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 TRASPLANTE RENAL: CORRELACION CON EL ESTADO NUTRICIONAL"

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:

DRA. EDNA IDALIA OSORIO CONTLA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA PEDIATRICA

TUTOR DE TESIS: DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

MEXICO, DF. **2006.**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Jardín de Niños
(Fragmento 14)

El niño tiene la ilusión de que no es preciso formar
una secta aparte o sentirse
superior a los otros para hacer poesía.
Pues la poesía
se halla en la lengua,
su naturaleza misma esta inscrita.
Y sus primeras frases no mecánicas son poéticas
siempre.
Como un poeta azteca o chino
el niño de dos años se interroga y pregunta:
"¿A dónde van los días que pasan?"

Índice

RESUMEN	**4 - 5**
ANTECEDENTES	**6 – 22**
Insuficiencia Renal Crónica	**6 – 9**
Inmunosupresión	**9- 12**
Ciclosporina	**12 – 15**
Tacrolimus	**15 – 18**
Farmacocinética y estado nutricional	**18 – 20**
Método Analítico	**20 – 22**
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	**23**
JUSTIFICACION	**23**
OBJETIVOS	**24**
HIPOTESIS	**25**
MATERIAL Y METODO	**26 – 29**
CONSIDERACIONES ETICAS DEL ESTUDIO	**29 – 30**
RESULTADOS	**31 – 35**
DISCUSION	**36 – 40**
CONCLUSIONES	**41- 42**
BIBLIOGRAFIA	**42 – 43**
ANEXO 1	
Consentimiento informado	**44**
ANEXO 2	
Hoja de recolección de datos	**45**
ANEXO 3	
Abreviaturas	**46**
Anexo 4	
Graficas	**47**

FARMACOCINÉTICA DE CICLOSPORINA Y TACROLIMUS EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL: CORRELACIÓN CON EL ESTADO NUTRICIONAL

Osorio C. Edna I.*, Zaltzman G. Samuel **.

RESUMEN

Antecedentes: En 2004 se realizó un estudio en niños con insuficiencia renal crónica del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría para analizar la influencia del estado nutricional en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus antes del trasplante renal, concluyendo que ambos fármacos tienen un margen de seguridad estrecho y una amplia variabilidad inter e intraindividual. Por lo tanto para optimizar su uso es necesario completar este estudio poblacional en la etapa posterior al trasplante renal. El conocer los factores que pueden influir en la farmacocinética de estos medicamentos nos permitirá ajustar la dosificación para prevenir eventos de rechazo del injerto y de toxicidad. **Hipótesis:** Los pacientes pediátricos con mejoría de su estado nutricional después del trasplante renal presentan menor variabilidad en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus. **Material y Método:** Se incluyeron 12 pacientes receptores de trasplante renal en los que se determinaron las concentraciones séricas de ciclosporina o tacrolimus después de administrar una dosis oral, tomando 8 muestras sanguíneas para calcular el área bajo la curva, vida media de eliminación, volumen de distribución, depuración, concentración sanguínea máxima y tiempo de máxima concentración. Para la evaluación nutricional se calcularon índice de masa corporal, índice nutricional e índice de Waterlow también se determinó albúmina, colesterol, triglicéridos y hematocrito. **Resultados:** De acuerdo al estado nutricional se formaron 2 grupos uno de pacientes desnutridos (n=3) y otro de pacientes nutridos (n=9). En cuanto a los parámetros farmacocinéticos de ciclosporina solo se encontró diferencia significativamente estadística ($p< 0.01$) en el volumen de distribución y la depuración que fue mejor en el grupo de pacientes nutridos que en el de desnutridos. Para tacrolimus no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en los parámetros farmacocinéticos de ambos grupos. **Discusión y Conclusiones:** La gran variabilidad inter e intraindividual encontrada en este estudio en la farmacocinética de

ciclosporina y tacrolimus en receptores de trasplante renal y la falta de diferencias estadísticamente significativas entre pacientes nutridos y desnutridos nos permite establecer que actualmente no existe sustituto para la vigilancia terapéutica de estos fármacos que la determinación periódica de sus concentraciones séricas.

Palabras clave: trasplante renal, inmunosupresión, farmacocinética, ciclosporina, tacrolimus, estado nutricional.

* Residente de quinto año de Nefrología Pediátrica.
** Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, México.

PHARMACOKYNETICS OF CYCLOSPORINE AND TACROLIMUS IN CHILDREN WITH RENAL TRANSPLANTION: CORRELATION WITH NUTRITIONAL STATUS

SUMMARY

Background. In 2004 in the Instituto Nacional de Pediatría a study in children with chronic renal failure was made to analyze the influence of the nutritional status in the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. It was concluded that both drugs have a narrow security profile therapeutic index and a wide intrapatient interindividual and interpatient variability. To optimize the use of these drugs it is necessary complete this study in the postransplantation status. The knowledge of the factors that influence in the pharmacokinetics of these drugs will help to adjust the ideal dose to prevent graft rejection and toxicity. **Hypothesis**. Pediatric patients with improved nutritional status after renal transplantation show less variability in pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. **Method.** Twelve renal transplanted patients were included. Serum concentrations of cyclosporine and tacrolimus were determined after an oral dose. Eight serum samples were taken to calculate the under curve area, half-life, volume of distribution , clearance, peak blood concentration and peak concentration time. Body mass index, nutritional index and Waterlow's index were calculated to evaluate the nutritional status. Albumin, cholesterol,

triglycerides and hematocrit were determined too. **Results**. Two groups were formed according to the nutritional status. One with malnutrition (n=3) and the other with good nutrition (n=9). There was significant statistical difference in the volume of distribution and clearance. Both were better in the good nutrition group ($p<0.01$) compared with the malnutrition group. There wasn't significant statistical difference in the tacrolimus pharmacokinetics for both groups. **Discussion and conclusions**. The great intrapatient and interpatient variability found in this study and the lack of statistical difference between patients with malnutrition and good nutrition let us to establish that currently doesn't exist other tool to improve the therapeutic vigilance of these drugs than the periodic determination of their serum concentrations.

Keywords. Renal transplantation, immunosupression, pharmacokinetics, cyclosporine, tacrolimus, nutritional status.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen cambios significativos en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus después del trasplante renal asociados al estado nutricional en pacientes pediátricos?

ANTECEDENTES

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL

Para 1999 se estimaba que en Estados Unidos existían cerca de 222,000 pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo, con un incremento anual en el número de pacientes de 4 a 6%. Esta enfermedad es más común en hombres de raza blanca y con edad entre 45 y 65 años, con una relación 1:1.1 con respecto a las mujeres, siendo su principal causa la nefropatía diabética. De estos pacientes aproximadamente el 1 a 2% están en edad pediátrica, con una incidencia de 10 a 12 niños por millón de habitantes.[1]

En México se calcula que existe un total de 40,000 pacientes con insuficiencia renal crónica. En los últimos nueve años en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se han recibido alrededor 30 pacientes por año con diagnóstico de insuficiencia renal crónica y se han realizado un promedio de 11 trasplantes renales por año en los últimos 10 años.[2]

AÑO	CASOS DE IRC*	TRASPLANTE RENAL
1995	42	11
1996	36	12
1997	38	0
1998	34	14
1999	35	7
2000	45	14
2001	35	15
2002	12	16
2003	2	10
2004	0	13
TOTAL	**279**	**112**

Fuente: Archivos del servicio de Nefrología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.
***IRC** Insuficiencia renal crónica.

La reducción progresiva e irreversible en la función y número total de nefronas ocasiona insuficiencia renal crónica con una alteración de la homeostasis del organismo. Las causas de insuficiencia renal crónica pueden ser: enfermedad glomerular primaria, enfermedad

tubular primaria, obstrucción del tracto urinario, enfermedades congénitas del tracto urinario y enfermedades sistémicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, colagenopatías, etc).

Al reducir progresivamente el numero de nefronas funcionantes las restantes incrementan su función originando hipertrofia renal para mantener la excreción urinaria de agua y solutos, se aumenta la filtración glomerular y la función tubular dando como resultado un incremento paradójico en el volumen urinario. Posteriormente se reduce gradualmente la capacidad de concentración excretando orina diluida como resultado del daño renal crónico.

Al disminuir la capacidad del riñón de excretar los productos finales del metabolismo se retienen ácidos e iones hidrogeno originando un estado de acidosis, que favorece la liberación de amortiguadores del espacio intracelular al extracelular depletando de fósforo a órganos como el hueso. La uremia se produce por la retención de los productos finales del metabolismo de las proteínas y de purinas, como son el nitrógeno ureico, amonio, acido úrico, creatina, creatinina y aminoácidos.

Las manifestaciones clínicas del síndrome insuficiencia renal crónica son secundarias al deterioro de la función renal y a la afección secundaria de otros órganos, principalmente:

- Sistema nervioso central (depresión mental de acuerdo al estadio de la enfermedad, psicosis, crisis convulsivas, coma, alteraciones en la función motora y sensorial como neuropatía periférica).
- Sistema cardiovascular (la mas común es hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva y edema).
- Sistema gastrointestinal (diarrea).
- Piel (prurito por depósito de cristales).

El estado de desequilibrio entre la síntesis y el catabolismo proteico es la causa de desnutrición calórico-proteica con detención de crecimiento, en los niños con enfermedad renal crónica.[3]

Durante el siglo XX hubo grandes avances en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, hasta los años 70's las opciones eran limitadas a diálisis peritoneal y algunos centros de hemodiálisis al que pocos pacientes tenían acceso.[1]

Desde principios de siglo se realizaron trasplantes de riñón en animales y a mediados de siglo se inicio el trasplante de órganos de cadáver, pero todos fueron rechazados en poco tiempo. El desarrollo científico del trasplante renal se inicio en 1902 con Ullman y Carrel al realizar el primer trasplante renal exitoso en animales obteniendo el premio Nobel de Medicina por el desarrollo de los métodos de sutura vascular. En 1906 Jaboulay realizo el primer trasplante renal en humanos, seguido de una rápida destrucción del injerto por un fenómeno de necrosis e infiltrado mononuclear del injerto que después fue conocido como rechazo. En 1944 los estudios de Medawar en animales sentaron las bases del rechazo inmunológico del injerto que llevaron al conocimiento de la existencia del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), que permitió el desarrollo posterior de la inmunosupresión. En 1954 Murray en Boston obtuvo un éxito memorable al conseguir la sobrevida de un trasplante renal entre gemelos univitelinos sin el empleo de inmunosupresores, enfatizando la importancia de la compatibilidad inmunológica entre donador y receptor en el trasplante renal.[4,5]

En un principio se usó el imidazol derivado de la 6-mercaptopurina conocido actualmente como azatioprina, el cual se utilizó a partir de 1963 en asociación con esteroides esquema de inmunosupresión vigente hasta nuestros días, a pesar de múltiples intentos por cambiarlo. En 1966 se inicia el uso de suero anti-linfocito, en 1971 se utiliza la ciclofosfamida en lugar de la azatioprina y en 1977 la radiación linfoide total. A finales de la década de 80's y principios de los 90's con el nuevo conocimiento generado en la inmunología del trasplante de órganos y el inicio del uso de la terapia de inmunosupresión resurge como una opción de tratamiento el trasplante renal, sobre todo para los niños con diagnóstico de insuficiencia renal crónica que antes estaban destinados a tratamiento crónicos en diálisis peritoneal o hemodiálisis que finalmente los conducían a una muerte temprana.[1,6] Actualmente el trasplante renal es el tratamiento ideal para los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica.

Las principales causas de falla del injerto en niños son el rechazo agudo y crónico, trombosis vascular y recurrencia de la enfermedad original, siendo el rechazo crónico la principal causa de pérdida del injerto. Los factores de riesgo que se han identificado para presentar rechazo crónico y pérdida del injerto son múltiples episodios de rechazo agudo, trasplante previo, donador cadavérico, necrosis tubular aguda al momento del trasplante, inicio tardío de la función del aloinjerto, diferencias del HLA, inmunosupresión subóptima y edad del donador.[2]

Históricamente el rechazo agudo era la principal causa de pérdida del injerto por su alta incidencia, aparición temprana y la incapacidad para revertirlo, sin embargo gracias al mejor entendimiento de los procesos inmunológicos involucrados en el trasplante de órganos y al uso adecuado de los inmunosupresores éste ha pasado a ser la segunda causa de pérdida del injerto. Una minuciosa selección de donador y receptor, así como una adecuada terapia de inmunosupresión nos permiten disminuir las posibilidades y los eventos de rechazo.[1, 4, 5]

INMUNOSUPRESIÓN

Los seres vivos tienen necesidad de defenderse de las agresiones externas y han desarrollado un complejo sistema de defensa con capacidad adaptativa llamado sistema inmunitario, este sistema tiene la capacidad de desarrollar respuestas especializadas por medio de sus células que tienen receptores específicos para detectar antígenos y distinguirlos unos de otros. Las proteínas HLA (figura 1) constituyen un conjunto de proteínas de membrana cuya función es presentar antígenos procedentes de organismos extraños para la activación de linfocitos T a través de receptores a antígeno específicos, la secreción de linfocinas facilitadoras de expansión de los mismos y la producción de inmunoglobulinas por parte de linfocitos B.

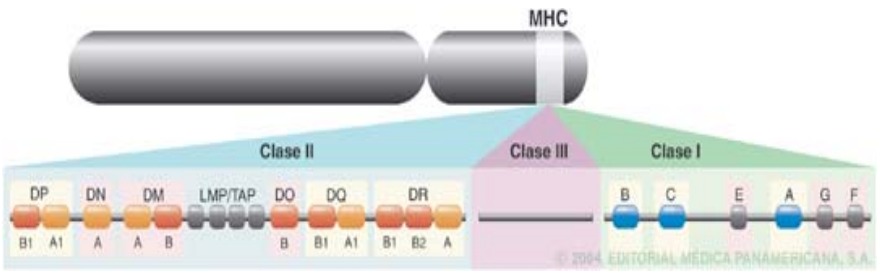


Figura 1. Estructura de la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

Existen dos clases de proteínas HLA, las HLA-II son las encargadas de presentar antígenos extracelulares a los linfocitos T secretores de linfocinas expansoras y las clase I son las encargadas de presentar antígenos intracelulares a los linfocitos citotóxicos (figura 2). Las moléculas HLA son polimórficas, es decir diferentes de unos individuos a otros lo que confiere a la especie un mayor repertorio de péptidos contra los cuales somos capaces de defendernos como especie, siendo este el principal problema en el trasplante de órganos.

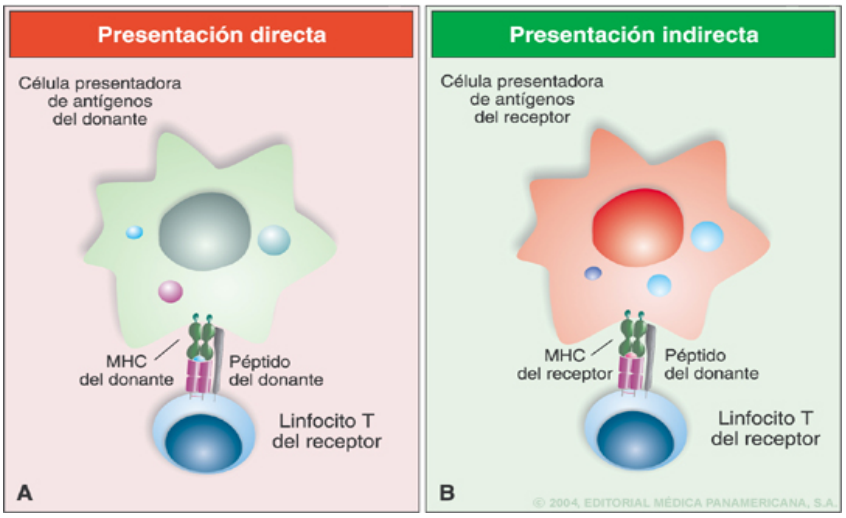


Figura 2. Presentación del antígeno al Linfocito T.

La respuesta del sistema inmune que desencadenan los antígenos de HLA tiene dos componentes, el celular y el humoral. La respuesta celular que ocurre casi siempre es sensible a la acción de los inmunosupresores clásicos, en cambio la respuesta humoral mediada por anticuerpos es la menos común (uno de cada cuatro receptores) y es muy poco sensible a la acción de inmunosupresores. Los antígenos son las moléculas HLA del donante las cuales desencadenan la respuesta inmunológica del receptor. Dichas moléculas son reconocidas por vía indirecta o directa a través de los linfocitos T que una vez activados inician la secreción de citocinas como IL-2, induciendo la proliferación de células T y provocando una señal que causa la transición del estado G 1 del ciclo celular a la fase S dando lugar a linfocitos T con actividad citotóxica que infiltran el injerto y desempeñan un papel fundamental en la destrucción del mismo.

En ausencia de inmunosupresión el injerto se ve atacado por el sistema inmunitario del receptor. Una vez reconocido como extraño se desencadena una serie de mecanismos efectores que involucran diferentes grupos celulares como linfocitos T citotóxicos y células Natural Killer, así como mecanismos humorales con formación de anticuerpos específicos y vía alterna del complemento que finalmente provocan muerte celular por rechazo del injerto.

El rechazo se caracteriza por un infiltrado importante de leucocitos del huésped el cual provoca necrosis celular del injerto y/o la trombosis vascular del mismo.

Existen principalmente tres tipos de rechazo del injerto:

1. Rechazo Hiperagudo. Se presenta dentro de las primeras 24 horas del periodo postrasplante en pacientes sensibilizados previamente con anticuerpos preformados contra los antígenos HLA del injerto, actualmente es poco frecuente ya que en el periodo pretrasplante se realiza una prueba cruzada con suero del receptor y el donador para detectar la presencia de estos anticuerpos. El daño en el rechazo agudo es básicamente vascular y con activación de la cascada del complemento, es poco sensible a los inmunosupresores clásicos y por lo tanto el injerto es irrecuperable en este tipo de rechazo.

2. Rechazo Agudo. Se presenta entre la primera y segunda semana después del trasplante aproximadamente en un 10% de los receptores. Durante el rechazo agudo hay extravasación de linfocitos T activados hacia la zona intersticial del riñón ocasionando un proceso de inflamación y daño tisular con aumento de la expresión de moléculas de adhesión y linfocinas lo que produce reclutamiento y migración de los linfocitos. Este tipo de rechazo representa un 15% de las causas de pérdida del injerto, es prevenible y puede revertirse en la mayoría de los casos con los protocolos de inmunosupresión actuales.

3. Existe otro tipo de rechazo lento el cual se manifiesta en meses o años después del trasplante el rechazo crónico. Se caracteriza por engrosamiento de los vasos

sanguíneos que terminan obstruyéndose y representa del 30 a 40% como causa de pérdida del injerto.[7] No existe una relación clara entre el rechazo agudo y crónico, pero se sabe que la aparición de eventos frecuentes de rechazo agudo aumenta la probabilidad de desarrollar a futuro rechazo crónico.

En un estudio realizado en 2002 en el servicio de Nefrología del INP donde se investigaron biopsias renales de pacientes receptores de trasplante con disfunción del injerto, se encontró como causa de la disfunción rechazo agudo en un 14%, crónico en 21% y ambos, 47%.[8]

El objetivo de administrar fármacos inmunosupresores es evitar el rechazo agudo y crónico del injerto pero su uso es un factor de riesgo para el receptor, ya que afecta su capacidad de defensa contra infecciones y favorece el desarrollo de tumores. Para una correcta inmunosupresión se necesita el equilibrio entre el riesgo de aparición de rechazo y el desarrollo infecciones, sin ocasionar toxicidad al paciente, por lo cual se debe monitorizar y ajustar constantemente la dosis del inmunosupresor. Los fármacos inmunosupresores que actualmente se usan están encaminados a impedir la activación de los linfocitos T citotóxicos bloqueando la transmisión de señales específicas después del reconocimiento del antígeno para la activación y la expansión clonal de los linfocitos.[4, 5, 7]

Específicamente los esteroides actúan bloqueando la inflamación e inhibiendo la síntesis de IL-1. Los inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolimus bloquean la transmisión al núcleo de la señal de activación de linfocitos T (figura 3). La calcineurina es una fosfatasa heterodimérica formada por la unión de 2 subunidades una reguladora y una catalítica, que participa en la activación de la células T en la regulación de los factores de trascripción nuclear (NFAT-1, 2, 3, 4) que se activan e inactivan por procesos reversibles de defosforilación y refosforilación. En su forma fosforilada son inactivos y se localizan principalmente en el núcleo donde a través de la calcineurina son defosforilados para entrar al núcleo y unirse al DNA activando la expresión de genes de linfocinas como IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gamma, GM-CSF, IL-3, IL-13, TNF-alfa dando lugar a la segunda señal de expansión clonal de linfocitos.

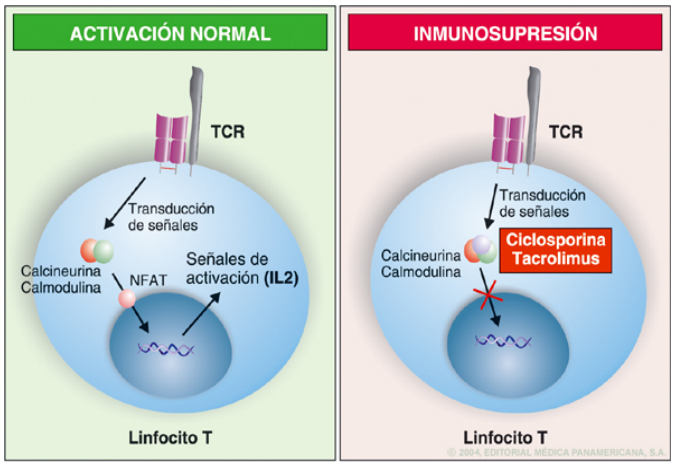


Figura 3. Mecanismos de inmunosupresión de ciclosporina y tacrolimus

CICLOSPORINA

La ciclosporina es un polipéptido extraído del hongo *Tolypocladium Inflatum Gams* que contiene 11 residuos de aminoácidos dispuestos en una estructura cíclica con un peso molecular de 1202, es lipofílica y muy hidrófoba.[9]

Es un fármaco citotóxico que ejerce su efecto sobre una población restringida de linfocitos T lo que le confiere cierta selectividad a través de su unión con un receptor citoplasmático específico, la ciclofilina. Esta ciclofilina es una peptidil-propil-isomerasa que se une a la ciclosporina de forma específica. El complejo heterodimérico ciclofilina-ciclosporina inhibe a la calcineurina enzima con actividad serina-treonina fosfatasa y calcio-calmodulina dependiente, la cual participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citocinas fundamentalmente IL-2 y otras como IL-3, IL-4, GM-CSF, GSF, TNF-alfa e IFN-gamma, resultando en la inhibición de la expresión *de novo* de proteínas reguladoras nucleares y de los genes de activación de linfocitos T.[7,10]

Administrada por vía oral la ciclosporina se absorbe con lentitud y de forma incompleta desde el tracto intestinal, predominantemente en intestino delgado. La absorción es altamente variable e influenciada por muchos factores como es la comida, medicación concomitante, tipo de trasplante, cantidad de bilis en el intestino y estado nutricional del

paciente.[11] La ciclosporina aparece en sangre después de 0 a 0.9 horas con una máxima absorción entre 1.3 y 4 horas. Una vez que la ciclosporina se incorpora a la circulación se distribuye ampliamente en los tejidos. En sangre periférica entre el 40 a 60 % de la ciclosporina se une a eritrocitos, 10% a 20% a leucocitos y el resto aproximadamente 21% a lipoproteínas plasmáticas, principalmente HDL y LDL. La ciclosporina desaparece del torrente circulatorio con una vida media de seis horas. Se distribuye en tejidos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo, aunque su distribución es lenta.[12]

En el adulto sano la farmacocinética de la ciclosporina esta bien definida. La absorción ocurre en forma rápida después de la administración oral con una concentración máxima entre las 2 y 4 horas regresando a la línea basal a las 12 horas después de la administración.[13] Existe una clara relación entre la concentración en sangre de ciclosporina y el efecto inmunosupresor, así como con su efecto tóxico.[14] Por lo que actualmente es aceptada la vigilancia de rutina del fármaco en los receptores de trasplante para demostrar su absorción satisfactoria y tener una inmunosupresión que prevenga el rechazo del injerto evitando una sobredosis que lleve a toxicidad orgánica. [15]

TACROLIMUS

Estructuralmente el tacrolimus es una lactona macrocíclica derivada del hongo *Streptomyces Tsukubaensis* y aunque esta estructura no está relacionada con la ciclosporina, el tacrolimus presenta efectos farmacodinámicos similares que son 50 a 100 veces más potentes. También inhibe la actividad de la calcineurina después de unirse a su receptor citoplasmático, la FKBP-12, una inmunofilina diferente a la ciclofilina que interfiere en la vía de inmunoactivación de las células T.[16] Muchas funciones celulares son afectadas de manera diferente por el tacrolimus y por la ciclosporina, probablemente sean consecuencia de los diferentes ligandos celulares para la acción de cada fármaco.[17]

Tacrolimus es una molécula hidrofóbica por lo que su solubilidad en soluciones acuosas es baja, así como también lo es su absorción intestinal. Tras la administración oral tacrolimus se absorbe rápidamente en algunos pacientes alcanzando concentraciones máximas en

plasma en 30 minutos, mientras que en otros pacientes el compuesto tarda más tiempo en absorberse. 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 se alcanza en 1 hora en pacientes en ayunas y en 3 horas en pacientes que han comido.[18]

La absorción se da principalmente en el tracto digestivo alto, pero a diferencia de la ciclosporina es independiente del flujo biliar. El equilibrio en la concentración 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. Tacrolimus es muy lipofílico y se distribuye ampliamente en los tejidos.[19]

En el plasma a diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus no está asociado en forma significativa a lipoproteínas. Entre el 72 a 77% del fármaco está unido a proteínas plasmáticas en particular a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa-1, además de tener un elevado nivel de asociación con eritrocitos. La vida media de eliminación es de 12 horas con un rango de 4 a 41 horas, influyendo el tipo de transplante y la función hepática del paciente.[20, 21]

FARMACOCINÉTICA Y ESTADO NUTRICIONAL

El principal sitio de metabolismo de ambas fármacos es el sistema del citocromo P-450 monoxigenasa dependiente, presente en hígado y en intestino, CYP3A4 para ciclosporina y CYP3A5 para tacrolimus. Las principales rutas metabólicas en humanos son mono y dihidroxilación o N-desmetilación, generando más de 30 metabolitos para ciclosporina y 15 metabolitos para tacrolimus. Todas los fármacos que se metabolizan a través de este sistema pueden interferir potencialmente con el metabolismo de ambos fármacos, los que inducen actividad del citocromo P450 aceleran su eliminación y los que compiten por el citocromo P450 disminuyen su eliminación. La excreción de ciclosporina y tacrolimus con

sus metabolitos es principalmente por la bilis y de ahí a las heces. Menos del 2% se elimina por la orina.[10,22]

La ciclosporina y el tacrolimus tienen un mecanismo de acción final común, por lo que cabría esperar un perfil de efectos secundarios similar. Al tener una vía de acción diferente, ya que no comparten su receptor citoplasmático, ni son metabolizados por la misma proteína del complejo de citocromo p450, no interfieren en el metabolismo uno del otro.[22]

Diversos estudios clínicos han demostrado que la naturaleza, incidencia y severidad de los efectos adversos efectivamente es similar. Entre los que el principal problema previsto es la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, de aparato cardiovascular y alteraciones metabólicas. La diabetes, es rara en población pediátrica no así la hiperglucemia, hiperuricemia e hipercolesterolemia. Pero la incidencia de algunos efectos estéticos, como el hirsutismo, la hiperplasia gingival y la ginecomastia son menos pronunciados en el tratamiento con tacrolimus que con ciclosporina.[16, 18]

Tanto la ciclosporina como el tacrolimus tienen un estrecho margen de seguridad y eficacia terapéutica, concentraciones bajas pueden desencadenar episodios de rechazo lo mismo que concentraciones altas pueden relacionarse con nefrotoxicidad y/o neurotoxicidad. Debido a la gran variabilidad inter e intraindividual en la farmacocinética que presentan estos dos fármacos, tanto en el rango como en la extensión de su absorción (biodisponibilidad), volumen de distribución, metabolismo y eliminación la vigilancia de sus niveles sanguíneos se ha convertido en una práctica de rutina en los receptores de trasplante renal.[18]

La farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus está bien descrita en pacientes adultos sanos y en adultos con transplante renal o hepático. El objetivo principal del tratamiento del receptor de trasplante renal es el establecimiento temprano de concentraciones terapéuticas de los inmunosupresores que eviten el rechazo del órgano sin ocasionar toxicidad.
El área bajo la curva es el parámetro farmacocinético que mejor representa la exposición total a un fármaco, con la eficacia y toxicidad clínica. Al igual que para la ciclosporina el área bajo la curva (AbC) para el tacrolimus presenta gran variación inter e intraindividual y no se

correlaciona como se espera con la exposición total al fármaco.[10,23] Sin embargo existe una correlación lineal entre la concentración mínima y la concentración máxima del AbC indicando a la vigilancia con C0 o concentración valle como un marcador fidedigno de la exposición a cualquiera de los dos fármacos.[23,24]

Los reportes en población pediátrica son muy limitados incluso en países desarrollados, no obstante la amplia experiencia en la vigilancia terapéutica de estos fármacos. La correlación entre las concentraciones sanguíneas, eficacia y toxicidad todavía no esta bien definida en esta población para administrar adecuadamente las dosis.[23,24,25] En los estudios realizados previamente que evidencian la gran variabilidad inter e intraindividual en las concentraciones sanguíneas de ambos fármacos, concluyen que es necesario conocer el comportamiento farmacocinético y construir un modelo poblacional para optimizar las técnicas de vigilancia y ajustar oportunamente la dosis requerida del inmunosupresor.[10,26]

Una hipótesis fundamental en la farmacocinética clínica es que existe una relación entre la respuesta farmacológica a un medicamento y la concentración medible del mismo, así como una relación cuantitativa entre dosis/efecto. La importancia de la farmacocinética depende de la mayor eficacia que pueda alcanzarse al cumplir sus principios cuando se escogen y modifican los regímenes posológicos. El cálculo de la dosis apropiada depende de diversas variables fisiológicas y fisiopatológicas, que a menudo están determinadas por diferencias entre los parámetros farmacocinéticos.[23, 24, 26, 27]

La farmacocinética pretrasplante renal es de utilidad en la dosificación del inmunosupresor ciclosporina o tacrolimus en la etapa inmediata postrasplante renal, pero para la dosificación en etapas posteriores es necesaria la vigilancia de la concentración sanguínea valle o C0. Los reportes de farmacocinética en niños de ciclosporina y tacrolimus son escasos.[27]

La prevalencia de desnutrición en los pacientes con insuficiencia renal crónica varía de un 10 a 70%. En varios estudios de farmacocinética se ha visto que la desnutrición calórico-proteínica está directamente relacionada con cambios en estos parámetros de diversos fármacos entre estos la ciclosporina, contribuyendo a la gran variabilidad inter e

intraindividual que presenta. La desnutrición parece estar asociada de forma variable pero muy importante con la biodisponibilidad, distribución, metabolismo hepático y vida media de eliminación. En un estado de desnutrición crónica como es la insuficiencia renal crónica se disminuye la absorción y la unión a proteínas plasmáticas ocasionando fluctuaciones en el volumen de distribución, alteraciones en la biotransformación y conjugación hepática con reducción en la eliminación del fármaco.

En la etapa postrasplante el efecto del estado nutricional en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus esta poco estudiado, al haber una recuperación del estado nutricional se presentan cambios en los parámetros farmacocineticos de la ciclosporina y tacrolimus. Esta poco estudiada la farmacocinética con respecto al estado nutricional en los niños receptores de trasplante renal.[10]

INDICE NUTRICIONAL	PUNTOS DE CORTE
Índice Nutricional Peso(kg)/Talla(m) x100 Peso P50/Talla P50	MPC <90
Índice de Waterlow Peso actual x100 Peso Ideal(P50) para la talla	MPC <90
Índice de Masa Corporal Peso actual(kg)/Talla^2(m)	MPC <18.5

Fuente: Recomendaciones de la OMSS. **MPC**: Malnutrición calórico-proteica.
Kg kilogramos, **m** metros, **P50** percentil 50

La desnutrición calórico-proteica es una condición grave en la que ocurren simultáneamente muchas deficiencias nutricionales. Sin embargo no se conoce con exactitud la prevalencia de la desnutrición. En pacientes con insuficiencia renal crónica se calcula desde un 0.5 hasta un 7% de niños con desnutrición.[10] La fisiopatología de la desnutrición se caracteriza por un balance negativo con perdida de peso, dilución y atrofia de la masa muscular que lleva finalmente a la detención de crecimiento y desarrollo, con la consecuente homeorrexis de gran impacto en el metabolismo del organismo por una serie de alteraciones bioquímicas y enzimáticas. Es un hecho que en este estado la distribución corporal de las proteínas se altera causando una serie de trastornos bioquímicos y funcionales ocasionando lesiones

estructurales. Los distintos órganos sufren las consecuencias de la desnutrición a diferentes tiempos y velocidades, la persistencia por tiempo prolongado hace que las consecuencias de la desnutrición aparezcan rápidamente o sean irreversibles en el paciente ocasionando hasta la muerte. La desnutrición ocasiona una disminución en la capacidad inmunológica haciendo al sujeto más susceptible a infecciones y a requerir el uso concomitante de antibióticos. De las principales alteraciones en la desnutrición esta la síntesis deficiente de albúmina y otras proteínas que se refleja en sus niveles plasmáticos y en los sistemas enzimáticos. En la desnutrición se altera la respuesta a los fármacos debido a cambios en su farmacocinética. Existen pocos estudios acerca de la farmacocinética de medicamentos en los estados de desnutrición y principalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, sobre todo de fármacos como los inmunosupresores que requieren de vigilancia terapéutica por su estrecho margen de seguridad con metabolismo a nivel hepático dependiente del citocromo P450.[28] Por lo tanto es necesario completar nuestro estudio en población con insuficiencia renal crónica posterior al trasplante renal donde se da por hecho que mejora el estado nutricional y por la tanto debe cambiar la farmacocinética de los inmunosupresores requiriendo dosis menores de ciclosporina o tacrolimus para mantener concentraciones sanguíneas y efecto terapéutico.

MÉTODO ANALÍTICO

Para determinar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimus se solicita sangre entera. Estas muestras de sangre deberán obtenerse siguiendo el método acostumbrado para cualquier análisis. El hematocrito de las muestras que se van a analizar no debe exceder el 55%. El volumen de muestra mínimo requerido es de 100 uL de sangre entera para la determinación de ciclosporina y 200 uL para tacrolimus. La recolección debe realizarse en tubos con anticoagulante EDTA que es el anticoagulante de elección para el análisis de ciclosporina y tacrolimus en muestras de sangre entera. Las muestras serán analizadas según la metodología del ensayo mediado por enzimas (EMIT) con el Ensayo Específico de Ciclosporina EMIT 2000 y el Ensayo de Tacrolimus EMIT 2000, que están destinados a usarse 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 se someten 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 centrifugan, se toma una alícuota del sobrenadante que contiene el fármaco y se ensaya este con los reactivos dispuestos en el analizador.[29]

El ensayo utiliza la técnica de un inmunoensayo enzimático homogéneo EMIT para el análisis del fármaco en sangre entera. El ensayo contiene anticuerpos monoclonales de ratón con una especificidad elevada para la ciclosporina o tacrolimus. Se basa en la competencia por los sitios de unión de anticuerpos del fármaco. El fármaco de la muestra compite con el fármaco en el reactivo enzimático que está marcado con la enzima fosfato-6-deshidrogenasa de glucosa (G6P-DH). La enzima activa (no unida) transforma el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) oxidado a su forma reducida (NADH), lo cual resulta en un cambio de absorbancia cinética que puede ser medido espectrofotométricamente. La actividad enzimática disminuye al unirse al anticuerpo, lo cual facilita la medición de la concentración de fármaco en la muestra en términos de actividad enzimática. El suero endógeno G6P-DH no interfiere pues la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana (Leuconostoc mesenteroides) que se utiliza en el ensayo. El equipo cuantifica espectrofotométricamente la formación de NADH a partir de NAD, que es directamente proporcional a la cantidad de fármaco 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 EMIT 2000 es de 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 entera que contiene de 2 a 30 ng/mL de tacrolimus. Pueden estimarse resultados cuantitativos de hasta 100 ng/mL diluyendo y volviendo a ensayar muestras de alta concentración, luego multiplicando dichos resultados por el factor de dilución. La sensibilidad

EMIT 2000 para tacrolimus 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 tienen una precisión, exactitud y linealidad aceptadas según la pauta propuesta por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

La calibración requiere de 6 calibradores para operar el analizador. Los calibradores contienen las siguientes concentraciones del fármaco:

Calibrador	1	2	3	4	5	6
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

Se proporciona un calibrador negativo adicional como opción para la dilución de muestras de alta concentración. En condiciones de funcionamiento regulares estos ensayos deben calibrarse cada 15 días o con cada lote nuevo de reactivo. 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. Una vez realizado el mantenimiento correspondiente y aceptada la curva de calibración de la prueba, los controles serán procesados con cada corrida de muestras en dos niveles de control, alternadamente.[30]

OBJETIVOS

- **Objetivo General**:

1. Determinar la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus después del trasplante renal en pacientes pediátricos del servicio de Nefrología del INP.

- **Objetivos Específicos**:

1. Determinar la farmacocinética de ciclosporina en pacientes pediátricos del servicio de Nefrología del INP.

2. Determinar la farmacocinética de tacrolimus en pacientes pediátricos del servicio de Nefrología del INP.

3. Comprobar que después del trasplante renal hay mejoría del estado nutricional y recuperación de la desnutrición que sufren los niños con insuficiencia renal crónica antes del trasplante renal.

4. Determinar si hay cambios significativos en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus después del trasplante renal.

5. Determinar si la mejoría en el estado nutricional del paciente posterior al trasplante renal interviene en los cambios en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus.

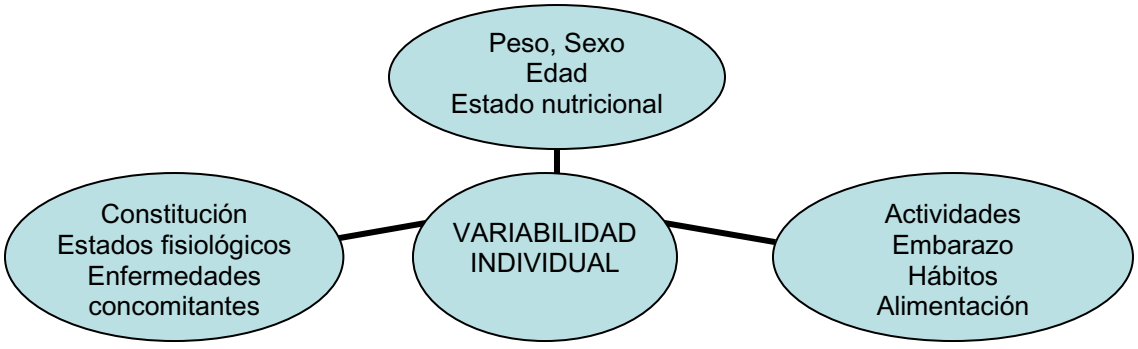
HIPÓTESIS

H_a. Los pacientes pediátricos con mejoría de su estado nutricional después del trasplante renal tienen la misma variabilidad en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus que en el estado pretrasplante.

H_0. Los pacientes pediátricos con mejoría de su estado nutricional después del trasplante renal presentan menor variabilidad en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus que en el estado pretrasplante.

JUSTIFICACIÓN

Para optimizar la terapia de inmunosupresión en población pediátrica mexicana del servicio de Nefrología del INP es necesario realizar el estudio de los parámetros farmacocinéticos de ciclosporina y tacrolimus con mejoría del estado nutricional posterior al trasplante renal. Esto nos permite ajustar e individualizar la dosis para mantener niveles sanguíneos terapéuticos reduciendo la incidencia de rechazo, así como los efectos tóxicos que mejoran la calidad en la sobrevida del injerto, ya que la farmacocinética antes del trasplante renal nos es de utilidad solo en la etapa postrasplante inmediata. Una vez que se estabiliza la función renal dada la gran variabilidad farmacocinética y el estrecho margen de seguridad terapéutico de la ciclosporina y el tacrolimus, es necesario complementar el estudio de la farmacocinética después del trasplante renal para caracterizar a los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal y construir un modelo poblacional adecuado para la monitorización de la inmunosupresión con estos medicamentos. Así mismo es necesario identificar los factores que pueden influir en la variabilidad inter e intraindividual que observamos en la farmacocinética de ambos medicamentos.



CONSIDERACIONES ÉTICAS APLICABLES AL ESTUDIO

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, así como a la declaración de Helsinki con modificación en la Asamblea de Tokio, Japón en 1975. El consentimiento informado será obtenido de los padres de cada paciente a los que se informará sobre los objetivos, métodos, beneficios anticipados, peligros potenciales y molestias que el estudio pueda provocar.

De acuerdo al REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Titulo Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

CAPITULO I, ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. La fracción II, II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento.

MATERIAL Y MÉTODO

- CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de cohorte, comparativo y analítico.

- POBLACIÓN A ESTUDIAR:

Población Objetivo:
Pacientes del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría.

Población Elegible:
Pacientes pediátricos del servicio de Nefrología receptores de trasplante renal con adecuada función del injerto, farmacocinética y valoración del estado nutricional pretrasplante, en los que se realizará una nueva farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus así como la evaluación de su estado nutricional.

- ÁMBITO GEOGRÁFICO DEL ESTUDIO:

Este estudio se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría de la cuidad de México.

- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterio de Inclusión:

1. Niños y Niñas atendidos en el servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría.

2. Pacientes de 0-18 años de edad con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con trasplante renal del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Pacientes pediátricos con trasplante renal que reciben tratamiento inmunosupresor con ciclosporina o tacrolimus.

4. Pacientes receptores de trasplante renal con farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus pretrasplante renal.

5. Pacientes receptores de trasplante renal con valoración del estado nutricional (peso y talla, índice de masa corporal, índice nutricional, índice de Waterlow, hematocrito, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos) en el periodo pretrasplante renal.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes que tengan disfunción de injerto renal.

2. Pacientes con trastorno del sistema digestivo.

3. Pacientes cursen con proceso infeccioso.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes con reacción alérgica o ideosincratica a los fármacos inmunosupresores.

- VARIABLES

Variable independiente:

Estado Nutricional. Cualitativa, nominal, dicotómica:

a) Bien nutrido
b) Desnutrido.

Variable dependiente:

Parámetros farmacocinéticos postrasplante renal de ciclosporina y tacrolimus. Por lo que a cada uno se le medirá:

a) Eliminación. Cuantitativa, numérica, continua, ng/L
b) Volumen de distribución. Cuantitativa, numérica, continua, L/Kg.
c) Área bajo la curva. Cuantitativa, numérica, continua, ng/L/h.

d) Concentración sanguínea máxima. Cuantitativa, numérica, continua, ng/ml.
e) Tiempo de concentración máximo. Cuantitativa, numérica, continua, horas.

- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- Estado nutricional: situación final del balance entre el ingreso, la absorción y el metabolismo de los nutrientes con las necesidades del organismo.

- Eliminación o depuración: expresión de la capacidad del organismo para eliminar el fármaco.

- Volumen de distribución: mide el espacio disponible en el cuerpo para contener el fármaco.

- AbC: área bajo la curva que describe la concentración del fármaco en la circulación general en función del tiempo.

- Cmax: concentración sanguínea máxima que alcanza el fármaco.

- Tmax: tiempo en horas en que el fármaco alcanza la concentración sanguínea máxima.

- PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA

Del estudio previo de farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo, se tomaron los que ya están trasplantados con función renal estable.

- DETERMINACIÓN ESTADÍSTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los datos utilizados para el cálculo del tamaño muestral son:

Za = 1.96

p = 0.05

q = 1-p

d = 0.02

Ya que la fuente de estimación para p con un promedio de 11 trasplantes por año en los últimos 10 años (N = 11). El procedimiento a utilizar es el siguiente:

$$n = \frac{N (Za)^2 pq}{d^2(N-1) + (Za)^2 pq}$$

Donde:

$$n = \frac{(11)\ (3.9416) \times (0.05)\ (0.95)}{(0.02)(10) + (3.9416)\ (0.05)\ (0.95)} = \frac{43.3576 \times 0.0475}{0.2 + 0.187226} = \frac{2.059486}{0.387226} = 5.31 \approx 6$$

Posibles pérdidas 20% $6 \times 1.2 = 7.2 \approx 8$

Es decir el número de pacientes debe de ser de 8

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de las variables cuantitativas y cualitativas se utilizo estadística básica, para determinar la asociación entre dos variables cuantitativas se uso la prueba estadística t de Student y para el análisis de la influencia del estado nutricional se utilizo la prueba de U de Mann Withney.

RESULTADOS:

Se realizó un estudio de cohorte para observar los cambios en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus posterior al trasplante renal incluyendo 12 pacientes receptores de

trasplante renal. Cinco de los pacientes fueron niñas y siete niños. Los pacientes estuvieron en un rango de edad entre 7 y 17 años con un promedio de 14 años. Su peso varió entre 16 y 73 Kg con un promedio de 44.3 kg. La talla entre 110 y 172 cm con un promedio 145.7 cm. Las características antropométricas se muestran en la siguiente tabla.

Características	***N = 12***
Masculino	7
Femenino	5
Edad (años)	14 (7-17)
Peso (Kg)	44.3 (16-73)
Talla (cm)	145.7 (110-172)

Tabla 1. Kg kilogramos, cm centímetros.

Para evaluar el estado nutricional se calcularon tres parámetros nutricionales: el índice nutricional, índice de Waterlow e índice de masa corporal. El índice nutricional en promedio fue de 96.8 (77.3 y 117.9), índice de Waterlow en promedio 120.6 (86.4 y 157.9) y el índice de masa corporal en promedio de 20.3 (13.2 y 25.9). Además se tomaron en cuenta parámetros bioquímicos como hematocrito, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos resultados que se resumen en la siguiente tabla.

Características	**N = 12**
Índice Nutricional	96.8 (77.3-117.9)
Índice de Waterlow	120.6 (86.4-155.9)
Índice de Masa Corporal	20.3 (13.2-25.6)
Hematocrito (%)	39.6 (35.1-48)
Proteínas totales (g/dL)	6.6 (5.6-7)
Albúmina (g/dL)	3.9 (3.4-4.3)
Colesterol (mg/dL)	199.3 (119-260)
Triglicéridos (mg/dL)	260.7 (134-379)

Tabla 2. g gramos, mg miligramos, dL decilitro.

De acuerdo a estos resultados se integraron dos grupos: uno con pacientes desnutridos (n=3) y otro de pacientes nutridos (n=9), con las siguientes características antropométricas y bioquímicas.

Características	Desnutridos n=3	Nutridos n=9
Edad (años)	11 (7-16)	14 (13-17)
Peso (Kg)	27,3 (16-38,5)	50 (46-73)
Talla (cm)	126 (110-139)	152 (134-172)
Índice Nutricional	79,5 (77,3-82,9)	103 (90,6-118)
Índice de Waterlow	104 (86-122)	126 (109-156)
Índice de Masa Corporal	16,5 (13,2-19,9)	22 (18,6-25,6)
Proteínas totales (g/dL)	6,53 (6-6,9)	6,6 (5,6-7,3)
Albúmina (g/dL)	3,9 (3,7-4,2)	4 (3,4-4,3)
Colesterol (mg/dL)	166 (119-248)	210 (160-260)
Triglicéridos (mg/dL)	258 (134-347)	262 (165-379)

Tabla 3. Kg kilogramos, cm centímetros, g gramos, mg miligramos, dL decilitros.

Después de la administración oral del medicamento se determinaron las concentraciones sanguíneas cada dos horas para caracterizar la farmacocinética de cada medicamento. Por medio de los siguientes parámetros farmacocineticos: concentración máxima (Cmax), tiempo de concentración máxima (Tmax), área bajo la curva (AbC), tiempo de vida media (t ½), volumen de distribución (Vd), depuración (Cl).

En cuanto a la ciclosporina la dosis utilizada en promedio es de 2.9 mg por kilogramo por dosis en un rango de 2 a 4.1 mg por kilogramo dosis, alcanzado una concentración máxima en promedio de 633 ng/L (188-1087 ng/L), un tiempo de concentración máxima en 2.83 hr (2-4 hr), tiempo de vida media promedio de 5.89 hr (3.99-11.19 hr), un área bajo la curva promedio de 4491 ng/L/h (1303-5983 ng/L/h), volumen de distribución 0.2443 L/kg (0.1609-0.4899 L/kg) y una depuración de 0.0297 L/kg/h (0.0184-0.0543 L/kg/h). En general se mantuvieron concentraciones terapéuticas de ciclosporina hasta ocho horas después de la administración oral del medicamento.

La dosis usada de tacrolimus fue de 0.15 mg por kilogramo por dosis con una concentración máxima promedio de 23.11 ng/L (8.6 a 66.7 ng/L), tiempo de máxima concentración en 4 hr (2-8 hr), tiempo de vida media en promedio de 13 hr (2.9-38.5 hr), un área bajo la curva promedio de 280.42 ng/L/h (86.4-595.4 ng/L/h), volumen de distribución promedio de 0.4338 L/kg (0.1019-0.6535 L/kg) y una depuración promedio de 0.0308 L/kg/h (0.0079-0.0926

L/kg/h). Con la administración oral de tacrolimus encontramos concentraciones terapéuticas hasta por doce horas.

Parámetros	Ciclosporina	Tacrolimus
C máx (ng/L)	633.06(188-1087)	23.116(8.6-66.7)
T máx (h)	2.83(2-4)	4(2-8)
AbC (ng/L/h)	4491.083(1303-5983)	280.426(86.41-595.42)
t 1/2 (h)	5.896(3.99-11.19)	13.029(2.9-38.51)
Vd (L/Kg)	0.2443(0.1601-0.4899)	0.4338(0.1019-1.609)
Cl (L/Kg/h)	0.0297(0.0184-0.0543)	0.0308(0.0079-0.0926)

Tabla 4. Cmax concentración máxima, Tmax tiempo de concentración máxima, AbC área bajo la curva, t ½ tiempo de vida media, Vd volumen de distribución, Cl depuración, ng nanogramos, L litro, h horas, kg kilogramos.

De acuerdo al estado nutricional los parámetros farmacocineticos calculados para ciclosporina y tacrolimus se describen en las siguientes tablas.

CICLOSPORINA

Parámetros farmacocinéticos	*DESNUTRIDOS n=3*	*NUTRIDOS n=9*	*p*	*Significancia*
C máx (ng/L)	380 (188-558)	771.4 (324-1087)	0.76	No
T máx (h)	2.7 (2-4)	3 (2-4)	0.39	No
AbC (ng/L/h)	2635 (1303-2948)	5110 (4616-5983)	0.14	Algo
t 1/2 (h)	5.33 (3.99-7.89)	6.085 (4.25-11.2)	0.10	Algo
Vd (L/Kg)	0.277 (0.266-0.313)	0.233 (0.160-0.489)	0.07	Si
Cl (L/Kg/h)	0.038 (0.021-0.054)	0.027 (0.018-0.032)	0.02	Si

Tabla 5. Cmax concentración máxima, Tmax tiempo de concentración máxima, AbC área bajo la curva, t½ tiempo de vida media, Vd volumen de distribución, Cl depuración.

TACROLIMUS

Parámetros farmacocinéticos	*DESNUTRIDOS n=3*	*NUTRIDOS n=9*	*p*	*Significancia*
C máx (ng/L)	13.83 (13.5-14.2)	26.21 (8.6-66.7)	0.682	No
T máx (h)	3 (2-4)	4 (2-8)	0.649	No
AbC (ng/L/h)	176 (126-254)	315 (86.4-595)	0.080	Tendencia
t 1/2 (h)	9.583 (2.909-14.25)	14.18 (6.89-38.5)	0.244	No
Vd (L/Kg)	0.2718 (0.1619-0.454)	0.4945 (0.1019-1.609)	0.475	No
Cl (L/Kg/h)	0,027 (0.0079-0.0457)	0,0321 (0.0101-0.0926)	0.122	Algo

Tabla 6. Cmax concentración máxima, Tmax tiempo máximo, AbC área bajo la curva, t½ tiempo de vida media, Vd volumen de distribución, Cl depuración.
ng nanogramos, L litro, h horas, kg kilogramos.

En la farmacocinética de ciclosporina observamos que el volumen de distribución y la depuración es significativamente mejor en el grupo de pacientes nutridos que en el grupo de desnutridos con una $p<0.01$. En el área bajo la curva y el tiempo de vida media pueden tener alguna relación con el estado nutricional pero no es significativa estadísticamente. Los valores de concentración máxima y el tiempo de máxima concentración aunque son más bajos en el grupo de pacientes desnutridos que en el de nutridos no presentaron diferencia significativa.

En la farmacocinética de tacrolimus la concentración máxima, el tiempo de concentración máxima, tiempo de vida media y el volumen de distribución no tienen diferencia significativa estadísticamente. Hubo tendencia al aumento del área bajo la curva del grupo de pacientes nutridos en relación al grupo de desnutridos. Y puede encontrarse alguna diferencia significativa en la mejoría de la depuración en el grupo de nutridos comparado con el grupo desnutridos.

DISCUSIÓN

La ciclosporina y el tacrolimus tienen un estrecho margen de seguridad y de eficacia terapéutica por lo tanto concentraciones bajas pueden desencadenar episodios de rechazo, lo mismo que concentraciones altas pueden relacionarse con toxicidad. Debido a la gran variabilidad farmacocinética demostrada para ambas fármacos la monitorización de sus niveles sanguíneos se ha convertido en una práctica rutinaria. En el servicio de nefrología realizamos un estudio de farmacocinética en los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo antes y después del trasplante renal para evaluar si la mejoría en su estado nutricional posterior al trasplante repercute en la farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus.

En la etapa pretrasplante se incluyeron 21 pacientes de los cuales se trasplantaron 16 hasta octubre de 2005, uno de los pacientes trasplantados falleció antes de realizar el estudio postrasplante, 2 se encuentran con creatinina mayor a 2 mg/dL y otro se encontraba en tratamiento con ganciclovir por lo que no se incluyeron en la segunda etapa del estudio, incluyendo en la etapa postrasplante 12 pacientes.

Al igual que en la etapa pretrasplante en la etapa pos-trasplante renal el porcentaje de hematocrito, la concentración de proteínas, albúmina, colesterol y triglicéridos no presentaron diferencias significativas aun entre los grupos de pacientes nutridos y desnutridos. Tampoco encontramos alguna correlación entre estos parámetros bioquímicos y los parámetros farmacocineticos en ninguno de los dos fármacos.

En cuanto al estado nutricional de acuerdo con nuestra hipótesis mejoraron los índices nutricionales, en el grupo de pacientes en la etapa pretrasplante encontramos un 25% de pacientes nutridos en comparación con etapa postrasplante en que se eleva el porcentaje de pacientes nutridos hasta un 75%. El promedio general del índice nutricional se elevo de 85.5 pretrasplante a 102.8 en la etapa postrasplante, el índice de Waterlow de 94.6 a 127.4 y el índice de masa corporal de 17.5 a 21.5 con lo que comprobamos que el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica mejora con el trasplante renal.

Parámetro n=12	*Pretrasplante*	*Postrasplante*
Índice Nutricional	85.5	102.8
Índice de Waterlow	94.6	127.4
Índice de Masa Corporal	17.5	21.5
Hematocrito %	29.3	39.4
Proteínas totales g/dL	6.2	6.6
Albúmina g/dL	3.3	3.9
Colesterol mg/dL	165.4	196.3
Triglicéridos mg/dL	199.5	252.3

Tabla 7. g gramos, mg miligramos, dL decilitro.

Nos llama la atención en el análisis de los resultados el grupo de pacientes que presenta cambio en su estado nutricional (n=6), es decir con desnutrición en la etapa pretrasplante y sin desnutrición en la etapa postrasplante en los que se observo una mayor área bajo la curva con mayor tiempo de exposición al fármaco en niveles terapéuticos inclusive que los pacientes con insuficiencia renal crónica nutridos antes y después del trasplante renal en los que también observamos mejoría.

Aunque estadísticamente la diferencia del área bajo la curva en ambos fármacos solo muestra una tendencia a la mejoría para pacientes nutridos con respecto a desnutridos en la etapa postrasplante, para ciclosporina el AbC se duplico de 2831 ng/L/h en la etapa pretrasplante a 4491 ng/L/h postrasplante, el volumen de distribución mejoro de 0.222 a 0.244 y la depuración de 0.0369 a 0.0443, el tiempo de vida aumento de 4 hr a 5.8 hr , el tiempo de concentración máxima prácticamente no cambio manteniéndose al rededor de 2 hr (2.4 hr a 2.8 hr), la concentración máxima se mantuvo de 619 ng/dL a 633 ng/dL.

En cuanto al tacrolimus el área bajo la curva se mantuvo postrasplante en 279 ng/L/h con respecto a la pretrasplante 214 ng/l/h, el tiempo de vida media postrasplante de 12 hr y pretrasplante de 11 hr, una concentración máxima de 18 ng/dL pretrasplante y de 23 ng/dL postrasplante. El volumen de distribución pretrasplante de 0.44 y postrasplante de 0.42, la depuración de 0.0459 pretrasplante a 0.0313 postrasplante, con tiempo de máxima concentración de 2.5 hr pretrasplante y 4 hr pos-trasplante.

Parámetro Farmacocinético	*Ciclosporina*		*Tacrolimus*	
	Pretrasplante	***Postrasplante***	***Pretrasplante***	***Postrasplante***
C máx (ng/L)	619.88	633.07	18.3	23.41
T máx (h)	2.4	2.83	2.5	4.15
AbC (ng/L/h)	2831	4491	211.5	279.49
T1/2 (h)	4.09	5.8	11.03	12.3
Vd (L/Kg)	0.2221	0.2443	0.4460	0.4204
Cl (L/Kg/h)	0.0369	0.0443	0.0459	0.0313

Tabla 8. Cmax concentración máxima, Tmax tiempo máximo, AbC área bajo la curva, t½ tiempo de vida media, Vd volumen de distribución, Cl depuración.
ng nanogramos, L litro, h horas, kg kilogramos

La desnutrición y la misma insuficiencia renal de estos pacientes pueden llevar a cambios en los mecanismos involucrados en los procesos farmacocinéticos lo que puede favorecer la gran variabilidad inter-individual encontrada en nuestro estudio en la extensión de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de estos dos inmunosupresores en la etapa pre y postrasplante renal. Cualquier alteración en alguno de estos procesos biológicos tiene una repercusión directa sobre los niveles sanguíneos y por consiguiente en la respuesta clínica. Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica 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 el agua intracelular es menor, probablemente por la reducción de la masa muscular. Sin embargo todas estas condiciones del organismo cambian después del trasplante renal e inicia una recuperación de la homeostasis del organismo con los consiguientes cambios en su metabolismo. En el organismo la ciclosporina y el tacrolimus se acumulan principalmente en órganos ricos en tejido graso como hígado, tejido adiposo y nódulos linfáticos por lo que con una disminución del tejido adiposo debería observarse también una disminución en el volumen de distribución de estos fármacos.

Lares-Asseff et al en un estudio en 11 niños con insuficiencia renal crónica 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 concentración máxima y área bajo la curva disminuidos en relación

con pacientes nutridos. En nuestro estudio encontramos de igual manera una concentración máxima y área bajo la curva menores para ciclosporina en el grupo desnutrido, pero en contraste un volumen de distribución que no presenta diferencias y una depuración más elevada aunque sin diferencia estadística. La vida media de eliminación en el grupo desnutrido se encuentra reducida. Esto podría explicarse por una disminución en la unión de la ciclosporina a los eritrocitos y a proteínas plasmáticas 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 así como el área bajo la curva. Por lo tanto en la etapa postrasplante renal al recuperar el estado nutricional mejora el área bajo la curva y se alcanza una mayor concentración máxima al mismo tiempo que mejora el volumen de distribución, la depuración y la eliminación del fármaco. En nuestro conocimiento este es el primer estudio en edad pediátrica en nuestro medio en el que se relaciona la desnutrición con la farmacocinética de tacrolimus. Al igual que para la ciclosporina el tacrolimus presenta una concentración máxima y un área bajo la curva menor en el grupo desnutrido, pero a diferencia de ésta un volumen de distribución más elevado (sin diferencia estadística) y una depuración sin diferencias. El incremento del volumen de distribución podría ser el resultado también, 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 concentración máxima en ambos casos es menor en el grupo de pacientes desnutridos. Para tacrolimus no encontramos una diferencia significativa quizás por los valores extremos y la gran variabilidad en ambos grupos. La concentración máxima más baja en el grupo desnutrido puede deberse al incremento en la depuración para ciclosporina y al incremento del volumen de distribución para tacrolimus ó a una absorción incompleta del fármaco. Okabe et al demostraron que la biodisponibilidad de tacrolimus se incrementa debido a que la insuficiencia renal disminuye la actividad metabólica del hígado con una saturación parcial hepática como resultado su absorción en el intestino. Por otro lado está reportado que la absorción intestinal de ciclosporina disminuye en insuficiencia renal. Aunque la ciclosporina y el tacrolimus son compuestos altamente lipofílicos y son sustratos del sistema P450 los efectos de la insuficiencia renal sobre su biodisponibilidad parecen ser diferentes.

Factores ambientales y genéticos contribuyen a la gran variabilidad en el metabolismo de los fármacos. Entre estos la dieta y el estado nutricional son determinantes. La deficiencia calórica y especialmente una baja ingesta proteica causa una disminución de 20-40% en la depuración y eliminación de varios fármacos que necesitarían una reducción en la dosificación. La ciclosporina y el tacrolimus son metabolizados por el sistema del citocromo P450 presente en hígado y células intestinales. Está reportado que tanto el intestino delgado como el hígado contribuyen significantemente en el efecto de primer paso del tacrolimus después de su administración oral. En un estudio en ratas diseñado para evaluar los efectos de la etiología de la insuficiencia renal sobre el metabolismo hepático de fármacos se demostró que la insuficiencia renal disminuye la actividad metabólica del citocromo P450 tanto en hígado como en intestino y que la extensión de esta disminución depende de la etiología de la insuficiencia renal. Las razones para estas diferentes alteraciones en la actividad metabólica de este sistema en hígado e intestino todavía son desconocidas.

CONCLUSIONES

- En el presente estudio antes y después del trasplante renal los pacientes desnutridos con insuficiencia renal crónica presentan una exposición total más baja a ambos fármacos debido a un aumento en la depuración de la ciclosporina y en el volumen de distribución para el tacrolimus.

- Por lo tanto nuestra población de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría necesitaría un aumento en la dosificación o una reducción del periodo entre dosis en la etapa postrasplante inmediato pero una vez que mejora progresivamente su estado nutricional podemos ajustar el medicamento inclusive a menores dosis con mayor intervalo de administración basados en el aumento que hay del AbC en la etapa postrasplante. Cabe mencionar que el estudio en la etapa postrasplante tres de nuestro pacientes se encontraban entre 1 y 6 meses posterior al trasplante (25%), cuatro de ellos estaban entre los 6 y 12 meses postrasplante (33.3%) y cinco de ellos tenían un año de trasplante renal (41.6%) lo que nos sugiere que después del trasplante renal al recuperarse progresivamente el estado nutricional y la homeostasis del organismo mejora la farmacocinética de los inmunosupresores permitiéndonos usar dosis menores del fármaco para mantener concentraciones terapéuticas evitando eventos de toxicidad.

- Estos resultados nos ponen frente al reto actual en el que determinar las características pretrasplante del paciente permitirán al clínico tomar acciones rápidas en el cálculo de las dosis apropiadas en el período postrasplante para mantener los niveles dentro del rango terapéutico y mejorar la sobrevida del injerto renal. Aún son necesarios muchos estudios respecto de la farmacocinética de los inmunosupresores. Los estudios farmacodinámicos y farmacogenéticos son el futuro en el monitoreo terapéutico de estos dos inhibidores de la calcineurina mientras tanto consideramos que sobre las bases de un buen estudio farmacocinético es posible lograr una excelente correlación con los efectos farmacodinámicos de la ciclosporina y el tacrolimus en una población tan variable como es la pediátrica.

- La gran variabilidad inter e intraindividual encontrada en este estudio y la falta de convergencia estadísticamente significativa nos permite establecer que no hay sustituto en el momento actual para la vigilancia terapéutica periódica de la dosis, que la determinación de la concentración sérica del fármaco. Ya sea predosis y/o al tiempo de máxima concentración en este caso a las dos horas de la administración oral del medicamento para mantener concentraciones en rango terapéutico reduciendo el tiempo de ventana terapéutica y rediciendo el riesgo de toxicidad.

ANEXO 1

"CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO"

Por este conducto, otorgo al Instituto Nacional de Pediatría como padre, madre o tutor directamente responsable del cuidado y atención del menor _____ con número de registro _____ para que participe en el estudio de **"FARMACOCINÉTICA DE CICLOSPORINA Y TACROLIMUS EN NIÑOS POSTRASPLANTE RENAL: CORRELACION CON EL ESTADO NUTRICIONAL".**

La ciclosporina y el tacrolimus son medicamentos que se utilizan en niños, para evitar el rechazo del injerto después de recibir un trasplante renal. En este estudio se administrara una dosis terapéutica de ciclosporina y tacrolimus, tomando muestras de sangre antes y cada 2 horas por 12 horas posterior a la administración de los medicamentos. Teniendo como objetivo conocer si la dosis que se esta dando a mi hijo es la adecuada o si se tiene que dar una dosis mayor, y si la frecuencia de administración de cada 8 o 12 horas es la correcta.

Los pacientes receptores de trasplante renal pueden presentan rechazo al órgano o toxicidad por medicamentos y en estos casos es necesario cambiar de un medicamento a otro, por lo que es conveniente saber cual es comportamiento de estos fármacos en el estado posterior al trasplante, sin uremia y con mejoría del estado nutricional.

El peligro que existe es el de la toma de un mayor número de muestras de sangre a las que se toman como seguimiento en los receptores de trasplante renal, los inconvenientes y peligros de permanecer por 24 horas en el hospital, reacciones alérgicas e ideosincraticas que son las mismas que el medicamento puede ocasionar al estar tomándolo en casa.

Dentro del protocolo de trasplante renal se incluye la toma de un estudio de farmacocinética de tacrolimus y ciclosporina antes del trasplante renal que sirve como guía para la administración del fármaco en el periodo postrasplante inmediato (en el servicio se realizo un estudio previo donde se analizaron estos resultados), posteriormente se toman niveles séricos de ciclosporina o tacrolimus mensualmente como seguimiento y para adecuar la dosis utilizada, en esta ocasión queremos analizar los cambios que ocurren después del trasplante renal.

Estoy enterado y acepto tales procedimientos que me han sido amplia y suficientemente explicados. Los que serán realizados en el servicio de nefrología del INP por el personal medico y/o paramédico designado.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información, en la Ciudad de México, DF. a los _____ días del mes _____ del año _____.

NOMBRE:

PARENTESCO:

FIRMA:

TESTIGOS

NOMBRE:
PARENTESCO:
FIRMA:

NOMBRE:
PARENTESCO:
FIRMA:

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. NOMBRE:

2. REGISTRO:

3. EDAD:

4. SEXO: MASCULINO FEMENINO

5. PESO: _____ kg TALLA: _____ cm

IN_____ IW_____ IMC_____

6. TIEMPO DE TRASPLANTE RENAL:

1-6 meses 6-12 meses >12 meses

7. TIPO DE DONADOR:

VIVO RELACIONADO VIVO NO RELACIONADO CADÁVER

8. CREATININA SERICA:

NORMAL ELEVADA ¿Cuánto?_____

9. DEPURACION DE CREATININA:

>100 ml/min/m2SC 100-50 ml/min/m2sc <50 ml/min/m2sc

10. FARMACOCINÉTICA PRETRASPLANTE: SI NO

11. ESTADO NUTRICONAL PRETRASPLANTE: NUTRIDO DESNUTRIDO

12. FARMACOCINÉTICA POSTRASPLANTE:

- CICLOSPORINA DOSIS _____mg

C0_____ C2_____ C4_____ C6_____ C8_____ C12_____ ng/mL

- TACROLIMUS DOSIS _____mg

C0_____ C2_____ C4_____ C6_____ C8_____ C12_____ ng/mL

13. PARAMETROS BIOQUIMICOS:

Hb_____ Proteínas Totales_____ Albúmina_____

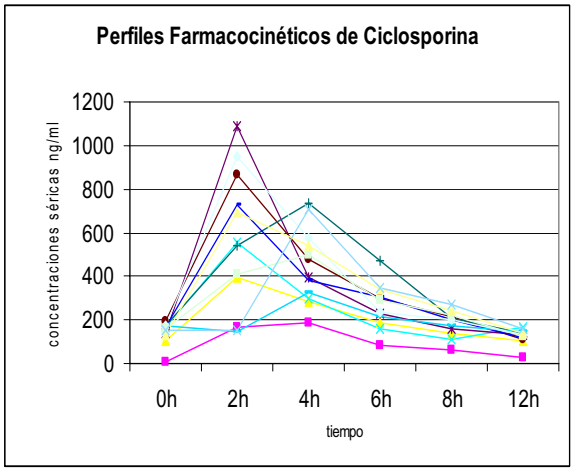
Colesterol_____ Triglicéridos_____

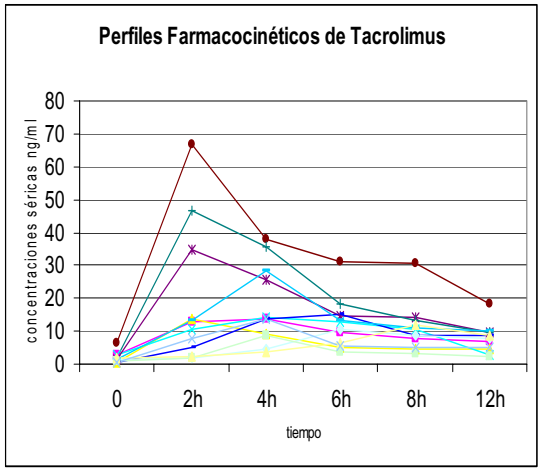
ANEXO 3

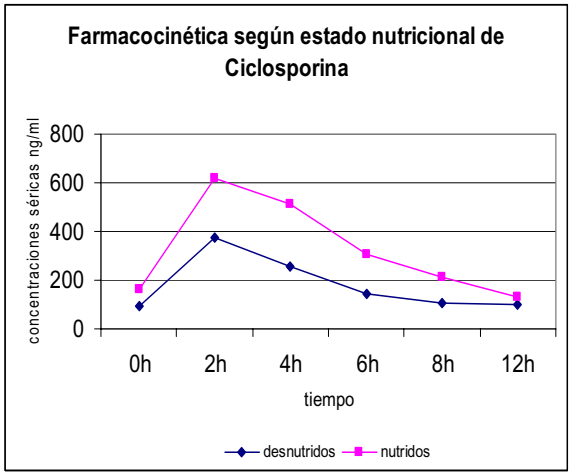
Abreviaturas:

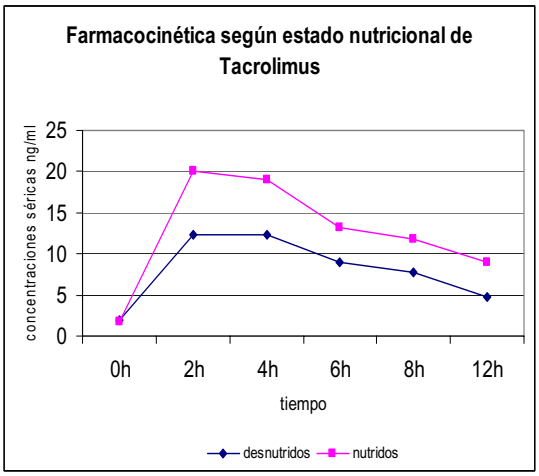
AbC	Área bajo la curva
CsA	Ciclosporina
Cmax	Concentración sanguínea máxima
Cp	Concentración pico
Cl	Depuración
IMC	Índice de Masa Corporal
IN	Índice Nutricional
IW	Índice de Waterlow
EMIT	Inmunoensayo mediado por enzimas
INP	Instituto Nacional de Pediatría
IRC	Insuficiencia renal crónica
TRL	Tacrolimus
TR	Trasplante renal
t ½	Vida media
Vd	Volumen de distribución

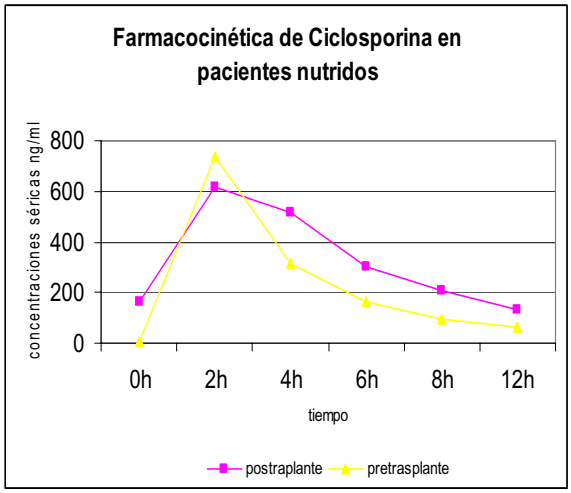
ANEXO 4

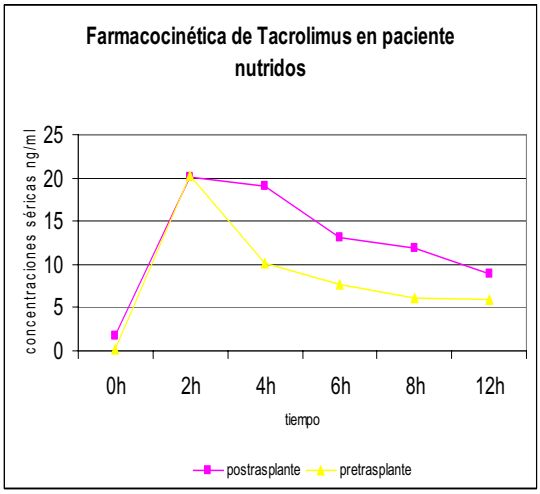

Perfiles Farmacocinéticos de Ciclosporina
concentraciones séricas ng/ml
1200
1000
800
600
400
200
0
0h
2h
4h
6h
8h
12h
tiempo


Perfiles Farmacocinéticos de Tacrolimus
concentraciones séricas ng/ml
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2h
4h
6h
8h
12h
tiempo


Farmacocinética según estado nutricional de Ciclosporina
concentraciones séricas ng/ml
800
600
400
200
0
0h
2h
4h
6h
8h
12h
tiempo
desnutridos
nutridos


Farmacocinética según estado nutricional de Tacrolimus
concentraciones séricas ng/ml
25
20
15
10
5
0
0h
2h
4h
6h
8h
12h
tiempo
desnutridos
nutridos


Farmacocinética de Ciclosporina en pacientes nutridos
concentraciones séricas ng/ml
800
600
400
200
0
0h
2h
4h
6h
8h
12h
tiempo
postraplante
pretrasplante


Farmacocinética de Tacrolimus en paciente nutridos
concentraciones séricas ng/ml
25
20
15
10
5
0
0h
2h
4h
6h
8h
12h
tiempo
postrasplante
pretrasplante

BIBLIOGRAFIA:

[1] Danovitch. ”Transplantation Immunobiology”, en Handbook of Kidney Transplantation, Philadelphia Lippincott Williams Wilkins, tercera edición 2001; 1-110.

[2] Archivos del servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría.

[3] Koushanpour. “Pathophysiology of Renal Function in Disease”, en Renal Physiology by W.B. Saunders company 1976; 463-516.

[4] Zúñiga A.V. "Los inmunosupresores en el trasplante renal”. Nefrología Mexicana 1999, 20(4): 161-164.

[5] Zúñiga A.V. "Nuevas combinaciones de inmunosupresores en el trasplante renal”. Nefrología Mexicana 2000; 21(1): 23-32.

[6] Ramírez G.S. “Predicción Bayesiana de las concentraciones de ciclosporina en pacientes postrasplante renal”. Tesis de Postgrado 1999.

[7] Millán L.O. “Seguimiento farmacodinámico del tratamiento inmunosupresor”. Tesis de doctorado en Química 2003 realizada en el servicio de Inmunología del Hospital Clínico de Barcelona, Universidad de Barcelona departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica.

[8] Pérez H MA. ”Incidencia de enfermedades con afección del injerto renal en pacientes trasplantados y su relación a la respuesta en su función renal, del Instituto Nacional de Pediatría, experiencia de 30 años”. Tesis de Postgrado 2002.

[9] Ginns, Cosimi, Morris. “Molecular and Clinical Therapeutics of Cyclosporine in Transplantation”, en Inmunosupresion in Transplantation, Massachusetts, Roche 1999; 1-12.

[10] Sandoval P JI, et al. “Farmacocinética de ciclosporina y tacrolimus en niños con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo: Correlación con el estado nutricional”. Tesis de Postgrado 2004.

[11] Medeiros-Domingo M., et al. “Uso de ciclosporina en pacientes pediátricos”. Bol Med Hosp Infant Méx. 2001; 58(1): 60-77.

[12] Bonet, R.L., et al. “Monitoreo de la Ciclosporina A en el Trasplante Renal: Su impacto sobre el efecto nefrotóxico”. Bioquímica 2003; 28(1): 13-16.

[13] Porta B., et al. ”Estrategias para la individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal”. Nefrología 2004, 24(5): 395-409.

[14] Porta O.B., et al. ”Individualización posológica de ciclosporina en pacientes con trasplante renal: Propuesta de un modelo farmacocinético de predicción”. Farm Hosp. 1998; 22(4): 181-187.

[15] Monografía Clínica. ”Sandimmun Neoral, ciclosporina A en microemulsión”.

[16] Ginns, Cosimi, Morris. ”Tacrolimus”, en Inmunosupresion in Transplantation, Massachusetts, Roche 1999; 27-46.

[17] Karamperis N., et al. "Comparison of the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine at equivalent molecular doses”. Kidney International 2005. http: // www.blackwellpublishing.com

[18] Webster, A., et al. "Tacrolimus for Kidney transplant recipients” (Protocol) 20-October-2002 a 15-Febraury-2005. The Cochrane Library 2005, volumen 2.

[19] Shapiro R., et al. "Tacrolimus pharmacokinetics in paediatric renal transplant patients". Pediatr Transplantation 2005; 9:133.

[20]Filler G., et al. "Pharmacokinetics of tacrolimus in children and adolescents with renal transplants". Nephrology Dialysis Transplantation 1997, 12(8): 1668-1671.

[21] Kimikawa M., et al. "Pharmacokinetics of tacrolimus in various conditioning renal transplantation recipients". http://www.a-s-t.org

[22] . Zhao Y., et al. "Genetic polymorphisms of CYP3A5 genes and concentration of the cyclosporine and tacrolimus". Transplantation Proceedings 2005; 37: 178-181.

[23] Kim M.W., et al. "Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients". Am. J. of Kidney Diseases 2000, 35(4): 660-666.

[24] Scholten E.M., et al. "AUC-guided doping of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients". Kidney International 2005; 67: 2440-2447.

[25] Kenneth W., et al. "A comparison of the pharmacokinetics of tacrolimus and microemulsified cyclosporine in paediatric renal transplant recipients". Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 421-426.

[26] Tuner M., et al. "Comparison of C2 monitorized cyclosporine and tacrolimus based immunosuppressive regimens in renal transplant recipients". Kidney International 2005. http: // www.blackwellpublishing.com

[27] Knoll G.A., et al. "Tacrolimus versus cyclosporine for inmunosuppression in renal transplantation: Meta-analysis of randomised trials". BMJ 1999, 318(7191): 1104-1107.

[28] Lares A.I. Nutricion y Farmacocinética de medicamentos en "Farmacología Clinica en Pediatria: farmacocinética y Farmacogenomica". Edit. Prado, 2005 pp 193-234.

[29] Masahide F., et al. "Distinct inhibitory effects of tacrolimus and cyclosporin A on calcineurin phosphatase activity". J of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2005; 312(2): 816-825.

[30] Manual de Instrucciones Vitalab Viva 6002-120-410, mayo 1998.