

# Concentración salivar de ciclosporina en trasplantes renales

J. Soto, J. A. Sacristán\*, I. Galende\* y M. J. Alsar\*\*

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital Santa Cruz. Liencres (Cantabria).

\* Servicio de Farmacología Clínica. \*\* Servicio de Hematología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria).

Señor director:

La ciclosporina (Cs A) es un fármaco inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo en los trasplantes alógenos, así como en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes<sup>1</sup>.

Teniendo en cuenta la variabilidad intra e interindividual en sus parámetros farmacocinéticos y que presenta un rango terapéutico estrecho, su dosis de mantenimiento se ajusta en base a la determinación de sus concentraciones sanguíneas<sup>2</sup>.

En diferentes estudios se ha visto que las concentraciones salivares de muchos fármacos son proporcionales a su concentración plasmática, por lo que se ha sugerido que su determinación en saliva podría reemplazar a su determinación sanguínea a la hora de realizar estudios farmacocinéticos y en la monitorización terapéutica para el ajuste de la dosis de mantenimiento<sup>3</sup>.

En este estudio hemos medido la concentración de Cs A y metabolitos simultáneamente en saliva y sangre en 23 trasplantados renales en fase crónica (> seis meses de evolución) (16 hombres y siete mujeres) que tomaban Cs A oral a una dosis media diaria de 4,3 mg/kg, dividido en dos tomas. El resto de fármacos inmunosupresores en todos los pacientes fueron azatioprina y prednisona, sin que ninguno de ellos estuviera tomando ningún fármaco con interacciones farmacocinéticas conocidas con la Cs A.

Tanto la muestra de saliva como de sangre fueron obtenidas antes de la siguiente administración de Cs A en el valor mínimo, recogiendo 5 ml de saliva mediante estimulación de su secreción con un trozo de parafilm y extrayendo 5 cc de sangre de una vena periférica, siendo congeladas a -50° C hasta la realización de la técnica analítica.

La cuantificación de Cs A y metabolitos se realizó mediante inmunofluorescencia de luz polarizada, utilizando el aparato TDx (Laboratorios Abbott) por duplicado, obteniendo un coeficiente de variación intraanálisis del 5 %

en sangre y del 7 % en saliva e interanálisis del 8 % en sangre y del 13 % en saliva.

En la tabla I se muestran las concentraciones de Cs A y metabolitos halladas en sangre y saliva, así como la proporción saliva/sangre obtenida.

La correlación encontrada entre la concentración de Cs A y metabolitos en sangre y saliva ha sido mala, con un coeficiente de correlación  $r = 0,09$  (NS).

En otro estudio realizado en pacientes trasplantados renales se obtuvo una correlación mejor entre las concentraciones salivares y plasmáticas de Cs A y metabolitos ( $r = 0,68$ )<sup>4</sup>; en este trabajo se utilizó plasma para medir la

**Tabla I.** Concentración de Cs A y metabolitos hallados en saliva (S) y sangre (Sa) en los trasplantados renales

| Pacientes    | Cs A + M (S) | Cs A + M (Sa) | Prop. S/Sa  |
|--------------|--------------|---------------|-------------|
| 1 .....      | 22           | 928           | 0,024       |
| 2 .....      | 46           | 922           | 0,050       |
| 3 .....      | 34           | 596           | 0,056       |
| 4 .....      | 20           | 329           | 0,061       |
| 5 .....      | 8            | 286           | 0,028       |
| 6 .....      | 18           | 572           | 0,031       |
| 7 .....      | 42           | 427           | 0,097       |
| 8 .....      | 44           | 1.622         | 0,027       |
| 9 .....      | 17           | 282           | 0,059       |
| 10 .....     | 32           | 506           | 0,063       |
| 11 .....     | 9            | 413           | 0,021       |
| 12 .....     | 106          | 624           | 0,170       |
| 13 .....     | 124          | 449           | 0,276       |
| 14 .....     | 86           | 449           | 0,191       |
| 15 .....     | 80           | 1.050         | 0,076       |
| 16 .....     | 84           | 402           | 0,210       |
| 17 .....     | 89           | 344           | 0,258       |
| 18 .....     | 154          | 812           | 0,190       |
| 19 .....     | 82           | 267           | 0,307       |
| 20 .....     | 107          | 365           | 0,293       |
| 21 .....     | 7            | 397           | 0,016       |
| 22 .....     | 144          | 751           | 0,191       |
| 23 .....     | 135          | 523           | 0,260       |
| M ± SD ..... | 65 ± 47      | 579 ± 318     | 0,128 ± 0,1 |

Cs A + M (S): concentración de Cs A y metabolitos (ng/ml) en saliva.  
Cs A + M (Sa): concentración de Cs A y metabolitos (ng/ml) en sangre.  
Prop. S/Sa: proporción saliva/sangre.

Correspondencia: Dr. Javier Soto Alvarez.  
Calderón de la Barca, 10, 8.º dcha.  
39002 Santander (Cantabria).

Cs A y su cuantificación fue realizada mediante radioinmunoensayo, por lo que es poco comparable con nuestro estudio al utilizar diferentes metodologías.

Son necesarios nuevos estudios para determinar si la concentración salivar de Cs A refleja con exactitud su concentración sanguínea. Hasta su realización no debería utilizarse la determinación salivar de Cs A para la realización de estudios farmacocinéticos ni para su monitorización terapéutica rutinaria.

#### **Bibliografía**

1. Keown PA: Emerging indications for the use of cyclosporin in organ transplantation and autoimmunity. *Drugs*, 40:315-325, 1990.
2. Ptachcinsky RJ, Venkataramanan R y Burckart CJ: Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokinet*, 11:107-132, 1986.
3. Danhof M y Breimer DD: Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin Pharmacokinet*, 3:39-57, 1978.
4. Coates EJ, Lam SF y McGraw T: Radioimmunoassay of salivary cyclosporine with use of <sup>125</sup>I-labeled cyclosporine. *Clin Chem*, 34:1545-1551, 1988.