

11257



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

"FARMACOCINETICA DE CICLOSPORINA Y TACROLIMUS  
EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN  
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO:  
CORRELACION CON EL ESTADO NUTRICIONAL"

**TRABAJO DE INVESTIGACION**  
QUE PRESENTA EL :  
DR. JACOB ISRAEL SANDOVAL PAMPLONA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA.

TUTOR DE TESIS:  
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

"FARMACOCINETICA DE CICLOSPORINA Y TACROLIMUS  
EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN  
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO:  
CORRELACION CON EL ESTADO NUTRICIONAL"

## TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA EL :  
DR. JACOB ISRAEL SANDOVAL PAMPLONA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA.

TUTOR DE TESIS:

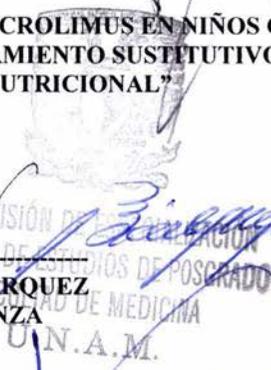
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH



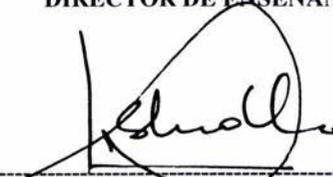
MEXICO, D.F.

2004

**“FARMACOCINÉTICA DE CICLOSPORINA Y TACROLIMUS EN NIÑOS CON  
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO:  
CORRELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL”**



**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA PEDIATRICA  
Y TUTOR DE TESIS**



Este trabajo fue realizado íntegramente con la bioquímica Erika Adela Quiroga Montaña, como coautor, en su presentación de Tesis para obtener el Diploma de Especialista en Bioquímica Clínica.

A **Dios** por dejarme concluir este proyecto e iniciar nuevos, además de demostrarme que existe en cada uno de mis niños.

A mis Padres **Alicia e Ismael** por acompañarme incondicionalmente y enseñarme que el ser médico es una vocación y una forma de vida, definitivamente SON LOS MEJORES!!!!!!!!!!!!

A mi abuela **Emilia** por que gracias a ti soy quien soy, por seguirme cuidando y ser mi ángel.

A mi hermana **Alicia** (mi ombligo), mi gran amiga y complice que ha compartido todos los momentos conmigo, me has enseñado que la lejanía no es cuestión de espacio sino de sentimiento, y definitivamente siempre estas MUY CERCA.

A mis hermanos, **Juan Pablo e Ismael**, mis mejores amigos están en casa, esa es una gran bendición.

A mi familia en especial a **Gaby y Tía Rosario**, por acompañarme estos dos años, alentarme y hacerme saber siempre de su presencia.

A **Cristina** por apoyarme en esta nueva aventura, y entender esta lejanía.

A **Lulú Thomas** por ser mi familia en esta gran ciudad, nunca olvidare que siempre me has preguntado: ¿Cómo te fue?.

A todos mis **amigos** que sin ellos sería difícil concluir este proyecto, ya que siempre me ayudaron y acompañaron, tanto en farras como estudio: **Elvira** (corazón grande), **Lula, Enrique, Elizabeth, Gina, Beto, Israel, Carlos, Lili, Samuel, Alejandro, Samy, Eva, Lucy, Erika, Raquel, Liz, Adriana y Deyanira**, quien dijo que los dedos de las manos sobran para contar los verdaderos amigos es por que no los ha conocido a ustedes.

A mis **Niños**, por dejarme ser parte de sus vidas, llenarme de satisfacciones y cariño, indudablemente mis mejores maestros de lucha, esperanza, fortaleza y alegría.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al **Dr. Samuel Zaltzman** por su dedicación en nuestra formación, además de demostrarnos que los pacientes son las personas más importantes en nuestra carrera.

A la **Dra. Aurora Bojorquez** y al **Dr. Silvestre García**, por dedicarnos su tiempo en nuestra especialidad.

A todo el departamento de nefrología, la Secretaria **Rocío**; las enfermeras: **Chio, Lolita, Yolita, Rosita, Chabelita, Marti, Mimi, Gloria Saldívar, Juanita, Gloria Mendoza, Lupita, Martha, Irene, Luz María, Rosy Porras, Matilde, Yolanda Alicia, Carmen, Silvia, Paty** y **Lulú**; Trabajadora social **Gina**; y Psicóloga **Betty**, por sus grandes enseñanzas, amistad y comprensión, de todas aprendí muchísimas cosas.

A mis compañeros de nefrología: **Iraida, Edna, Carmen, Irma, Denise, Maribel, Yolanda, Juan, Froylán** y **Florencio**, por compartir una etapa importante en mi formación, además de amistad y regaños.

A **Erika Quiroga** (Cuchicha) estaremos de acuerdo que las casualidades no existen, sino que nuestra amistad ya estaba escrita, la tesis fue solo un pretexto, gracias por todo.

## INDICE GENERAL

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
♦ Insuficiencia renal crónica y desnutrición	8
♦ Trasplante renal	9
♦ Ciclosporina	10
• Mecanismo de acción	11
• Farmacocinética	11
♦ Tacrolimus	12
• Mecanismo de acción	13
• Farmacocinética	13
♦ Efectos adversos	14
♦ Interacciones medicamentosas	15
ANTECEDENTES	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
♦ Clasificación del estudio	20
♦ Población	20
♦ Técnicas para controlar las diferencias entre los sujetos del estudio	20
♦ Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	20
♦ Proceso de captación de datos	21
• Protocolo	21
• Valoración nutricional	22
• Método analítico	23
* Metodología	23
* Calibración	24
* Control de calidad	24
♦ Análisis farmacocinético	25
♦ Análisis estadístico	25
♦ Ámbito geográfico en el que se desarrolló el estudio	26
♦ Consideraciones éticas aplicables al estudio	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	42
BIBLIOGRAFÍA	43

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	<b>Estructura de Ciclosporina</b>	<b>.....</b>	<b>10</b>
<b>Figura 2</b>	<b>Estructura de Tacrolimus</b>	<b>.....</b>	<b>12</b>
<b>Figura 3</b>	<b>Perfiles farmacocinéticos</b>		
	<b>Ciclosporina y Tacrolimus</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 4</b>	<b>Correlación AbC-Cmax</b>		
	<b>Ciclosporina y Tacrolimus</b>	<b>.....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 5</b>	<b>Concentraciones sanguíneas Ciclosporina</b>		
	<b>grupo nutrido-grupo desnutrido</b>	<b>.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 6</b>	<b>Concentraciones sanguíneas Tacrolimus</b>		
	<b>grupo nutrido-grupo desnutrido</b>	<b>.....</b>	<b>35</b>

## INDICE DE CUADROS

<b>Cuadro I</b>	<b>Características de los pacientes</b>	.....	<b>27</b>
<b>Cuadro II</b>	<b>Parámetros farmacocinéticos</b>		
	<b>Ciclosporina y Tacrolimus</b>	.....	<b>29</b>
<b>Cuadro III</b>	<b>Características antropométricas y bioquímicas</b>		
	<b>grupo nutrido-grupo desnutrido</b>	.....	<b>32</b>
<b>Cuadro IV</b>	<b>Parámetros farmacocinéticos</b>		
	<b>grupo nutrido-grupo desnutrido</b>	.....	<b>33</b>

## ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

AbC .....	Área bajo la curva
ALT .....	Alanina aminotransferasa
AST .....	Aspartato aminotransferasa
Cl .....	Depuración
Cmax .....	Concentración máxima
dL .....	decilitro
EMIT .....	Enzyme-multiplied immunoassay technique
GGT .....	Gamaglutamil transpeptidasa
G6P-DH .....	Glucosa 6-fosfato Deshidrogenasa
h .....	hora
Kg .....	Kilogramo
IRC .....	Insuficiencia renal crónica
L .....	Litro
mg .....	miligramo
ml .....	mililitro
MPC .....	Malnutrición calórico-proteínica
NAD .....	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (oxidado)
NADH .....	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (reducido)
ng .....	nanogramo
OMS .....	Organización Mundial de la Salud
" .....	segundos
SPSS .....	Statistic package for social scientists
Tmax .....	Tiempo de concentración pico
TP .....	Tiempo de protrombina
TTP .....	Tiempo de tromboplastina
t1/2 .....	Vida media de eliminación
UI .....	Unidades Internacionales
Vd .....	Volumen de distribución

## RESUMEN

Entre enero y julio del 2004 se realizó un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, cruzado simple con dosis oral única, abierto y aleatorizado, para conocer la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus en 21 pacientes con IRC en tratamiento sustitutivo del Servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

La valoración nutricional estuvo basada en los indicadores antropométricos peso y talla para el cálculo del Índice Nutricional, Índice de Waterlow e Índice de Masa Corporal, usando como referencia estándares mexicanos y según recomendaciones de la OMS. Cada paciente recibió una dosis oral única de 3.0 mg/Kg de ciclosporina y 0.3 mg/Kg de tacrolimus, con un período intermedio de lavado de una semana como mínimo. Las concentraciones sanguíneas fueron determinadas en muestras tomadas a las 0, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración del fármaco, según metodología EMIT (inmunoensayo mediado por enzima) en el analizador Viva de la compañía Dade Behring.

Una vez obtenidas las concentraciones sanguíneas, se determinaron los parámetros farmacocinéticos Área bajo la Curva (AbC), Vida Media de Eliminación ( $t_{1/2}$ ), Volumen de Distribución (Vd) y Depuración (Cl), utilizando el programa computacional WinNonlin. La concentración sanguínea máxima y el tiempo de concentración pico fueron determinados directamente de las concentraciones obtenidas de cada paciente. En el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de ensayo de hipótesis paramétrico  $t$  de Student o no paramétrico U Mann Whitney, según el comportamiento de los datos, con un nivel de significancia de 0.05. La asociación entre los valores farmacocinéticos, fue cuantificada por el coeficiente de correlación de Pearson (SPSS).

Comparando los parámetros farmacocinéticos obtenidos para ambos fármacos, el tacrolimus presenta un Vd más elevado que la ciclosporina, con una media de 11.2 L/Kg (2.5-23.7) contra ciclosporina con 6.11 L/Kg (2.4-11.5) ( $p < 0.05$ ). Ambos fármacos se absorben rápidamente presentando el pico de concentración a las 2 horas, con excepción de dos pacientes que tuvieron una

absorción mas lenta para tacrolimus con el pico a las 4 horas. El tacrolimus presenta una variabilidad inter-individual significativamente más amplia que la ciclosporina, en casi todos los parámetros farmacocinéticos ( $p < 0.05$ ), con excepción de la depuración, aunque en ambos fármacos la variabilidad es grande. El tacrolimus presenta una elevada correlación entre el AbC y la Cmax ( $r = 0.92$ ), la ciclosporina tiene una correlación menor ( $r = 0.70$ ), pero también importante.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a sus características antropométricas (índice nutricional, índice de Waterlow e índice de masa corporal). Once pacientes quedaron dentro del grupo A (nutrición normal) y diez dentro del grupo B (desnutridos). Se consideraron desnutridos aquellos pacientes que presentaron un déficit mayor al 10% en los índices nutricional y de Waterlow y un índice de masa corporal menor a 18.5. Se analizaron los estudios de laboratorio hematocrito, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos sin encontrar diferencia entre ambos grupos. Después de la administración oral, la Cmax para ciclosporina en el grupo A fue significativamente más alta que en el grupo B, 908 ng/mL contra 664 ng/mL ( $p < 0.01$ ). El AbC fue más grande en el grupo A que en el grupo B. Los valores del Vd y la Cl aunque más bajos en el grupo A en comparación con el B; no presentaron diferencia significativa. Para tacrolimus, la Cmax y el AbC, son menores en el grupo B que en el grupo A, el Vd y la Cl fueron aparentemente más altos en el grupo B. No encontramos diferencia significativa en los demás parámetros posiblemente debido a los valores extremos en ambos grupos.

De acuerdo con nuestros resultados, la ciclosporina y el tacrolimus presentan una farmacocinética inter-individual altamente variable en población pediátrica, por lo que ambos fármacos demandan la individualización en la dosis y una estrecha vigilancia de sus concentraciones sanguíneas. En nuestro estudio, el grupo de pacientes desnutridos presenta una exposición total más baja a ambos fármacos (AbC y Cmax más bajos), debido posiblemente a una absorción incompleta, un aumento en el volumen de distribución o un aumento en la depuración, por lo que estos pacientes necesitarían dosis más elevadas o una reducción en el intervalo de la dosificación, para mantener los niveles sanguíneos dentro del rango terapéutico.

**Palabras clave:** farmacocinética, estado nutricional, ciclosporina, tacrolimus, insuficiencia renal crónica.

## INTRODUCCIÓN

### INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y DESNUTRICIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC), es un síndrome clínico complejo que resulta del deterioro progresivo de la estructura anatómica renal. Las pérdidas anatomofuncionales originadas por el proceso de deterioro renal progresivo conllevan consecuencias metabólicas y hormonales importantes, que inciden en la función de otros órganos y sistemas de la economía. En primer término, estas alteraciones repercuten de modo desfavorable sobre el estado nutricional en adultos y niños con insuficiencia renal crónica, y más aún si estos pacientes llegan a esa situación con desnutrición calórico-proteínica previa, como ocurre en la mayoría de los pacientes de países latinoamericanos (1).

La IRC es una enfermedad básicamente catabólica que causa desgaste del tejido muscular y esquelético y que interrumpe el crecimiento. Se ha demostrado, que en niños con insuficiencia renal crónica, existe desequilibrio entre la síntesis y el catabolismo proteínico, con predominio en este último, lo cual explica la detención del crecimiento, la pérdida de peso, la reducción de proteínas plasmáticas y diversos trastornos en la concentración de aminoácidos (1), además de otras condiciones como acidosis metabólica, factores asociados al procedimiento dialítico, restricciones dietéticas, manifestaciones gastrointestinales (anorexia, vómitos, gastritis, etc.), resistencia periférica a la insulina y hormona del crecimiento, caída de las reservas de glucógeno y otros, que contribuyen también en la fisiopatogénesis de la desnutrición (1, 2). La prevalencia de desnutrición en pacientes con IRC varía de 10 a 70%, debido probablemente a la diferencia en las poblaciones y a los criterios utilizados en la valoración nutricional (2).

Las dos modalidades de tratamiento sustitutivo para un paciente con IRC son la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Pero una vez alcanzada la fase terminal de la IRC se impone como posibilidad terapéutica el trasplante renal.

## TRASPLANTE RENAL

El trasplante ha sido un sueño largamente acariciado por biólogos y médicos, y aunque los especialistas en este campo, se encuentren continuamente mejorando las técnicas quirúrgicas y de preservación de órganos, el descubrimiento y uso de fármacos inmunosupresores, ha sido el pilar fundamental en su excepcional progreso durante los últimos 30 años (3).

Temprano en este siglo, se realizaron los primeros trasplantes renales en animales, entonces se mencionaba poco el problema del rechazo inmunológico, hasta que en 1923 se estableció claramente la diferencia entre un autoinjerto y un homoinjerto, y se predijo el uso futuro de la histocompatibilidad en el trasplante renal (3).

En 1951 se realizaron una serie de trasplantes con riñón de cadáver. Todos fueron rechazados en breve tiempo. En 1954 se realizó el primer trasplante renal entre dos hermanos gemelos idénticos, lo cual condujo a una serie de trasplantes de este tipo con éxito en varias partes del mundo. Sin embargo, quedaba por resolver el problema de rechazo inmunológico que ocurría al trasplantar cualquier riñón que no proviniera de un gemelo idéntico (4).

Los orígenes de la inmunosupresión datan de 1958, cuando se usa por primera vez la irradiación corporal total en un trasplante de riñón humano procedente de cadáver que funcionó durante 32 días, hasta que en 1959 se descubrió que la 6-mercaptopurina suprimía la respuesta inmunológica de los conejos contra la seroalbúmina humana; ésta se utilizó en el manejo de trasplantes en el hombre, y pronto, en 1961, fue reemplazada por azatioprina, que es menos tóxica que la anterior. En 1963 azatioprina se utilizó en combinación con corticoides (prednisona) y así quedó constituida una terapéutica convencional que dió lugar a numerosos trasplantes (3). En 1971 se trató de sustituir azatioprina por ciclofosfamida, en uno de los muchos esfuerzos por encontrar el mejor esquema de inmunosupresión, pero indiscutiblemente azatioprina y prednisona fueron la base de inmunosupresión entre 1960 y principios de los 80 (4).

En 1976 el profesor J.F. Borel del Departamento de Microbiología de Sandoz Pharma descubre las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina, un metabolito del hongo

*Tolypocladium*. Inmediatamente se iniciaron las investigaciones y el gran cambio ocurrió en 1978, cuando se empezó a utilizar en la clínica y se demostró su elevada eficacia en la prevención del rechazo, así como en la mejoría espectacular de la supervivencia del injerto (3).

Posteriormente, entre 1990 y 2000, fueron aprobadas 3 nuevas drogas inmunosupresoras de administración oral y permanente, tacrolimus, mofetil micofenolato y sirolimus (3).

### CICLOSPORINA

La ciclosporina es un polipéptido obtenido del hongo *Tolypocladium inflatum Gams* que contiene 11 residuos de aminoácidos (que incluyen un ácido singular de nueve carbonos en posición 1), dispuestos en una estructura cíclica, con un peso molecular de 1202 (5). Todos los nitrógenos amídicos muestran ligaduras con hidrógeno o están metilados. La ciclosporina contiene un solo residuo de D-aminoácido en posición 8, y la metilamida entre los residuos 9 y 10 posee configuración *cis*; todas las demás fracciones metilamidas están en la forma *trans* (Figura 1). La ciclosporina es lipófila y muy hidrófoba (5).

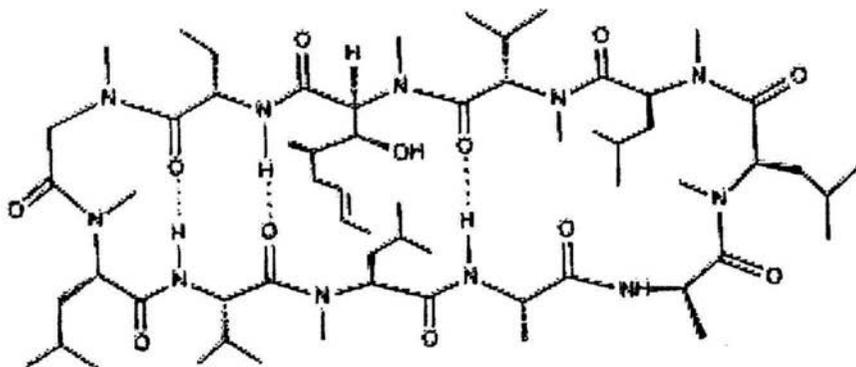


Figura 1 Estructura de la ciclosporina

### ***Mecanismo de acción***

La ciclosporina no es una droga con citotoxicidad generalizada, ya que ejerce su efecto en una población restringida de células linfoides, lo que le confiere cierta selectividad. El efecto inmunosupresor depende de la formación de un complejo heterodimérico con su receptor citoplasmático, una ciclofilina. Esta ciclofilina es una peptidil-propil-isomerasa que se une a la ciclosporina de forma específica, este complejo ciclosporina-ciclofilina inhibe a la calcineurina, enzima calcio-calmodulina dependiente con actividad serina/treonina fosfatasa y la cual participa en el control de la transcripción de ARN para la síntesis de citocinas fundamentalmente IL-2, y otras (IL-3, IL-4, GM-CSF, GSF, TNF-alfa e IFN-gama), resultando en la inhibición tanto de la expresión *de novo* de proteínas reguladoras nucleares, como de los genes de activación de los linfocitos T (que codifican citocinas, proto-oncogenes, o receptores de citocinas) (5).

### ***Farmacocinética***

Administrada por vía oral, la ciclosporina se absorbe de forma incompleta desde el tracto intestinal, predominantemente en el intestino delgado (6). La absorción es altamente variable y es influenciada por muchos factores como comida, medicación concomitante, tipo de trasplante y cantidad de bilis en el intestino, entre otros. La ciclosporina aparece en sangre después de 0 a 0.9 horas, con un pico máximo de absorción de 1.3 a 4 horas. Una vez que la ciclosporina se incorpora a la circulación, se distribuye ampliamente. En sangre periférica entre el 40-60 % de la ciclosporina se une a los hematíes, 10% a 20% a leucocitos, y el resto, aproximadamente 21%, a lipoproteínas plasmáticas. La ciclosporina desaparece del torrente circulatorio con una vida media de eliminación de unas seis horas. Se distribuye en tejidos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo, aunque esta disposición es lenta (6).

El principal sitio de metabolismo de la ciclosporina es el sistema del citocromo P-450 monooxigenasa-dependiente (CYP3A), presente en hígado y en membranas intestinales. Las principales rutas metabólicas de la ciclosporina en humanos son mono y di-hidroxilación, y N-desmetilación, generando más de 30 metabolitos. Todas las drogas que se metabolizan a través de este sistema pueden interferir potencialmente con el metabolismo de la ciclosporina. La excreción

de la ciclosporina y sus metabolitos es principalmente por la bilis, y de ahí a las heces. Menos del 2% se elimina por la orina (6).

## TACROLIMUS

El tacrolimus (FK506) es un potente agente inmunosupresor, cuya actividad fue demostrada por Kino (Fujisawa) en 1987, como una opción terapéutica de la ciclosporina (1). Su uso clínico es creciente, siendo la droga base utilizada en más del 80% de los trasplantes hepáticos y 30% de los trasplantes renales (7).

Estructuralmente el tacrolimus es una lactona macrocíclica (Figura 2) derivada del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, con un peso molecular de 822 y aunque esta estructura no está relacionada con la ciclosporina, presenta efectos farmacodinámicos muy similares, 50 a 100 veces más potentes (5).

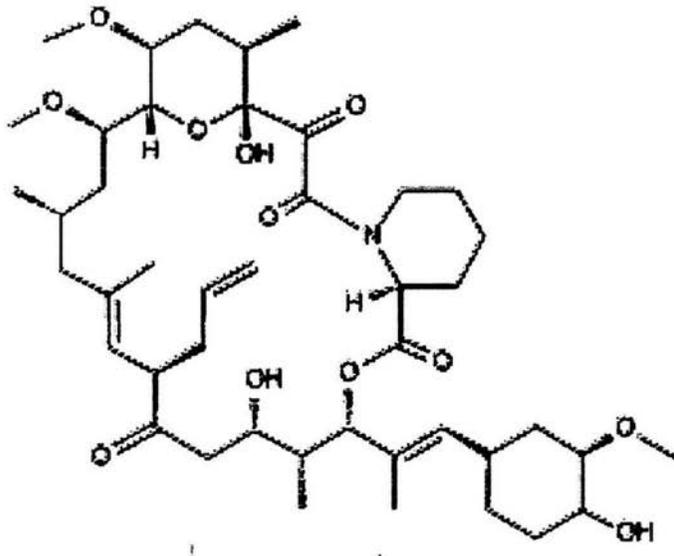


Figura 2 Estructura del tacrolimus

### ***Mecanismo de acción***

El tacrolimus también inhibe la actividad de la calcineurina después de unirse a su receptor citoplasmático, una inmunofilina diferente a la ciclofilina, la FKBP-12 (FK-binding protein isoenzima 12), interfiriendo en esta vía de señalización de inmunoadactivación celular T (5). Las inmunofilinas ligadoras de tacrolimus (FKBPs) se asocian con receptores de glicocorticoide o de progesterona a través de la acción de proteínas de fase aguda de la inflamación. La unión del tacrolimus con el receptor de glicocorticoide lo protege contra degradación o inactivación, promoviendo su translocación al núcleo y potencializando su unión con el ADN, inhibiendo la transcripción de diversas citocinas inflamatorias y mimetizando el efecto de los corticoides (8).

Muchas funciones celulares son afectadas de manera diferente por el tacrolimus y por la ciclosporina, pero no han sido suficientes para concluir que los mecanismos de acción de ambas drogas sean distintos, o que estos resultados sean consecuencia de diferentes sensibilidades de diversos ligandos celulares a la acción de las dos drogas (9).

### ***Farmacocinética***

El tacrolimus es una molécula hidrofóbica, por lo que su solubilidad en soluciones acuosas es baja, como también lo es su absorción en el tracto intestinal. Tras su administración oral, tacrolimus se absorbe rápidamente en algunos pacientes, alcanzando las concentraciones máximas en plasma en 30 minutos, mientras que en otros pacientes el compuesto tarda más tiempo en ser absorbido. La ingesta de alimentos afecta la absorción de tacrolimus: la velocidad y el grado de absorción se reducen tras una comida con un contenido moderado de grasas. La concentración máxima tiene un intervalo entre 0.5 y 6 horas después de la administración del fármaco (en 1 hora en pacientes en ayunas y en 3 horas en pacientes que han comido). La absorción se da principalmente en el tracto digestivo alto, pero a diferencia de la ciclosporina, es independiente del flujo biliar. El equilibrio de las concentraciones de tacrolimus tras la administración oral se alcanza en un plazo de 3 días en la mayoría de los pacientes, aunque el intervalo es bastante amplio. La biodisponibilidad oral media del fármaco es del 21% aproximadamente en pacientes con trasplante hepático o renal (10).

El tacrolimus es muy lipofílico y se distribuye ampliamente en los tejidos. En el plasma, a diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus no está asociado en forma significativa a lipoproteínas. Entre el 72 a 77% de la droga está unido a proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1, además de un elevado nivel de asociación con hematíes (10).

El tacrolimus, al igual que la ciclosporina, es metabolizado principalmente en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P-450 monooxigenasa-dependiente (CYP3A), y la excreción del compuesto no metabolizado en la bilis, orina y heces es inferior a un 1% tras la administración oral. La desmetilación y la hidroxilación constituyen las vías principales. El tacrolimus es convertido en 15 metabolitos identificados. La vida media de eliminación basada en las concentraciones en sangre tiene una media de 12 horas con un rango de 4 a 41 horas, influyendo el tipo de trasplante y la función hepática del paciente. Tras la administración oral e intravenosa de tacrolimus, la mayor parte del fármaco se elimina a través de las heces. El 2% aproximadamente se elimina en la orina (10).

## **EFFECTOS ADVERSOS**

La ciclosporina y el tacrolimus, como ya se indicó, tienen un mecanismo de acción común, por lo que cabría esperar un perfil de efectos secundarios también similar. Diversos estudios clínicos han demostrado que la naturaleza, incidencia y severidad de los efectos adversos es, efectivamente similar, excepto por algunas diferencias. El principal problema previsto para ambos es la nefrotoxicidad, con aumento de la creatinina sérica y que ocasionalmente puede conllevar a fallo renal, también se presenta toxicidad de vías gastrointestinales con diarreas y náuseas, toxicidad metabólica con trastornos hidroeléctricos (hiperkalemia e hipomagnesemia), y la neurotoxicidad, desde temblor y cefaleas a crisis convulsivas, y la diabetes, aunque rara en población pediátrica, están más relacionadas con el uso del tacrolimus, pero la incidencia de algunos efectos estéticos, como el hirsutismo, la hiperplasia gingival y la ginecomastia, son menos pronunciados con este fármaco. El uso de la ciclosporina está asociado a toxicidad del aparato cardiovascular donde destaca la hipertensión (11-13).

Paralelamente a estos estudios comparativos, fueron realizados estudios de conversión de ciclosporina a tacrolimus y vice-versa, motivados por falta de eficacia y toxicidad en el caso de la ciclosporina, y toxicidad en el caso del tacrolimus. La conversión de ciclosporina a tacrolimus es eficiente para controlar hirsutismo o hiperplasia gingival, por otro lado, la conversión de tacrolimus a ciclosporina es efectiva en la reversión de la diabetes mellitus después del trasplante renal (14-16).

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los receptores de trasplante generalmente reciben múltiples terapia que los predispone a un elevado potencial de interacciones fármaco-fármaco. Las interacciones mejor estudiadas se presentan a continuación (17).

<i>Inductores del sistema del citocromo P450 (disminuyen las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimus)</i>	<i>Inhibidores del sistema del citocromo P450 (incrementan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimus)</i>
Hidróxido de aluminio	Eritromicina
Oxido de magnesio	Cloramfenicol
Bicarbonato de sodio	Clotrimazol
Rifampicina	Ketoconazol
Dexametasona	Diltiazem
Fenobarbital	Verapamilo
Fenilhidantoína	Cimetidina
Trimetoprim-Sulfametoxazol	Fluconazol
	Itraconazol

## ANTECEDENTES

La farmacocinética de la ciclosporina y el tacrolimus está bien descrita en pacientes adultos sanos y pacientes adultos con trasplante renal y hepático. Sin embargo, los reportes en la literatura que involucran población pediátrica son muy limitados, incluso en países desarrollados, reportándose un volumen de distribución que no difiere considerablemente pero una depuración significativamente más alta en niños que en adultos, por lo que de acuerdo a estos hallazgos, en contraste con la usual dosificación más baja en niños, estos dos inmunosupresores necesitan de dosis más elevadas en receptores en edad pediátrica. (18-21).

Aunque los efectos de la desnutrición sobre la farmacocinética de inmunosupresores, han sido poco estudiados, se ha visto que el estado nutricional está directamente relacionado con cambios en la farmacocinética de diversas drogas, contribuyendo a la gran variabilidad que estas presentan (22, 23). La desnutrición calórico-proteínica es uno de los mayores problemas clínicos y de salud pública en población pediátrica y es una condición compleja, en la que ocurren simultáneamente muchas deficiencias. El perfil fisiopatológico en la desnutrición altera los procesos farmacocinéticos, la respuesta del paciente al fármaco y la toxicidad. Varios estudios indican una disminución en la absorción, reducción en la unión a proteínas plasmáticas, fluctuaciones en el volumen de distribución, alteración en la biotransformación y conjugación hepática y reducción en la eliminación (24).

Los resultados de un estudio farmacocinético en 11 niños con IRC, sugieren que la desnutrición disminuye el  $A_{bC}$  y la  $C_{max}$  de la ciclosporina como consecuencia del incremento en el volumen de distribución del fármaco, debido posiblemente a que el aumento de la masa magra en estos pacientes incrementa la afinidad de ciclosporina por las proteínas tisulares (25). No se ha encontrado información acerca de este efecto sobre la farmacocinética de tacrolimus.

## **JUSTIFICACION**

Consideramos que para optimizar la terapia inmunosupresora en población pediátrica mexicana, es necesario realizar un estudio sistemático de los parámetros farmacocinéticos pretrasplante de tacrolimus y ciclosporina, compararlos y determinar en qué medida el estado nutricional de cada paciente influye sobre estos parámetros, de este modo, individualizar y ajustar la dosis, para mantener niveles sanguíneos óptimos y obtener la máxima eficacia terapéutica en cada uno de ellos en el período inmediato postrasplante, lo que se traducirá directamente en beneficio clínico, reduciendo la incidencia de rechazo y efectos tóxicos a largo plazo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

El propósito de este estudio es comparar las farmacocinéticas de ciclosporina y tacrolimus en niños con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo.

### **Objetivo Específico**

Determinar el efecto de la desnutrición sobre la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus en niños con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo.

## **HIPÓTESIS**

Debido a las características propias de la población pediátrica, los niños con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo, presentarán diferencias importantes entre los parámetros farmacocinéticos de ciclosporina y tacrolimus y en la farmacocinética de cada uno de estos según su estado nutricional.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, cruzado simple con dosis oral única, abierto y aleatorizado.

### **POBLACIÓN**

Pacientes entre 6 y 17 años con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo que asisten al servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México.

### **TÉCNICAS PARA CONTROLAR LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO**

Selección homogénea (aleatorización).

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

#### ***. Criterios de inclusión***

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes entre 6 y 17 años, con insuficiencia renal crónica, en tratamiento sustitutivo y candidatos a trasplante renal.

#### ***. Criterios de exclusión***

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que recibían terapia concomitante con drogas conocidas que interfieren con el metabolismo de ciclosporina o tacrolimus (interferencia en el sistema de enzimas dependientes del citocromo P-450 como miconazol, ketoconazol, eritromicina, ciprofloxacina, dexametasona), pacientes con disfunción hepática (alteración en sus valores de

enzimas hepáticas AST, ALT y GGT, bilirrubinas y tiempos de coagulación (TP y TPT), pacientes con trastornos del sistema digestivo y pacientes con algún proceso infeccioso.

### ***. Criterios de eliminación***

Fueron eliminados del estudio aquellos pacientes que al momento de la administración del fármaco presentaron hipertensión o edema y aquellos que no tuvieron el número total de muestras establecido para el estudio.

## **PROCESO DE CAPTACIÓN DE DATOS**

### ***Protocolo***

El estudio estuvo diseñado en dos fases para cada paciente. En la primera, el paciente recibió por la mañana y después de 8 horas de ayuno como mínimo, una dosis oral única de 3.0 mg/Kg de ciclosporina (NEORAL, cápsulas, Novartis Pharmaceutical Corp. México) administrada con jugo de naranja. Las concentraciones sanguíneas de ciclosporina fueron determinadas en muestras tomadas a las 0 (pre-dosis), 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración oral del fármaco.

La segunda fase, estuvo programada después de un periodo de lavado de 1 semana como mínimo, siguiendo el mismo procedimiento excepto que en esta ocasión el paciente recibió una dosis oral única de 0.3 mg/Kg de tacrolimus (PROGRAF, cápsulas, Fujisawa HealthCare, Ireland) administrada con jugo de naranja.

Las concentraciones sanguíneas de tacrolimus fueron determinadas en muestras tomadas a las 0 (pre-dosis), 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración oral del fármaco.

La matriz de muestras para ambas determinaciones fue la sangre entera. Las muestras de sangre fueron obtenidas siguiendo el método acostumbrado para cualquier análisis. El volumen de muestra mínimo requerido fue de 100 uL de sangre entera para la determinación de ciclosporina y 200 uL para tacrolimus.

La recolección se realizó en tubos con el anticoagulante EDTA ya que es el anticoagulante de elección para el análisis de ciclosporina y tacrolimus en muestras de sangre entera.

Las muestras fueron conservadas en refrigeración entre 2 y 8 grados centígrados hasta el momento de ser procesadas.

### **Valoración nutricional**

Se realizó una valoración nutricional en cada paciente mediante indicadores antropométricos: *peso corporal* y *talla*, usando como referencia los estándares mexicanos desarrollados por Ramos-Galván (26), con lo que se calculó: índice nutricional y porcentaje de peso ideal para niños, e índice de masa corporal y porcentaje de peso ideal para adolescentes, según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (27).

<b>Obtención</b>	<b>Puntos de corte</b>
<p><b><i>Índice nutricional</i></b></p> <p><math>\frac{\text{Peso actual(Kg)}}{\text{Talla actual (m)}} * 100</math></p> <p>PesoP50/TallaP50</p>	MPC < 90
<p><b><i>Índice de Waterlow de peso para la talla</i></b></p> <p><math>\frac{\text{Peso actual}}{\text{Peso ideal (P50) para talla}} * 100</math></p>	MPC < 90
<p><b><i>Índice de masa corporal</i></b></p> <p><math>\frac{\text{Peso actual (Kg)}}{\text{Talla actual}^2(\text{m})}</math></p>	MPC < 18.5

**MPC: malnutrición calórico proteínica**

## ***Método analítico***

### ***Metodología***

Las muestras fueron analizadas según metodología EMIT con el Ensayo Específico de Ciclosporina Emit 2000 y el Ensayo de Tacrolimus Emit 2000, que están destinados a usarse en el diagnóstico *in vitro* en el analizador Viva de la compañía Dade Behring para el análisis cuantitativo de ciclosporina y tacrolimus, en sangre humana entera.

Antes de realizar una prueba con este ensayo, las muestras, los controles y los calibradores fueron sometidos a un pretratamiento. Este pretratamiento lisa las células, solubiliza el fármaco y precipita la mayor parte de las proteínas de la sangre. Las muestras se centrifugaron, se tomó una alícuota del sobrenadante que contenía el fármaco y se ensayó este con los reactivos dispuestos en el analizador.

El ensayo utiliza la técnica de un inmunoensayo enzimático homogéneo EMIT (del inglés enzyme multiplied immunoassay technique) para el análisis de la droga en sangre entera. El ensayo contiene anticuerpos monoclonales de ratón con una especificidad elevada para la ciclosporina o tacrolimus, según el caso. Se basa en la competencia por los sitios de unión de anticuerpos de la droga. La droga de la muestra compite con la droga en el reactivo enzimático que está marcado con la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH). La enzima activa (no unida al anticuerpo) transforma el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) oxidado del reactivo de anticuerpo en su forma reducida (NADH), lo cual resulta en un cambio de absorbencia cinética que puede ser medido espectrofotométricamente. La actividad enzimática disminuye al unirse al anticuerpo, lo cual facilita la medición de la concentración de droga en la muestra en términos de actividad enzimática. La G6P-DH del suero endógeno no interfiere pues la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana (*Leuconostoc mesenteroides*) que se utiliza en el ensayo. El equipo cuantifica la formación de NADH a partir de NAD, que es directamente proporcional a la cantidad de droga en la muestra.

El ensayo específico de ciclosporina Emit 2000, cuantifica las concentraciones de ciclosporina en sangre humana entera que contiene 40-500 ng/mL de ciclosporina. Pueden estimarse resultados cuantitativos de hasta 1500 ng/mL, diluyendo y volviendo a ensayar muestras de alta concentración y luego multiplicando dichos resultados por el factor de dilución. La sensibilidad del Ensayo específico de ciclosporina Emit 2000 es 40 ng/mL. Ésta es la menor concentración de ciclosporina que puede distinguirse de 0,0 ng/mL con un nivel de confianza de 95%. El Ensayo para Tacrolimus Emit 2000, cuantifica las concentraciones de Tacrolimus en sangre humana entera que contiene de 2 a 30 ng/mL de Tacrolimus. La sensibilidad del Ensayo para Tacrolimus Emit 2000 es de 1.2 ng/mL. Ésta es la menor concentración de Tacrolimus que puede distinguirse de 0,0 ng/mL con un nivel de confianza de 95%. Ambos ensayos presentan una precisión, exactitud y linealidad aceptadas según la pauta propuesta por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

### ***Calibración***

Se requieren 6 calibradores para operar el analizador. Los calibradores contienen las siguientes concentraciones del fármaco:

<b>Calibrador</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Ciclosporina (ng/mL)	0	50.0	100.0	200.0	350.0	500.0
Tacrolimus (ng/mL)	0	2.5	5.0	10.0	20.0	30.0

### ***Control de calidad.***

Los controles son proporcionados por BIORAD Lyphocheck Whole Blood Control, preparados a partir de sangre humana a la que se ha añadido compuestos químicos puros y preservativos. Se proporcionan tres niveles de control para monitorizar los resultados dentro del rango clínico. Los límites de aceptabilidad pueden variar periódicamente de acuerdo a los diferentes lotes de controles y/o reactivos. La media e intervalos de los controles que se utilizaron durante el tiempo que duró el estudio fueron los siguientes:

<b>CONTROL</b>	<b>Ciclosporina (ng/mL)</b>	<b>Tacrolimus (ng/mL)</b>
Nivel 1	65 (49-81)	3.6 (2.7-4.5)
Nivel 2	151 (121-180)	11.9 (8.9-14.9)
Nivel 3	340 (255-425)	22.6 (16.9-28.2)

Una vez realizado el mantenimiento correspondiente y aceptada la curva de calibración de la prueba, los tres niveles de control se procesaron con cada corrida de muestras.

### **ANALISIS FARMACOCINÉTICO**

Los parámetros farmacocinéticos fueron determinados por el método de mínimos cuadrados residuales asumiendo un coeficiente de variación constante de las concentraciones medidas, según modelos no compartimentales, usando el programa WinNonlin (version 2.1) (28). Los datos de concentraciones medidas fueron usados siguiendo la ecuación de un modelo abierto no compartimental con cinéticas de absorción y eliminación de primer orden. La concentración sanguínea máxima y el tiempo de pico de concentración sanguínea de cada paciente fueron determinados directamente de los valores sanguíneos obtenidos. La constante de eliminación fue determinada por análisis de regresión lineal de los datos del logaritmo natural de las concentraciones sanguíneas en función del tiempo. El área bajo la curva (AbC) fue calculada por la regla lineal trapezoidal con extrapolación al infinito para dosis única.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

En el análisis de comparación de ambas drogas se utilizó la prueba paramétrica *t* de Student para dos muestras pareadas. Para determinar el efecto del estado nutricional sobre la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus, se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U para dos muestras independientes. El nivel de significancia fue  $p < 0.05$ . El coeficiente de correlación de Pearson fue usado para cuantificar la asociación entre los valores farmacocinéticos y las características de ambos grupos. Todo el análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS (versión 11.0.1) (29).

## **ÁMBITO GEOGRÁFICO EN EL QUE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO**

Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de Nefrología Pediátrica y Laboratorio de Bioquímica y Endocrinología, del Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS APLICABLES AL ESTUDIO**

Este estudio se ajusta a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. El consentimiento informado de los padres de los niños incluidos en el estudio fue obtenido en el momento que el paciente fue ingresado dentro del Programa de Trasplante Renal de esta institución, en donde están incluidas la administración y determinación de las concentraciones sanguíneas de estos dos fármacos.

## RESULTADOS

Entre enero y julio del 2004 se realizó un estudio comparativo, prospectivo, longitudinal, cruzado simple con dosis oral única, abierto y aleatorizado, para conocer la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus en 21 pacientes con IRC en tratamiento sustitutivo del Servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Once de los pacientes fueron niñas y diez de ellos, niños. Las edades de los pacientes fluctuaron entre 6 y 17 años. El peso varió entre 13.5 y 60 Kg. La talla estuvo entre 105 y 182 cm. Las características de los pacientes se presentan en el Cuadro I.

Todos los pacientes presentaron pruebas de función hepática dentro de parámetros normales (intervalos de referencia para *AST*, 10-40 UI/L; *ALT*, 10-40 IU/L; *GGT*, 9-29 IU/L; *Bilirrubina Total*, 0.0-1.0 mg/dL; *Bilirrubina Directa*, 0.0-0.2 mg/dL, *Synchron LX20*, *Beckmann Coulter* y *TP*, 70-100%; *TTP*, 25.5-40'', *Sta Compact*, *Roche*).

### CUADRO I

#### CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Tratamiento	Población (n)	M/F	Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (cm)
Hemodiálisis	11	5/6	11.5 (6-15)	34.5 (13.6-60)	141.4 (105-182)
Diálisis Peritoneal	10	5/5	13.3 (8-17)	38.4 (21-53.9)	144.4 (116-147)
Total	21	10/11	12 (6-17)	36 (13.5-60)	143 (105-182)

Los parámetros farmacocinéticos para ciclosporina y tacrolimus, se muestran en el Cuadro II. Comparando los resultados obtenidos, el tacrolimus presenta un volumen de distribución mucho más elevado que la ciclosporina, con una media de 11.2 L/Kg en un intervalo de 2.5 y 23.7 L/Kg, contra 6.11 L/Kg e intervalo entre 2.4 y 11.5 L/Kg para la ciclosporina.

El tacrolimus presenta una variabilidad inter-individual significativamente más amplia que la ciclosporina, en casi todos los parámetros farmacocinéticos ( $p < 0.05$ ), con excepción del T<sub>max</sub> y la depuración.

Después de 12 horas de la administración del fármaco, ocho pacientes presentaron concentraciones en niveles tóxicos ( $>15$  ng/mL), cinco pacientes en niveles subterapéuticos ( $<5$  ng/mL) y solamente siete de los pacientes estuvieron dentro de los valores esperados.

La ciclosporina presenta una variabilidad menor a las 12 horas, donde todos los pacientes muestran concentraciones por debajo de 100 ng/mL.

La ciclosporina fue absorbida rápidamente en todos los pacientes, presentando el pico de concentración a las dos horas desde la administración del fármaco. El tacrolimus también presenta una absorción rápida (pico de concentración a las 2 horas), pero 2 de los 21 pacientes, presentaron una absorción más lenta con el pico de concentración a las 4 horas.

**CUADRO II**

**PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS**

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Ciclosporina</b>	<b>Tacrolimus</b>
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	792 (350-1184) 31.4	43.9 (12.8-110) 67.9*
<b>C<sub>12</sub> (ng/mL)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	53 (28-94) 37.7	12 (0-29) 75.6*
<b>T<sub>max</sub> (h)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	2 -	2.2 26.5
<b>AbC (ng/mL/h)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	2896 (1511-4645) 34.53	252 (61.5-666) 69.84*
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	4.25 (2.45-6.49) 28.47	7.67 (2.77-19.8) 50.19*
<b>V<sub>d</sub> (L/Kg)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	6.11 (2.4-11.5) 34.42	11.2 (2.5-23.7) 55.45*
<b>Cl ( mL/Kg/h)</b> <i>Variabilidad inter-individual (%CV)</i>	87 (47.8-167) 35.79	100.2 (20.2-316) 73.6

*Valores presentados como Media (intervalo). T<sub>max</sub> para ciclosporina como Media.*

*Diferencia significativa P<0.05 (t Student, muestras pareadas).*

*C<sub>max</sub>, Concentración sanguínea máxima; C<sub>12</sub>, Concentración a las 12 horas, T<sub>max</sub>, Tiempo de concentración pico; AbC, Área bajo la Curva; t<sub>1/2</sub>, Vida Media de Eliminación; V<sub>d</sub>, Volumen de Distribución; Cl, Depuración., %CV, porcentaje de coeficiente de variación.*

Los perfiles farmacocinéticos de cada paciente para ciclosporina y tacrolimus se muestran en la Figura 3, donde puede observarse la amplia variabilidad que presentan ambos fármacos.

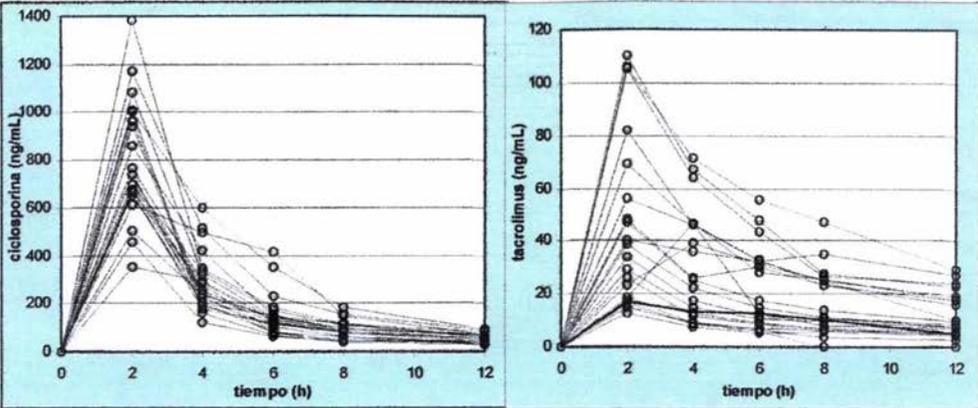
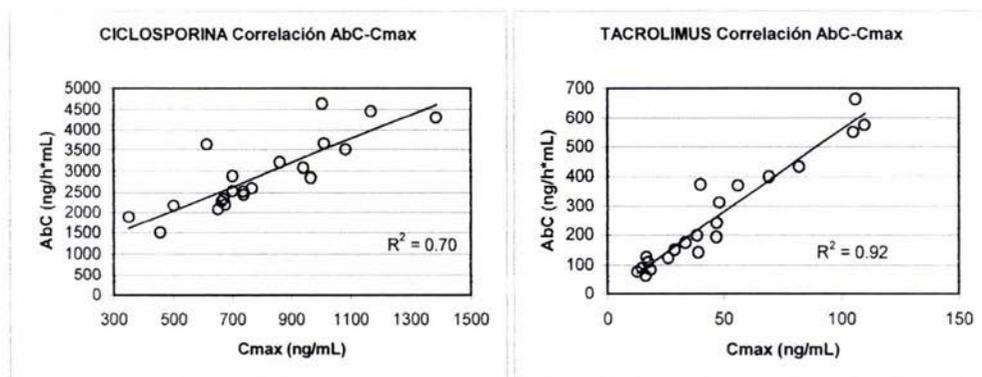


Figura 3 Perfiles farmacocinéticos

La correlación entre el AbC y la Cmax se presenta en la Figura 4. El tacrolimus presenta una elevada correlación entre ambos parámetros ( $r = 0.92$ ). La ciclosporina tiene un correlación menor ( $r = 0.70$ ), pero también importante.



**Figura 4 Correlación área bajo la curva-concentración máxima**

Para analizar el efecto del estado nutricional sobre la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus los pacientes fueron divididos en dos grupos. Las características antropométricas, bioquímicas y parámetros nutricionales se muestran en la Cuadro III.

Once pacientes (52.4%) quedaron dentro del grupo A (nutrición normal), el grupo B (desnutridos), estuvo conformado por 10 pacientes (47.6%), y la diferencia en el grupo B, fue significativa en los tres parámetros nutricionales calculados, con una media e intervalo de porcentajes de Índice Nutricional de 76 % (72.1-80) contra 94 % (88-102) del grupo A, Índice de Waterlow de 81 % (63.7-89) contra 102 % (91-118) del grupo A e Índice de Masa Corporal de 16 (12.2-18.5) contra 20 (18.4-21.3), como se ve en las últimas tres líneas del cuadro.

### CUADRO III

#### CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS POR ESTADO NUTRICIONAL

<b>Características</b>	<b>Grupo A (n = 11)</b>	<b>Grupo B (n = 10)</b>
<i>Edad (años)</i>	13.1 (8-17)	11.5 (6-15)
<i>Peso (Kg)</i>	40.4 (21.0-52.0)	31.9 (13.6-60.0)
<i>Talla (cm)</i>	143 (116.0-160.0)	142 (105.0-182.0)
<i>Hematocrito (%)</i>	29.7 (14.0-44.5)	29.1 (18.0-36.8)
<i>Proteínas totales (g%)</i>	6.23 (4.7-7.1)	6.01 (5.6-7.1)
<i>Albumina (g%)</i>	3.6 (2.9-4.1)	3.5 (3.2-4.0)
<i>Colesterol (mg%)</i>	195 (158.0-224.0)	183 (115-328)
<i>Triglicéridos (mg%)</i>	203 (118.0-341.0)	252 (21-786)
<b>Índice Nutricional (%)</b>	<b>94 (88.0-102)</b>	<b>76 (72.1-80)*</b>
<b>Índice de Waterlow (%)</b>	<b>102 (91.0-118.0)</b>	<b>81 (63.7-89)*</b>
<b>Índice de Masa Corporal (%)</b>	<b>20 (18.4-21.3)</b>	<b>16 (12.2-18.5)*</b>

*Valores presentados como media (intervalo)*

*\* Diferencia significativa  $P < 0.05$  (U Mann Whitney).*

*Intervalos de referencia para Hematocrito, 36-45% (Coulter Ht 750 Analyzer, Beckmann Coulter), Proteínas, 5.7-8.0 g%; Albumina, 3.05-5.6g%, Colesterol, 92-234 mg%; Triglicéridos, 34-165mg% (Synchron LX20, Beckmann Coulter).*

Las concentraciones sanguíneas para ciclosporina y tacrolimus, de ambos grupos, se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Cuadro IV.

CUADRO IV

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS POR ESTADO NUTRICIONAL

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Grupo A (n = 11)</b>	<b>Grupo B (n = 10)</b>
<b>Cmax (ng/mL)</b>		
<i>Ciclosporina</i>	908 (670-1384)	664 (350-1010)*
<i>Tacrolimus</i>	50.0 (12.8-110)	41.0 (6.7-69.2)
<b>Tmax (h)</b>		
<i>Ciclosporina</i>	2	2
<i>Tacrolimus</i>	2.2 (2-4)	2.2 (2-4)
<b>AbC (ng/mL/h)</b>		
<i>Ciclosporina</i>	3212 (2196-4645)	2549 (1511-3659)
<i>Tacrolimus</i>	300.0 (76.3-661.1)	229.0 (61.2-433.0)
<b>t 1/2 (h)</b>		
<i>Ciclosporina</i>	4.5 (2.86-6.49)	3.9 (2.45-6.37)
<i>Tacrolimus</i>	6.7 (3.61-19.8)	8.0 (2.77-12.8)
<b>Vd (L/Kg)</b>		
<i>Ciclosporina</i>	6.0 (2.4-11.5)	6.3 (3.1-9.3)
<i>Tacrolimus</i>	9.4 (2.5-23.7)	11.9 (4.1-21.6)
<b>Cl ( mL/Kg/h)</b>		
<i>Ciclosporina</i>	75.3 (47.77-123.66)	99.0 (61.79-167.04)
<i>Tacrolimus</i>	95.8 (20.2-233.6)	102.3 (35.7-316.0)

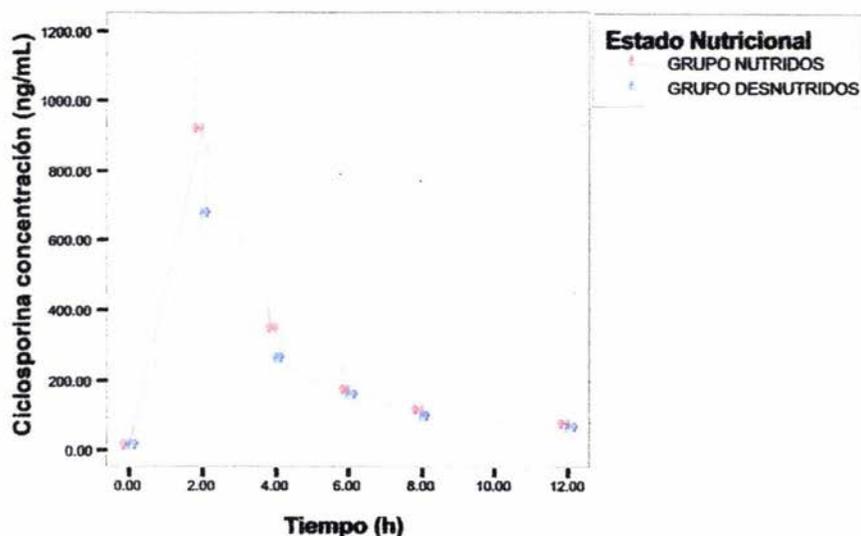
Valores presentados como Media (Intervalo), Tmax para ciclosporina como Media

\* Diferencia significativa  $P < 0.05$  (U Mann Whitney)

Cmax, Concentración sanguínea máxima; Tmax, Tiempo de concentración pico; AbC, Área Bajo la Curva; t1/2, Vida Media de Eliminación; Vd, Volumen de Distribución; Cl, Depuración.

Después de la administración oral, la concentración sanguínea máxima (C<sub>max</sub>) para ciclosporina fue significativamente más baja en el grupo B que en el grupo A ( 664 ng/mL contra 908 ng/mL,  $p < 0.01$ ). El AbC fue más bajo en el grupo B que en el grupo A, 3212 y 2549 ng/mL/h, respectivamente. El grupo B presentó un volumen de distribución ligeramente más elevado y una depuración más alta en el grupo B en comparación con el A.

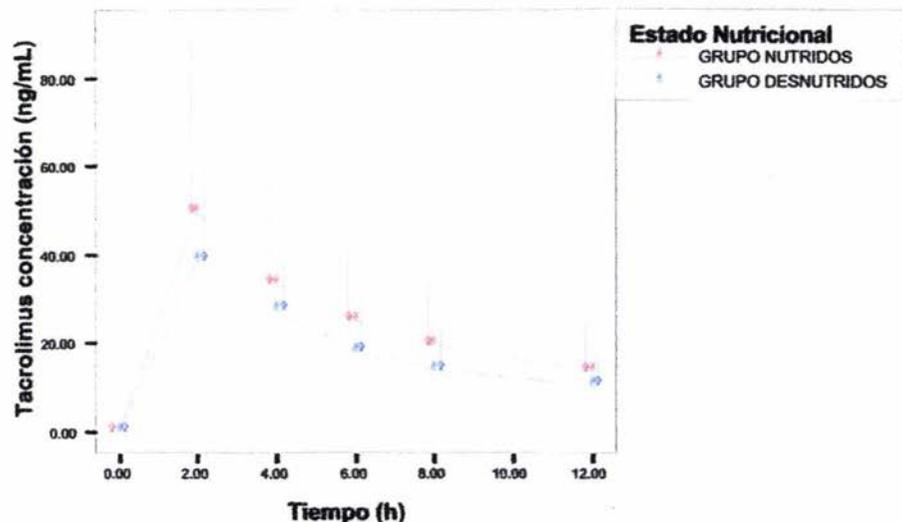
Para tacrolimus, la C<sub>max</sub> y el AbC, también fueron más bajos en el grupo B (41 ng/mL y 229 ng/mL/h contra 50 ng/mL y 300 ng/mL/h, respectivamente), el volumen de distribución y depuración fueron más altos en el grupo B.



*Las barras de error representan la media  $\pm$  1 DS*

**Figura 5** Concentraciones sanguíneas de ciclosporina grupos nutrido-desnutrido

La vida media de eliminación para ciclosporina tuvo una media de 4.5 horas con un intervalo entre 2.86 y 6.49 horas en el grupo A y una media de 3.9 horas y un intervalo entre 2.45 y 6.37 horas. Al contrario para tacrolimus el grupo A tuvo una vida media de eliminación más baja que el grupo B, la cual fue de 6.7 horas (3.75-19.8) y 8 horas (2.77-12.8), respectivamente.



*Las barras de error representan la media  $\pm$  1 DS*

**Figura 6** Concentraciones sanguíneas de tacrolimus grupos nutrido-desnutrido

Dos pacientes presentaron una farmacocinética errática para tacrolimus (no se observó la fase de caída de la curva durante las doce horas de muestreo), por lo que la administración del fármaco, las determinaciones sanguíneas y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos fueron realizados nuevamente, tomando en cuenta que los dos pacientes se encontraran en condiciones fisiológicas similares a la ocasión previa y descartándose cualquier error técnico que pudiera haber afectado las determinaciones anteriores. Los datos que se incluyeron en el análisis estadístico fueron los obtenidos después de la segunda administración del fármaco, debido a que en esta ocasión presentaron una curva farmacocinética menos errática.

## DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo fue determinar el comportamiento de la ciclosporina y el tacrolimus en niños con IRC en tratamiento sustitutivo y el efecto de la desnutrición secundaria a IRC sobre la farmacocinética de estos dos inmunosupresores que son los más utilizados en trasplante renal pediátrico.

Tanto la ciclosporina como el tacrolimus tienen un estrecho margen de seguridad y eficacia terapéutica, por lo que concentraciones bajas pueden desencadenar episodios de rechazo, lo mismo que concentraciones altas pueden relacionarse con nefrotoxicidad y/o neurotoxicidad, y debido a la gran variabilidad farmacocinética demostrada para ambas drogas, la monitorización de sus niveles sanguíneos se ha convertido en una práctica rutinaria (4).

Muchos estudios demuestran la amplia variabilidad inter-individual en la farmacocinética que presentan estas dos drogas. Los perfiles farmacocinéticos muestran que el tacrolimus presenta una variabilidad mucho mayor comparado con la ciclosporina. El área bajo la curva (AbC) es el parámetro farmacocinético que mejor representa la exposición total a una droga y que mejor se correlaciona con la eficacia o toxicidad clínica. En comparación con la ciclosporina, el AbC para tacrolimus presenta una variabilidad significativamente más grande. Sin embargo, este fármaco presenta una elevada correlación lineal entre la concentración máxima y el AbC ( $r = 0.92$ ), la ciclosporina presenta una correlación menor pero importante ( $r = 0.70$ ), apoyando que el monitoreo de C<sub>2</sub> es un excelente predictor de la exposición total a ambos fármacos (20, 21).

La concentración a las doce horas para tacrolimus es el parámetro que presenta el coeficiente de variación más elevado (75.6%). Ocho pacientes mantienen concentraciones en niveles tóxicos (>15 ng/mL) a las doce horas. Cinco pacientes presentan niveles subterapéuticos (<5 ng/mL) y solamente siete de los pacientes están dentro de los valores esperados. En los pacientes con niveles tóxicos sería necesario reducir la dosis o alargar el periodo entre dosis, y al contrario, en los 5 niños con niveles subterapéuticos se necesitaría un aumento en la dosis o una reducción del periodo de dosificación.

Mientras más amplia sea la variabilidad, mayor es la incertidumbre acerca de los efectos en la administración de cualquier fármaco. Ya se había reportado esta posible desventaja para el tacrolimus en términos farmacocinéticos, pero todavía se desconoce su verdadera significancia clínica (16).

Dos pacientes presentaron farmacocinéticas erráticas de tacrolimus, por lo que consideramos necesario repetirlos. En principio ambos pacientes presentaron concentraciones sanguíneas crecientes hasta las doce horas después de la administración del fármaco, esto podría estar relacionado con la eliminación biliar del fármaco y la especificidad del ensayo utilizado para la determinación de las concentraciones sanguíneas. Cuando un fármaco es eliminado a través de la *bilis*, puede ser reabsorbido en el intestino (circulación enterohepática) y volver a la circulación general en forma de metabolitos. La metodología EMIT para la determinación de tacrolimus presenta una reactividad cruzada importante con los metabolitos del fármaco (64.5% para el metabolito más abundante), a diferencia de la determinación de ciclosporina que presenta una reactividad cruzada muy baja (0.3 %), lo que podría explicar por qué, además de estos dos pacientes con farmacocinéticas erráticas, 3 de los 19 pacientes restantes presentaron un segundo pico de concentración para el tacrolimus.

El tacrolimus presenta un volumen de distribución mucho más elevado, comparado con la ciclosporina (11.2 L/Kg contra 6.11 L/Kg) ( $p < 0.05$ ). Esto podría estar relacionado con la mayor toxicidad atribuida a este fármaco, asumiendo que quedaría disponible una mayor cantidad de este en los tejidos para liberarse paulatinamente hacia el torrente sanguíneo.

Durante el tiempo que duró el presente estudio no se detectaron efectos adversos en ninguno de los pacientes incluidos, debido a que sólo se estudió la farmacocinética de dosis única para ambos fármacos. Sin embargo es probable que dichos efectos pudieran estar presentes cuando se analice el comportamiento bajo un tratamiento sostenido debido a la acumulación de las concentraciones del fármaco.

En el análisis del efecto del estado nutricional sobre estos parámetros, encontramos que el porcentaje de hematocrito y concentración de proteínas, albúmina, colesterol y triglicéridos, no

presentaron diferencias entre los pacientes nutridos y desnutridos, y tampoco se encuentra alguna correlación entre estos y los parámetros farmacocinéticos, en ninguno de los dos fármacos.

Previamente se había reportado esta pérdida de correlación para la ciclosporina, sugiriendo la alteración del metabolismo lipoproteico en la insuficiencia renal, una de las posibles causas (15). En contraste, un reporte reciente sugiere que existe una buena correlación entre los niveles máximos de ciclosporina y la concentración total de colesterol, pero carece de datos acerca de hematocrito, triglicéridos o lipoproteínas (22). En la actualidad no existe ningún estudio que correlacione los niveles de tacrolimus con alguno de estos parámetros bioquímicos.

En el presente estudio la albúmina no se comportó como un marcador de desnutrición. Otros estudios también observaron la baja sensibilidad de la albúmina para detectar desnutrición (2).

Los pacientes pediátricos con IRC presentan cambios en la composición corporal. El índice peso/talla es comúnmente bajo en estos pacientes, relacionado principalmente con una reducción en masa muscular y tejido adiposo. El volumen extracelular es más grande en estos pacientes y el agua intracelular es más baja, probablemente por la reducción de la masa muscular (15).

En el organismo, la ciclosporina y el tacrolimus, se acumulan principalmente en órganos ricos en tejido graso como hígado, tejido adiposo y nódulos linfáticos (33), por lo que con una disminución del tejido adiposo, debería observarse también una disminución en el volumen de distribución de estas drogas. Lares-Asseff y cols. (25), en un estudio en 11 niños con IRC terminal en tratamiento de hemodiálisis, reportaron, que al contrario de lo esperado, los pacientes desnutridos presentan un incremento significativo en el volumen de distribución de la ciclosporina, y consecuentemente una  $C_{max}$  y  $AbC$  disminuidos en relación con pacientes nutridos.

Nosotros encontramos de igual manera una  $C_{max}$  y  $AbC$  disminuidas para ciclosporina en el grupo desnutrido, pero en contraste, se observó un volumen de distribución que prácticamente no presenta diferencias. Se había reportado que la deficiencia calórica y especialmente una baja ingesta proteica puede causar una disminución de 20-40% en la depuración y eliminación de varias drogas metabolizadas, por lo que necesitarían una reducción en la dosis (13). Nosotros encontramos una

## ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

depuración ligeramente aumentada en el grupo desnutrido. La vida media de eliminación en este grupo se encuentra reducida. Esto podría explicarse por una posible disminución en la unión de la ciclosporina a los eritrocitos y lipoproteínas, resultando en un incremento en la depuración y una rápida eliminación en los pacientes desnutridos, por lo que se reducirían la vida media de eliminación y el AbC.

Este es el primer estudio en el que se relaciona la desnutrición con la farmacocinética de tacrolimus. Al igual que para la ciclosporina, el tacrolimus presenta una C<sub>max</sub> y un AbC más bajos en el grupo desnutrido, pero a diferencia de ésta, un volumen de distribución más grande (sin diferencia estadística) y una depuración ligeramente elevada. El incremento del volumen de distribución también, podría ser el resultado de una disminución en la unión del fármaco a proteínas plasmáticas y eritrocitos, resultando en una gran cantidad de fármaco libre disponible para distribuirse a los tejidos.

La C<sub>max</sub> en ambos casos, son más bajas en el grupo de pacientes desnutridos, lo que puede deberse al incremento en la depuración para ciclosporina y del volumen de distribución para tacrolimus, ó a una absorción incompleta del fármaco. Para el tacrolimus no encontramos una diferencia significativa en este parámetro, quizás debido a los valores extremos y la gran variabilidad presente en ambos grupos.

La absorción puede verse afectada por las propiedades del fármaco y la fisiología del tracto intestinal incluyendo la disolución del fármaco desde su presentación farmacéutica, la estructura química, el coeficiente de partición, la superficie del área de absorción, la permeabilidad a través de la membrana y el efecto de primer paso en donde están involucrados el intestino y el hígado (34). La desnutrición induce cambios en la fisiología gastrointestinal tales como atrofia de las microvellosidades, trastornos en el vaciado gástrico, cambios en el pH y en la flora bacteriana intestinal, lo que podría alterar significativamente la absorción de estos fármacos.

No podemos descartar, además, que la desnutrición por sí misma puede actuar como un factor de estrés y producir alteraciones en diferentes niveles de la actividad enzimática microsomal afectándose también el metabolismo de estos fármacos (22). La ciclosporina y el tacrolimus son

metabolizados por el sistema del citocromo P450 y está reportado que tanto el intestino delgado como el hígado contribuyen significativamente en el efecto de primer paso del tacrolimus después de su administración oral (24).

La misma insuficiencia renal de estos pacientes puede llevar a cambios en los mecanismos involucrados en los procesos farmacocinéticos, lo que podría contribuir en la amplia variabilidad inter-individual encontrada en nuestro estudio, tanto en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de estos dos inmunosupresores. Cualquier alteración en alguno de estos procesos biológicos tiene una repercusión directa sobre los niveles sanguíneos y por consiguiente en la respuesta clínica. Por un lado, Okabe y cols. (35), demostraron que la exposición total al tacrolimus se modifica debido a que la insuficiencia renal disminuye la actividad metabólica del hígado y a la saturación parcial de la extracción hepática como resultado de una absorción acelerada en el intestino. Por el otro, está reportado que la absorción intestinal de ciclosporina disminuye en ratas con insuficiencia renal (35). Aunque la ciclosporina y el tacrolimus son compuestos altamente lipofílicos y son sustratos del mismo sistema enzimático, los efectos de la insuficiencia renal sobre su farmacocinética parecen ser diferentes.

En un estudio diseñado para evaluar los efectos de la etiología de la insuficiencia renal sobre el metabolismo hepático de drogas, se demostró que la insuficiencia renal disminuye la actividad metabólica de este sistema, tanto en hígado como en intestino, y que la extensión de esta disminución depende de la etiología de la insuficiencia renal (36). Las razones para estas diferentes alteraciones en la actividad metabólica de este sistema en hígado e intestino todavía son desconocidas.

Todavía son necesarios otros estudios respecto a fármacos inmunosupresores. Los estudios farmacodinámicos y farmacogenéticos son indispensables para el monitoreo terapéutico de fármacos que presentan una estrecha ventana terapéutica y una amplia variabilidad como la ciclosporina y el tacrolimus. El monitoreo del efecto farmacodinámico y de la respuesta biológica aún no está disponible en la práctica clínica, siendo la actividad de la calcineurina y la producción de IL-2, el futuro del monitoreo farmacodinámico de ciclosporina y tacrolimus, además de los estudios farmacogenéticos en relación con polimorfismos en los genes que codifican las enzimas

relacionadas con el metabolismo, las proteínas transportadoras y los receptores citoplasmáticos de ambas drogas (37).

## CONCLUSION

Estudios previos han informado que un rechazo agudo temprano es un factor importante de riesgo para un posterior rechazo crónico y pérdida del injerto a largo plazo. Estos hallazgos también fueron confirmados en niños, por lo que es imprescindible optimizar el tratamiento inmunosupresor en el período inmediato postrasplante (38).

De acuerdo con nuestros resultados la ciclosporina y el tacrolimus presentan una farmacocinética inter-individual altamente variable en población pediátrica, por lo que ambos fármacos demandan la individualización en la dosis y una estrecha vigilancia de sus concentraciones sanguíneas para maximizar los efectos terapéuticos y minimizar los efectos adversos, tales como la nefrotoxicidad o la morbilidad infecciosa, relacionada con la sobreinmunosupresión o al contrario, el rechazo al órgano relacionado con bajas concentraciones.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes desnutridos presenta una exposición total más baja a ambos fármacos ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $AbC$  más bajos), debido posiblemente a una absorción incompleta, a un aumento en el volumen de distribución o un aumento en la depuración, por lo que estos pacientes necesitarían dosis más elevadas o una reducción en el intervalo de la dosificación, para mantener los niveles sanguíneos dentro del rango terapéutico.

Estos resultados nos ponen frente al reto actual en el que determinar las características del paciente permitirán tomar acciones rápidas en el cálculo de las dosis apropiadas en el período inmediato postrasplante, y así obtener mejores resultados a largo plazo en el paciente pediátrico trasplantado.

Consideramos que sobre las bases de un buen estudio farmacocinético es posible lograr una excelente correlación entre los parámetros farmacocinéticos y los efectos farmacodinámicos de la ciclosporina y el tacrolimus.

## BIBLIOGRAFÍA

1. - Gordillo G. "Insuficiencia renal crónica", en Gordillo G. "Nefrología pediátrica", Mosby-Doyma Libros, España, 1995, pag. 385-400.
2. - Vermehren R., Gizeli A., Cupanni L., Fernández M. Estado nutricional en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en el Amazonas. *Rev Assoc Med Brasil*. 2003; 49: 72-78.
3. - Haberal M, Emiraglu R, Dalgic A, Karakayli H, Moray G, Bilgin N. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. *Transplant Proc*. 2004; 36: 143S-147S.
4. - Gordillo G, Valdez R, Gordillo R. "Trasplante Renal", en Gordillo G. "Nefrología Pediátrica", Mosby-Doyma Libros, España, 1995, pag. 429-459.
5. - Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology*. 2000; 47: 63-83.
6. - Fahr R. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993; 24: 472-495.
7. - Wallemacq PE, Reding M. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical and analytical aspects. *Clin Chem*. 1993; 39: 2219-2228.
9. - Jian H, Kobayashi M. Differences between cyclosporin A and tacrolimus in organ transplantation. *Transplant Proc*. 1999; 31: 1978-1980.
10. - Ventakaramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 404-430.
11. - Mayer A, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation*. 1997; 64: 436-443.
12. - Pirsch JD, Miller J, Deierhoi M, Vincenti F, Filo R. For the FK506 kidney transplant study group., A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1997; 63: 977-983.
13. - Trompeter R, Filler G, Webb N, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 141-149.
14. - Ichikura H, Tanaba K, Tokuoto T, et al. Conversion of renal transplant immunosuppression from tacrolimus to cyclosporine: A single center experience. *Transplant Proc*. 2000; 17: 141-149.
15. - Ferraresco M, Ghio L, Edefonti A, Caravaglia R, Berardinelli L. Conversion for cyclosporine to tacrolimus in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 664-667.
16. - Higgins RM., Hart P, Lam T, Kashi H. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in stable

renal transplant patients: safety, metabolic changes and pharmacokinetic comparison. *Transplantation*. 2000; 70: 199-202.

17. - Diasio R, LoBuglio A. "Immunomodulators: immunosuppressive and immunostimulants agents", en Goodman and Gilman's, "The Pharmacological basis of therapeutics". 9a. Ed. McGraw-Hill. EUA, 1996. pag. 1291-1308.

18. - Fernández de Gatta M, Santos-Buelga D, Domínguez-Gil A, García MJ. Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 4: 115-135.

19. - Cooney G, Habucky K, Hoppu K. Cyclosporin Pharmacokinetics in Paediatric Transplant Recipient. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 32: 481-495

20. - Webb N, Stevenson P, Lewis M., Postlethwaite R, Bradbury M., Undre N. Pharmacokinetics of Tacrolimus in paediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002; 34: 1948-1950.

21. - Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Honda M, Nakai H. Pharmacokinetic of tacrolimus in pediatric transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001; 33: 1066-1068.

22. - Walter-Sack I, Klotz U. Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 31: 47-64

23. - Anderson KE. Influences of diet and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 14: 325-346

24. - Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clin Pharmacokinet*. 1989; 17: 68-88

25. - Lares-Asseff I, Zaltzman S, Perez Guille MG, et al. Pharmacokinetics of cyclosporine as a function of energy-protein deficiency in children with chronic renal failure. *J Clin Pharmacol*. 1997; 37: 179-185

26. - Ramos Galván R., Somatometría pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la ciudad de México. *Arch Inv Med (Mex)*. 1975; 6: 144-242.

27. - Lama R., Metodología para valorar el estado nutricional. Series. Guías Prácticas sobre Nutrición (III). Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Ann Esp Pediatr*. 2001; 55: 256-259.

28. - WinNonlin, Program Computer, version 2.1 Parsight Corporation, EUA. Standard Program for Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling and Noncompartmental Analysis.

29. - SPSS Software, version 11.0.1 SPSS Inc. EUA. Statistical Package for Social Scientists.

30. - Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant*

Proc. 2004; 36: 378S-391S.

31. - Balbontin FG, Kiberd B, Squires J, et al. Tacrolimus monitoring by simplified sparse sampling under the concentration time curve. *Transplant Proc.* 2003; 35: 2445-2448.

32. - Cardinal H, Barama A, Fradet B, et al. Total cholesterol correlates with cyclosporine C2 levels in kidneys transplant recipients under maintenance immunosuppression. *Transplant Proc.* 2004; 36: 448S-450S.

33. - Akhalaghy F, Trull A. Distribution of cyclosporin in organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41: 615-637.

34. - Pang SK, Modeling of intestinal drug absorption: roles of transporters and metabolic enzymes (for de Gillette review series). *Drug Met Disp.* 2003; 31; 1507-1519.

35. - Okabe H, Yano I, Hashimoto H, Saito H, Inui K. Evaluation of increased of tacrolimus in rats with experimental renal dysfunction. *J Pharma Pharmacol.* 2002; 54: 65-70.

36. - Okabe H, Hasunuma M, Hashimoto Y. The hepatic and intestinal metabolic activities of P450 in rats with surgery- and drug induced renal dysfunction, *Pharma Res.* 2003; 20; 1591-1594.

37. - Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. From Pharmacokinetics to Pharmacogenomics: A New Approach to Tailor Immunosuppressive Therapy. *Am J Transplant.* 2004; 4 (3); 299.

38. - Filler G. Evidence-based immunosuppression after pediatric renal transplantation – A dream?. *Transplant Proc.* 2003; 35; 2125-2127.

## Glosario de Términos

**Área bajo la Curva.-** La medida de las concentraciones de un fármaco en el organismo a diferentes tiempos tras su administración, origina una curva concentración-tiempo. El área bajo la curva, describe la concentración del fármaco en la circulación general en función del tiempo.

**Autoinjerto.-** Trasplante quirúrgico de cualquier tejido desde una parte del cuerpo hasta otro lugar del mismo individuo.

**Biodisponibilidad.-** Grado de actividad o cantidad de un fármaco u otra sustancia administrada que está disponible para actuar en el tejido diana.

**Concentración Máxima.-** Concentración sanguínea máxima alcanzada por el fármaco, después de su administración oral, por tanto, directamente proporcional a la absorción.

**Depuración.-** La depuración o aclaramiento de un fármaco por un órgano indica la capacidad de ese órgano para eliminarlo.

**Desnutrición.-** Desviación del estado nutricional normal proveniente de un desequilibrio entre el aporte de nutrientes a los tejidos, ya sea por una dieta inapropiada o por una utilización defectuosa por parte del organismo, y los requerimientos de dichos nutrientes.

**Diálisis (Hemodiálisis y Diálisis Peritoneal).-** Es el proceso de separación de los elementos presentes en una solución por difusión a través de una membrana semipermeable (transporte del soluto por difusión) a favor de un gradiente de concentración.

**Estado nutricional.-** Situación final del balance entre el ingreso, la absorción y la metabolización de los nutrientes y las necesidades del organismo.

**Farmacocinética.-** Estudio de los mecanismos y vías de absorción y excreción, la velocidad a la que comienza un fármaco y la duración de su efecto, la biotransformación de la sustancia en el organismo y los efectos y vías de excreción de los metabolitos del fármaco.

**Farmacodinamia.-** El estudio del modo de acción de un fármaco sobre un organismo vivo. Como la respuesta farmacológica observada en relación con la concentración del fármaco en su lugar activo.

**Histocompatibilidad.-** Compatibilidad entre los antígenos del donador y del receptor del tejido trasplantado.

**Homoinjerto (Aloinjerto).-** Transferencia de un tejido entre dos individuos de la misma especie pero genéticamente distintos, como entre dos seres humanos que no son gemelos idénticos.

**Tiempo de Concentración Pico.-** Expresa el tiempo necesario para que un fármaco administrado por vía oral alcance el máximo de su concentración sanguínea.

**Vida Media de Eliminación.-** Expresa el tiempo necesario para que la concentración sanguínea se reduzca a la mitad.

**Volumen de Distribución.-** Tamaño de un compartimento hipotético necesario para contener la cantidad del fármaco existente en el organismo si todo él presentase la misma concentración que se encontrase en sangre.