 2010).
11. Schmid RW, Lotz J, Schweigert R, Lackner K, Aimo G, Friese J, et al. Multi-site analytical evaluation of a chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay (CMA) for sirolimus on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Biochem* 2009;42(15):1543-8.
12. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/rapamune_4_hpc-cps-eng.pdf (accessed 1 September 2010).
13. [http://www.uch.edu/docs/pdf/2009-11-13 Test Update - Immunosuppressant Tests.pdf](http://www.uch.edu/docs/pdf/2009-11-13%20Update-Immunesuppressant%20Tests.pdf) (accessed 1 September 2010).

M. Marín-Casino¹, M. Crespo²,

J. Mateu-de Antonio¹, J. Pascual¹

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

² Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

Correspondencia: M. Marín-Casino

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08025 Barcelona. mmarin@hospitaldelmar.cat

Buenas prácticas clínicas para el empleo de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en 2011

Nefrología 2011;31(3):361-2

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10797

Sr. Director:

Le agradecería, como coordinador del Programa de Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante, que dé difusión a esta «Carta» y señalar algunas consideraciones personales al respecto del empleo seguro de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) y así contribuir al debate sobre su uso óptimo, sujeto a debate en estos momentos¹.

Considero que la introducción a la práctica clínica de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu) y de los AEE constituye uno de los más importantes avances en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en estadio V tras la inclusión en diálisis de sustitución, y son el mejor ejemplo de la aplicación exitosa de la biotecnología como terapéutica clínica al lograr la corrección de la anemia grave vinculada con la ERC, pese a los resultados adversos señalados por los últimos ensayos prospectivos y controlados². No obstante, no debemos olvidar que para ello empleamos dosis suprafisiológicas de eritropoyetina con efectos no hematopoyéticos que pueden explicarlos³.

El porqué de los resultados con mayor riesgo de eventos negativos, mortalidad y cáncer de estos estudios nos hace reflexionar sobre importantes interrogantes, no totalmente resueltos:

1. ¿La población con hemoglobinas más elevadas y peores resultados no marcará otros efectos de la EPOrHu y es susceptible de un análisis homogéneo?
2. ¿Está claro qué dosis máxima del EPOrHu debe emplearse para cada nivel de la hemoglobina deseado?
3. ¿Hemos tomado conciencia de no incrementar la dosis de EPOrHu para alcanzar un nivel de hemoglobina cualquiera?