



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**“INTOXICACIÓN POR CICLOSPORINA “A” EN
NIÑOS”**

Presenta

Leticia Peña Guadarrama

Que para obtener el título de Químico
Farmacéutico Biólogo

Asesor

QFI. Estela Valencia Plata



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	MARCO TEÓRICO.....	3
3.1	Toxicología.....	3
3.1.1	División de la toxicología.....	3
3.1.2	Definición de tóxico, fármaco, medicamento, droga, xenobiótico, toxón y dosis.....	4
3.1.2.1	Clases de dosis.....	5
3.1.3	Tipos de intoxicación.....	7
3.1.4	Formas de intoxicación.....	7
3.2	Ciclosporina A.....	10
3.2.1	Características Químicas.....	10
3.2.2	Mecanismo de Acción.....	11
3.2.3	Farmacodinamia.....	12
3.2.4	Farmacocinética.....	13
3.2.5	Efectos Secundarios.....	14
3.2.6	Interacciones Medicamentosas.....	15
3.2.7	Toxicidad Clínica en niños.....	17
3.2.8	Aplicaciones terapéuticas de la ciclosporina A.....	18
3.2.9	Preparados, vías de administración y dosis en niños.....	19
3.2.10	Algunas indicaciones para el uso de ciclosporina A en niños.....	20
3.2.11	Sobredosis y tratamiento.....	21
3.2.12	Contraindicaciones y precauciones.....	21
3.2.13	Consideraciones Importantes de la ciclosporina A.....	21
3.3	Determinación analítica y clínica de ciclosporina A en fluidos biológicos y órganos.....	23
3.3.1	Radioinmunoanálisis (RIA).....	24
3.3.2	Fluoroinmunoanálisis Policlonal (FPIA).....	26
3.3.3	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).....	26
4.	CASO CLINICO DE INTOXICACIÓN POR CICLOSPORINA "A".....	29
5.	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	30
6.	OBJETIVOS.....	31

7.	CONCLUSIONES.....	32
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1. RESUMEN

La intoxicación por ciclosporina A en niños, es un trabajo documental retrospectivo en el cual se incluyen las definiciones de acuerdo a la toxicología, la farmacología de la ciclosporina A, los métodos por los cuales se determina analítica y clínicamente dicho fármaco tanto en órganos como en fluidos biológicos; así como un caso donde se presentó una intoxicación por ciclosporina A en un niño de 13 años de edad; esto para tener una visión de como actúa y cuando se esta incurriendo en un delito de negligencia médica debido a la sobredosis del fármaco o una mala administración del mismo, lo cual podría llevar a la muerte al paciente por el rechazo del trasplante.

2. INTRODUCCIÓN

La ciclosporina A es un fármaco inmunosupresor, que es utilizado por lo general en prevención y tratamientos de trasplantes de corazón, riñón, hígado y médula ósea.

En la actualidad se practican muchos trasplantes a niños, los cuales deben tener una tratamiento con ciclosporina A tanto antes como después de la intervención para evitar el rechazo del mismo. Dicho fármaco es de especial cuidado, ya que a dosis elevadas o por intolerancia del paciente infantil; causa nefrotoxicidad, hepatotoxicidad e hipertensión que son las más graves y manifestadas en los niños aun más debido a su vulnerabilidad; esta intoxicación puede llevar a la suspensión del tratamiento si es detectada a tiempo mediante exámenes de concentraciones plasmáticas de creatinina y urea o por medio de radioinmunoanálisis y fluoroinmunoanálisis policlonal. El daño puede ser reversible, pero de no ser así puede ocasionar el rechazo del trasplante y en consecuencia la muerte, ya sea por el rechazo o por el daño ocasionado por la intoxicación del fármaco, debido a la mala administración por parte de las enfermeras, tutores o por la prescripción inadecuada del médico, lo cual es un delito.

Por lo mencionado anteriormente se realiza un estudio documental basado en las intoxicaciones por ciclosporina A y sus consecuencias, que conllevan a un delito.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Toxicología

La toxicología es la ciencia que estudia los efectos nocivos de los fármacos, así como los mecanismos y las circunstancias que favorecen su aparición en los sistemas biológicos, los efectos adversos a que esto da lugar y la manera de prevenirlos o curarlos. Dada la amplia definición de fármaco, la toxicología abarca toda la ciencia relacionada con los efectos nocivos de cualquier producto químico, como lo son; productos agrícolas, industriales, atmósfera, etc. La toxicología es por lo tanto una ciencia multidisciplinaria que se apoya en la química, biología, patología, fisiología, bioquímica, inmunología, salud pública y de manera preponderante en la farmacología.^{1, 2}

Desde el punto de vista del medicamento propiamente dicho, la toxicología se contempla como patología iatrógena que estudia las reacciones adversas y las enfermedades producidas por los medicamentos, tanto si se emplean con fines estrictamente terapéuticos como con fines suicidas.²

3.1.1 División de la Toxicología

Debido a su amplio campo de acción, la toxicología se ha dividido a su vez en varias ramas, las más importantes son las siguientes:²

a) Toxicología ambiental: Trata de la exposición accidental del hombre a los compuestos químicos que se encuentran contaminando el medio ambiente general o de trabajo, los alimentos o el agua. Estudia las causas, condiciones, efectos y límites de seguridad de dicha exposición.^{2, 3}

b) *Toxicología económica*: Estudia los efectos adversos de los químicos cuando intencionalmente se ponen en contacto con los sistemas biológicos con el propósito de lograr un efecto específico. La mayor parte de los compuestos considerados en este ramo de la toxicología los ha desarrollado el hombre (especies económicas); como ejemplos tenemos los bactericidas, los funguicidas, los parasiticidas, los insecticidas, los larvicidas, los herbicidas y otros más. Su uso inadecuado y el abuso de su empleo, es causa frecuente de intoxicaciones en los humanos.^{2, 3}

c) *Toxicología forense*: Trata todos los aspectos médicos y legales de los intoxicaciones. Está estrechamente vinculada con la siguiente rama.³

d) *Toxicología clínica*: Estudia los aspectos de exposición del hombre a los tóxicos, los mecanismos como estos actúan en el organismo y las manifestaciones clínicas a que dan lugar, la metodología para su diagnóstico, su prevención y tratamiento; en ella se mezclan muchos aspectos de las otras ramas de la toxicología.^{2, 4}

e) Otras subdivisiones se refieren a grupos humanos con exposiciones específicas a los tóxicos: toxicología industrial, Militar, etc.²

3.1.2 Definición de tóxico, fármaco, medicamento, droga, xenobiótico, toxón y dosis

Tóxico: es toda sustancia de naturaleza química que dependiendo de la concentración que alcance en el organismo y el tiempo en que esto suceda, va a actuar sobre sistemas biológicos bien definidos causando alteraciones morfológicas, funcionales o bioquímicas que se van a traducir en enfermedades a incluso la muerte. Con esto se destaca que los tóxicos son químicos y sus efectos dependen de la dosis y del tiempo (relación dosis-tiempo-respuesta).^{3, 5}

Fármaco: Es toda sustancia orgánica o inorgánica, cuya acción en el organismo humano está de acuerdo con su composición química, concentración, dosis, vías de administración y estado de los emuntorios; comprende: los medicamentos, drogas y tóxicos.³

Medicamento: fármaco o droga que produce cambios fisiológicos en el organismo usado con fines terapéuticos y que tiene forma farmacéutica.³

Droga: Sustancia o fármaco que actúa sobre el sistema nervioso central y produce cambios fisiológicos y psicológicos en el organismo, utilizada sin un fin terapéutico y puede producir fenómenos de tolerancia y dependencia.³

Xenobiótico: Sustancia ajena al ser vivo.³

Toxón: Xenobiótico con efectos nocivos.³

Dosis: Cantidad de fármaco absorbido. Se expresa en kilogramos de peso corporal.⁶

3.1.2.1 Clases de dosis

Dosis inútil: Es aquella que no produce ningún efecto positivo.⁶

Dosis efectiva: Es aquella que produce el efecto deseado máximo posible.¹

Dosis tóxica: Es aquella que produce algún efecto nocivo en la salud.⁶

Dosis letal (DL): Aquella cuya administración ocasiona la muerte.⁶

Dosis letal₅₀ (DL₅₀): Es aquella que causa la muerte al 50% de la población expuesta. ⁶

Dosis tóxica mínima (Dtm): Es la dosis más baja que produce un efecto tóxico, administrado por cualquier vía. ⁶

Dosis letal mínima (Dlm): Es la dosis más baja distinta del DL₅₀ que haya producido la muerte. ¹

Concentración letal (CL): Es aquella cuya concentración causa la muerte. ⁶

Máxima concentración admisible (MAC): Concentración máxima que no debe ser sobrepasada en ningún momento. ⁶

Valor límite biológico (LBV): Son parámetros actuales utilizados para poner de manifiesto la absorción de un xenobiótico por un ser vivo: puede servir como criterio para valorar el grado de afección. ⁷

Hay varios tipos de LBV:

- a) Concentración del toxón o de sus metabolitos en los tejidos biológicos. ⁷
- b) Modificación o parámetros biológicos, bioquímicos o fisiológicos. ⁷
- c) Alteración objetable de las funciones fisiológicas. ⁷

-Ingesta diaria admisible (IDA o DDA): máxima cantidad total de una sustancia, que según los conocimientos actuales, puede ingerirse diariamente sin que se produzcan efectos tóxicos a largo plazo. ⁷

3.1.3 Tipos de intoxicación

Toda sustancia ajena al ser viviente o fármaco con efectos nocivos, tanto dañinos como indeseables, pueden provocar una intoxicación. Las intoxicaciones pueden clasificarse debido a su administración, exposición o estancia en el sistema biológico como: ⁴

Intoxicación aguda: Corresponde a la aparición de un cuadro clínico patológico, a veces dramático, tras la absorción de una sustancia química en pocas horas (24 horas), después de una sola administración del agente. ^{4, 6}

Intoxicación subaguda: Difícil de calificar; no es tan solo un menor grado de gravedad o aparatosidad de la intoxicación aguda, sino que a veces sigue un curso subclínico. ⁶

Intoxicación y/o sobreexposición crónica: Es consecuente con la absorción y acción lenta de pequeñas cantidades, a menudo reiteradas del producto tóxico, siendo su evolución de meses o años. ^{4, 6}

3.1.4 Formas de intoxicación

Una intoxicación puede originarse de formas distintas. Las denominaciones con las que se clasifica por dichas circunstancias adelantan ya sus múltiples y a menudo originales causas: accidentales, iatrogénicas, profesionales, endémicas, suicidas, sociales (toxicomanías), por causas genéticas y rurales. ^{5, 7}

a) *Intoxicaciones accidentales:* pueden ser ocasionadas por confusión de una sustancia por otra (detergente con vinagre, adhesivo con leche o beber un producto mal rotulado), en otras ocasiones puede ser que el enfermo sea víctima de envenenamiento o por aspirar algún material volátil que cause la muerte.

También por alimentos contaminados con plaguicidas, ingestión de plantas o semillas venenosas, picaduras de animales ponzoñosos.^{5, 7}

b) Intoxicaciones iatrogénicas: En general obedecen a errores del mismo paciente, de sus familiares o hasta del propio médico cuando suelen medicar o automedicarse ignorando principios fundamentales de la farmacología, dosis, vías de administración, intolerancias, etc. Por citar algunos ejemplos; un supositorio antitusivo de codeína, útil para un niño, puede intoxicar a un lactante.^{5, 7}

Para valorar los alcances de la iatrogénica, basta reseñar que todo producto terapéutico lleva implícito el riesgo de intoxicación, por sobredosis, administración prolongada o susceptibilidad individual.^{5, 7}

c) Intoxicaciones profesionales: Dos factores inciden en la multiplicación de este tipo de intoxicaciones; la gran cantidad de pequeñas industrias caseras, fuente tóxica para el trabajador y también para su familia y el incremento en los últimos años, de la explotación y manufactura de las riquezas minerales. La ocupación del paciente, debe dar al médico la pista de una posible explicación de sus males.^{5, 7}

d) Intoxicaciones endémicas: Muchas de estas intoxicaciones son ocasionadas por la contaminación en el medio ambiente con sustancias químicas que se encuentran en determinadas poblaciones debido al trabajo que se realice en ellas.^{5, 7}

e) Intoxicaciones suicidas: Se da generalmente por ingesta de tóxicos y generalmente es para privarse de la vida; presenta una tendencia alarmantemente difundida por motivos socioeconómicos y de patología mental. Es un medio de elección para atentar contra la propia vida.^{5, 7}

f) Intoxicaciones homicidas: Son intoxicaciones en las cuales se hace uso de un tóxico, con fines de terminar con la vida de un prójimo.^{5, 7}

g) Intoxicaciones sociales: En estas entran las toxicomanías, donde se hace uso de drogas de abuso. También podemos hablar del mal uso de conservadores de alimentos y purificadores de agua, sustancias químicas que aunque en pequeñas dosis llegan diariamente a grandes masas de población.^{5, 7}

h) Intoxicaciones por causas genéticas: Responde al envenenamiento que ocurren en ciertas personas o grupos étnicos, por fallas previas en sus mecanismos enzimáticos. Por ejemplo el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los glóbulos rojos, que facilita la destrucción de éstos ante múltiples agentes extrínsecos, especialmente drogas y metales, como el plomo.^{5, 7}

i) Intoxicaciones rurales: Constituye un problema de toxicología sanitaria, pues abarca extensas zonas donde se manipulan plaguicidas, con peligro para su población.⁷

3.2.2 Mecanismo de acción

Su acción fundamental es la de inhibir la activación de las células T citotóxicas (Tc) en respuesta a los diversos estímulos: antígenos, mitógenos, etc. Suprime la síntesis y secreción de interleucina II (IL-2) en las células T colaboradoras e inhibe la formación de receptores para IL-2 en células Tc en maduración. El efecto de estos dos ataques directos impide la proliferación de las células T sensibilizadas por el antígeno particular. Existen datos de que se puede deprimir la maduración de células T supresoras (Ts). Por tanto se comprende que la ciclosporina amortigüe o suprima: respuestas inmunitarias mediadas por células, como rechazo de injertos y trasplantes, reacciones de implante de médula y algunas enfermedades autoinmunes, algunas de las respuestas mediadas por anticuerpo, siempre que estas impliquen la actividad de las células T_H. No afecta, en cambio, a la producción de linfocitos Ts, ni a la producción de anticuerpos en linfocitos B que corresponden directamente a los antígenos. Para que la ciclosporina sea eficaz tiene que actuar en fases muy tempranas, antes de que se inicie la respuesta inmunitaria, o muy precozmente si esta se acaba de iniciar. La ciclosporina inhibe la señal de activación citoplasmática en los linfocitos T, necesaria para inducir la producción de IL y otras linfocinas y la proliferación celular. Por ello, no afecta los segundos mensajeros implicados en la respuesta de esta señal.^{1, 9, 10}

Una familia de proteínas llamadas ciclofilinas, aparecen en el blanco molecular para la ciclosporina. Estas pequeñas proteínas se unen en forma selectiva y con gran afinidad a la ciclosporina y a sus análogos activos. Las ciclofilinas se encuentran en abundancia en el tejido linfóide. La ciclosporina también se une, aunque con menor afinidad relativa de los análogos de la ciclosporina por la calmodulina no se correlaciona con su actividad inmunodepresora.¹⁰

3.2.3 Farmacodinamia

En los animales de experimentación, la ciclosporina A inhibe la función de los linfocitos T, tanto de naturaleza citotóxica como ayudante; en esta forma, el fármaco inhibe el proceso de hipersensibilidad retardada y la encéfalomiелitis producida por inyecciones de tejido nervioso en los animales lleva a una disminución de producción de anticuerpos por inyección de antígenos; en cambio, la fagocitosis del sistema retículo endotelial es poco afectada. No afecta prácticamente la médula ósea, lo que sirve de base al uso de la ciclosporina en los trasplantes de médula ósea.^{11, 12}

La Ciclosporina A actúa favorablemente en los trasplantes de riñón, piel y corazón en ratas, injertos que se mantienen por largo tiempo; en las sometidas a trasplantes de médula ósea (las ratas previamente irradiadas con rayos X para destruir la médula ósea), la ciclosporina A es capaz de mantener el citado trasplante, evitando los fenómenos de rechazo, no sólo del mismo sino también los producidos por el injerto, enfermedad injerto-versus-huésped.^{11, 12}

En los trasplantes de riñón humano, la ciclosporina es capaz de prevenir los fenómenos de rechazo, en cuyo caso la función renal se mantiene, con resultados semejantes a los obtenidos con el tratamiento convencional con azotioprina, corticoesteroides y globulina antilinfocítica, con aumento de la supervivencia de los pacientes y de los trasplantes. Los beneficios fueron mayores cuando se agregaron corticoesteroides a la ciclosporina A.^{11, 12}

En los trasplantes de corazón, la ciclosporina A junto con los corticoesteroides permite prevenir el rechazo del órgano durante un tiempo, siendo más beneficioso cuando se añade la globulina antilinfocítica. En los trasplantes de médula ósea no sólo previene el rechazo de los mismos, sino evitar la enfermedad injerto-versus-

huésped (producida por acción de las células inmunitarias del trasplante sobre el organismo) en muchos casos.^{11, 12}

3.2.4 Farmacocinética

a) Absorción y Distribución

Tras la administración oral, la ciclosporina se absorbe en la posición superior del intestino delgado, con una gran variabilidad interindividual. Este proceso se altera por los cambios en la motilidad intestinal, esteatorrea y disminución de secreción biliar y pancreática, y aumenta cuando se administra junto con la comida y en tratamientos prolongados. La biodisponibilidad es de 20 – 50 por ciento.¹⁰

Una vez absorbida pasa a la sangre, en que se distribuye entre los eritrocitos, un 50 por ciento, los leucocitos y el plasma donde está unido en un 90 por ciento con las proteínas. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3 ó 4 horas de la ingestión, pudiendo llegar a 300 a 1000 ng/ml, para descender luego lentamente hasta las 48 horas; debe señalarse que el nivel plasmático óptimo es de 100 a 200 ng/ml.^{10, 13}

La ciclosporina A se distribuye por todos los tejidos especialmente el hígado, riñón, páncreas, tiroides y piel, lo que ha sido comprobado en animales y en el hombre (en autopsias).¹³

b) Biotransformación y Excreción

La ciclosporina es metabolizada extensamente en el hígado y los metabolitos formados se producen por mono y dihidroxilación, y N-desmetilación en varios sitios de la molécula.¹³ Se metaboliza a través del sistema citocromo P-450 (familia de proteínas presentes en las células – excepto en sangre y esqueleto-, las cuales

se encargan oxidar las sustancias a productos más solubles que sean fácil de excretar y así no causen lesiones o mutaciones en los tejidos), dando lugar a los metabolitos antes mencionados, los cuales tienen actividad, lo que dificulta la interpretación de los niveles séricos.⁷ El fármaco y sus metabolitos se excretan en la orina, pero especialmente por la bilis y heces.¹³

Por la complicada farmacocinética e interacciones de la ciclosporina, es de extraordinaria importancia la monitorización de su concentración sérica, existen técnicas, como la RIA, que detectan ciclosporina y metabolitos (sobre los que no esta clara su importancia en inmunodepresión), y otras más específicas para ciclosporina (HPLC). Puede también determinarse por FPIA (Fluorescence Polimerization Inmunoassay). El rango terapéutico, en determinaciones por RIA es de 250 –1000 ng/ml en sangre total, y de 50-200 ng/ml en plasma. Es mejor la determinación en sangre total por presentar menos variabilidad.¹⁰

La cinética de absorción de la ciclosporina corresponde a un modelo de dos compartimientos, y la vida media inicial y final son respectivamente 1.2 horas y 27 horas respectivamente.¹³

3.2.5 Efectos Secundarios

Al carecer de acción mielodepresora, son claras sus ventajas sobre los fármacos inmunodepresores con acción citotóxica; tampoco frena el crecimiento óseo de los niños, como lo hacen los esteroides corticales, pero poseen otros efectos secundarios que pueden ser graves. Destaca entre ellos la nefrotoxicidad, que guarda relación con la dosis, se caracteriza por insuficiencia renal aguda o crónica, acompañada de incremento de creatinina; aunque es más frecuente en los transplantes renales, puede aparecer en cualquier caso y es en general de carácter reversible. En el 50% de los pacientes aparece hipertensión, en general asociada a la retención de líquidos y es independiente de la nefropatía e inclusive

del fármaco. Pueden aparecer convulsiones, especialmente en niños que han sufrido trasplante de médula ósea, las convulsiones pueden terminar en paro respiratorio, su tratamiento es el convencional con anticonvulsivantes. Puede producir también hepatotoxicidad con elevaciones ligeras de transaminasa, reacciones gastrointestinales, temblor y parestesias (disestesias), hipertricosis (15-20%), hiperplasia gingival e hiperpotasemia (25%).^{9, 10, 14}

3.2.6 Interacciones Medicamentosas

El ketoconazol, la eritromicina, la noretisterona y los esteroides anabolizantes inhiben la biotransformación de la ciclosporina y facilitan su acumulación; además el ketoconazol parece reducir su unión a la membrana del hematíe, aumentando así su nivel plasmático. En cambio, la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina inducen el metabolismo y reducen su concentración plasmática, por lo tanto, provoca el rechazo en los órganos transplantados a consecuencia de las bajas concentraciones de ciclosporina en sangre. Los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar la acción nefrotóxica de la ciclosporina. También tiene interacción con: carbamazepina, clorambucilo, isoniazida, alopurinol, amiodarona, antagonistas del calcio (amlodipina, cinarizina), cimetidina, clonidina, fluoxetina, antifúngicos (griseofulvina, itraconazol, miconazol, fluconazol), omeprazol, metilprednisolona, ticlopidina, colchicina, lovastatina, sulfametoxazol-trimetropim. Todas estas interacciones se resumen en el cuadro 1.^{9, 14, 15}

Cuadro 1 Interacciones medicamentosas de la ciclosporina	
Aumentan los niveles de ciclosporina A en sangre	<p>Antibióticos: Eritomicina, Claritromicina, Docicilina,</p> <p>Antifúngicos: Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol</p> <p>Bloqueadores del calcio: Verapamil, Diltiazem, Nicardipina</p> <p>Diuréticos: Frosémida, Diuréticos tiazídicos</p> <p>Glucocorticoides: Metilprednisolona</p> <p>Otras: Alopurinol, Bromocriptina, Danazol, Metoclopramida</p>
Disminuyen los niveles de ciclosporina A en sangre	<p>Anticonvulsivantes: Fenitoina, Fenobarbital, Carbamacepina</p> <p>Antibióticos: Rifampicina, Isoniacida, Trimetoprim, Sulfametoxazol, Nafcillina.,</p> <p>Otras: Ticlopidina, Octreotido.</p> <p>Hierbas: Hierbas de San Juan</p>
Aumentan nefrotoxicidad	<p>Antibióticos: Aminoglucosidos, Trimetoprim-Sulfametoxazol</p> <p>Antifúngicos: Anfotericina B, Ketoconazol</p> <p>Antineoplásicos: Melfalan</p> <p>Medicaciones gástricas: Cimetidina, Ranitidina</p> <p>Inmunosupresores: Tracolimus</p> <p>AINES: Diclofenaco</p>

3.2.7 Toxicidad Clínica en Niños

Las manifestaciones tóxicas más importantes de la ciclosporina A ocurren a nivel renal; el 25 a 75% de los pacientes tratados con este fármaco presentan signos de nefrotoxicidad. Aunque la nefrotoxicidad está relacionada con la dosis y en general es reversible, con frecuencia obliga a discontinuar o a modificar el tratamiento. La consecuencia más importante es una reducción en el índice de filtración glomerular y del flujo plasmático renal, pero hay evidencia de un daño temprano en los túbulos proximales y en las células endoteliales y de los músculos lisos de los pequeños vasos. Como una guía de la dosificación, se emplean las concentraciones plasmáticas de creatinina y de urea, aunque debe tenerse en cuenta que un principio de rechazo de un trasplante renal puede causar alteraciones similares. Más del 30% de los pacientes que ha recibido un trasplante renal, hepático o cardíaco y han sido tratados con ciclosporina presentaron hipertensión (10 a 15% de elevación de la presión arterial). También es común la toxicidad neurológica, especialmente en los receptores de trasplantes hepáticos; en más del 50% de estos pacientes se presentan temblores y en un 5%, convulsiones. Alrededor del 50% de los pacientes que reciben ciclosporina presentan una actividad elevada de transaminasa hepática o concentraciones altas de bilirrubina en plasma; estas alteraciones en general desaparecen cuando se reduce la dosificación o se discontinúa la administración del fármaco.^{11, 16}

El tratamiento con ciclosporina está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones, pero este problema en general es menos grave que el que provocan otros agentes inmunodepresores. La incidencia de enfermedades malignas en pacientes tratados con ciclosporina es relativamente baja, pero cuando se usa en combinación con otros agentes produce linfomas malignos con una incidencia muy alta de metástasis en cerebro.^{11, 16}

Entre el 10 y el 30% de los pacientes que reciben ciclosporina desarrollan hirsutismo e hiperplasia gingival, pero estas reacciones rara vez afectan el tratamiento. Ocasionalmente se observan cefaleas, parestesias, enrojecimiento, sinusitis, conjuntivitis y acúfenos. Aunque el fármaco es embriotóxico en animales y su empleo debe evitarse en mujeres embarazadas, no se han detectado problemas en los numerosos nacimientos ocurridos durante el tratamiento que incluían ciclosporina.¹¹

3.2.8 Aplicaciones terapéuticas de la ciclosporina A

- Prevención y tratamiento del rechazo en pacientes transplantados de riñón, corazón, pulmón, hígado y médula ósea.
- Enfermedades autoinmunes
- Uveítis endógena (inflamación de la zona coloreada del ojo).
- Psoriasis.
- Síndrome nefrótico (síndrome caracterizado por acumulación de líquidos, escasa secreción de orina, presencia masiva de proteínas en la orina y alteraciones de proteínas y grasas en la sangre).
- Artritis reumatoide severa.
- Dermatitis severa de causa desconocida.^{9, 14}

La ciclosporina A se emplea especialmente en combinación con prednisona para sustentar trasplantes renales, hepáticos y cardíacos. La tasa de supervivencia de 1 año de injertos de riñones procedentes de cadáveres fluctúa entre el 70 y el 85%; más del 60% de los injertos hepáticos funcionan por lo menos 1 año. En algunos centros, la tasa de supervivencia de 1 año después de un trasplante cardíaco supera el 80%. El éxito de los trasplantes pancreáticos ha aumentado en forma significativa; la experiencia con el intestino delgado es limitada.^{9, 14}

El trasplante alogénico de médula ósea se ha convertido en el tratamiento de elección para muchos pacientes con anemia aplásica, leucemia no linfocítica aguda y un síndrome grave de inmunodeficiencia combinado. La ciclosporina se emplea como un fármaco alternativo de metotrexato para prevenir la evolución de la enfermedad del rechazo de injertos en estos pacientes; algunos protocolos emplean ambos agentes. Ensayos clínicos señalan que la ciclosporina puede resultar útil en el tratamiento de una variedad de trastornos autoinmunes relacionados, incluyendo la artritis reumatoidea, glomerulonefritis y aplasia eritrocítica, uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino. Se han visto resultados rápidos y notables en muchos pacientes sujetos a tratamientos con ciclosporina en dosis de 3 a 5 mg/kg que rara vez les ocasionó una toxicidad grave. Sin embargo, en un número significativo de pacientes, la enfermedad reincidió al finalizar el tratamiento. Por lo tanto, la ciclosporina no puede ser considerada un fármaco curativo, pero puede ser útil en las exacerbaciones agudas de estas enfermedades cuando se vuelven refractarias a los agentes convencionales. En los casos de diabetes mellitus insulino-dependientes, la administración de ciclosporina dentro de las 6 primeras semanas de su iniciación puede revertir en forma temporal esta condición, presumiblemente por inhibición de una reacción autoinmune. Sin embargo, los proyectos para efectuar tratamientos prolongados no son prometedores.^{9, 11, 14}

3.2.9 Preparados, Vías de administración y Dosis en niños

La ciclosporina se presenta como una solución que contiene 100mg/ml de vehículo (12.5% de etanol en aceite), para su administración oral; esta solución debe ser mezclada con leche o jugo de naranja inmediatamente antes de su administración. La fórmula intravenosa contiene 50 mg/ml de vehículo (33% de etanol en aceite de castor polioxetilado); inmediatamente antes de la infusión se diluye con cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5%. El tratamiento oral se inicia de 4 a 24 horas antes del trasplante con una dosis de 15 mg/Kg; esta dosis, que

se da una vez por día, se continúa durante 1 a 2 semanas después de la operación. Con posterioridad, la dosificación se reduce cada semana hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 3 a 10 mg/Kg por día. Como guía para la dosificación, se toman los signos de toxicidad renal, evaluados sobre la base de alteraciones en la depuración de la creatinina. La concentración de la ciclosporina circulante se controla 24 horas después de cada dosis única oral diaria.^{16, 17}

En pacientes que no pueden tolerar la ciclosporina oral se administra el preparado intravenoso diluido por infusión, en forma lenta, durante un periodo de 2 a 6 horas o más. La dosis diaria (en general 5 a 6 mg/Kg) debe ser sólo un tercio de la dosis oral. Dado que con frecuencia se producen reacciones contra el vehículo del preparado intravenoso, este tipo de administración se descontinúa tan pronto como el paciente es capaz de tolerar la medicación oral. Dentro de la medicación oral se encuentran cápsulas y suspensiones.^{16, 17}

Algunos pacientes que van a recibir transplantes hepáticos tienen comprometida su función renal como consecuencia de un síndrome hepatorenal. En estos casos, el tratamiento inmunosupresor debe iniciarse con azotropina y prednisona y luego cuando ha mejorado la función renal se cambia por una combinación de ciclosporina y prednisona (generalmente después de 1 semana).¹⁷

3.2.10 Algunas indicaciones para el uso de ciclosporina A en niños

La solución es aceitosa para uso oral y sabor desagradable por lo que se debe diluir con leche o jugo de naranja antes de su administración.⁹

- La pipeta para medir la solución no debe enjuagarse con otros líquidos. Se limpia con papel y se regresa al envase.⁹
- Esta solución no debe refrigerarse.⁹

- Expira en dos meses después de haberse abierto el frasco de la solución para uso oral (debido a que se degrada).⁹

3.2.11 Sobredosis y tratamiento

Las manifestaciones clínicas de sobredosis incluyen extensiones de los efectos tóxicos comunes. La hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad suelen acompañar a náuseas y vómitos; pueden presentarse temblores y convulsiones, así como puede terminar en la muerte del paciente si se trata de una sobredosis aguda. Hasta 2 horas después de la ingestión se vacía el estómago induciendo émesis o con lavado; después se hace un tratamiento de sostén. Se vigilan estrechamente los signos vitales y las concentraciones hidroelectrolíticas. La ciclosporina no se elimina con hemodiálisis o con carbón.¹⁸

La dosis letal 50 (DL50): 2.3 g/kg, 1 g/kg o mayor de 1.5 g/kg.¹⁸

3.2.12 Contraindicaciones y Precauciones

La ciclosporina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o al aceite de ricino polioxetilado. Se usará con precaución en aquellos pacientes con toxicidad renal o hepática o hipertensión, porque el fármaco puede exacerbar los signos y síntomas de estas enfermedades.^{18, 19}

3.2.13 Consideraciones importantes de la Ciclosporina

- La ciclosporina puede causar nefrotoxicidad como ya se ha mencionado antes, por ello se deben vigilar los valores de creatinina sérica. El trastorno puede desarrollarse dos o tres meses después de la cirugía de trasplante. Esto debe ser comunicado al médico ya que, quizá se tenga que reducir la dosificación.¹⁹

- Se debe diferenciar entre el rechazo de trasplante renal y la nefrotoxicidad por ciclosporina.¹⁹
- Se debe vigilar las pruebas de función hepática para hepatotoxicidad, que suele ocurrir durante el primer mes del trasplante del órgano.²⁰
- La ciclosporina siempre debe darse con corticosteroides suprarrenales.²⁰
- La absorción de la solución oral de ciclosporina puede ser irregular, por ello deben medirse los valores sanguíneos del fármaco a intervalos regulares.²⁰
- El paciente puede tomarla con las comidas si le causa náuseas.²⁰
- Insistir al paciente que no debe suspender el tratamiento sin aprobación del médico.²¹
- Si hay hirsutismo, indicar a la paciente que puede utilizar un depilador.²¹
- El consumo de ciclosporina puede producir candidiasis, este se puede evitar haciendo buches y deglutir la nistatina, cuatro veces al día.²¹

3.3 Determinación analítica y clínica de ciclosporina A en fluidos biológicos y órganos

Para la determinación de las concentraciones de Ciclosporina A se pueden utilizar diferentes fluidos biológicos como son: plasma, suero o sangre total. Debido al elevado porcentaje de unión del fármaco a los eritrocitos (y a las lipoproteínas) se recomienda su determinación en sangre total. Si la separación del plasma o suero se realiza a temperatura de 37°C (temperatura corporal), estos dos fluidos pueden ser utilizados para la determinación rutinaria, puesto que en estas condiciones existe equilibrio de distribución del fármaco entre los eritrocitos y el plasma. Sin embargo, se utiliza como fluido biológico de elección la sangre total, puesto que es más reproducible que los otros fluidos biológicos. Se considera que la concentración del fármaco en sangre total es aproximadamente el doble de la detectada en suero o plasma.²²

Si la muestra tiene que ser extraída de un cadáver, se puede utilizar tejido renal, hepático, pancreático, tiroides y piel principalmente; debido a que la ciclosporina A se distribuye en estos órganos, lo cual se ha comprobado por medio de autopsias. También pueden utilizarse los fluidos biológicos antes mencionados.^{22, 23}

Los métodos empleados hasta el momento para la determinación de Ciclosporina A son: radioinmunoanálisis con anticuerpo policlonal o monoclonal específico (RIA), inmunoanálisis de polarización fluorescente con anticuerpo policlonal o monoclonal (FPIA) y cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).^{22, 23}

3.3.1 Radioinmunoanálisis (RIA)

Es un método o técnica para cuantificar cantidades muy pequeñas de sustancias biológicas como enzimas, hormonas, esteroides, medicamentos, anticuerpos y vitaminas en sangre, orina, saliva; estos son los antígenos para llevar a cabo la reacción.²⁴

Permite la cuantificación exacta de compuestos biológicos presentes en el organismo en concentraciones tan bajas como ng/ml (nanogramo= 10^{-9} g) o incluso de pg/ml (picogramo= 10^{-12} g), incluso hacerlo en mezclas con enormes cantidades y diversidad de materiales extraños, por lo que no es necesario purificar previamente la muestra.²⁴

El radioinmunoanálisis consiste en tomar una muestra de sangre, tras separar las células del suero por centrifugación y poner este en contacto con un isótopo radioactivo unido a la sustancia específica para la determinación que se quiere hacer. Después de mezclar el suero sanguíneo con el marcador radioactivo se somete a un lavado para separar los elementos marcados y se mide la radioactividad del compuesto resultante, ello permite determinar las cantidades del fármaco, anticuerpos u hormonas que se buscan.²⁴

Fundamento: el radioinmunoanálisis se basa en una reacción *antígeno-anticuerpo*. Los anticuerpos deben ser específicos contra la sustancia que queremos determinar, y tener una gran afinidad. La cantidad de anticuerpo añadida al análisis es limitada, e inferior a la cantidad de antígeno total. Por lo que va a quedar saturado con él. El antígeno está contenido en la muestra que queremos determinar, (*antígeno frío*). Además del antígeno presente en la muestra problema (fármaco), se va a añadir una cantidad constante y conocida de antígeno pero marcado (*antígeno caliente*). Los antígenos marcados se forman sustituyendo algunos de los átomos normales del Antígeno por los correspondientes isótopos

radiactivos ($H3=$ tritio, $P32$), o introduciendo radioisótopos extraños en la molécula (yodo- $I125$). Los dos tipos de antígenos, frío y caliente, van a competir, en igualdad de Condiciones, por unirse con el anticuerpo disponible.²⁵

Las concentraciones del antígeno marcado y del anticuerpo son constantes, la única variable del sistema es la concentración de antígeno no marcado (muestra problema). Cuanto mayor sea la cantidad de antígeno frío en la muestra problema, este desplazará al antígeno caliente y por tanto se fijarán al anticuerpo cantidades menores de antígeno marcado. Así pues, la formación de complejos radiactivos (Ag^*-Ac) varía en función de la concentración del antígeno no marcado: a mayor concentración de antígeno no marcado, mayor formación de complejos antígeno-anticuerpo no marcados, y menor formación de complejos radiactivos, y viceversa.²⁵

Se realiza una curva patrón donde se extrapolan los datos obtenidos de las radioactividades, para obtener así las concentraciones del fármaco.²⁵

Al principio la determinación de Ciclosporina A en sangre se realizaba por RIA con anticuerpo policlonal. Dicho método era más apropiado que el HPLC cuando debían analizarse un número elevado de muestras, ya que permitía procesarlas todas en un mismo análisis, pero tenía una sobrestimación de las concentraciones de Ciclosporina A debido a que no es un método específico (anticuerpo policlonal); este determina las concentraciones de Ciclosporina A y de sus metabolitos pero no los identifica y cuantifica por separado, ya que el anticuerpo se une al fármaco y a sus metabolitos sin poder diferenciarlos. Este hecho supone un problema en enfermos con insuficiencia hepática donde la cantidad de metabolitos está incrementada de manera significativa.²³

3.3.2 Fluoroimmunoanálisis Policlonal (FPIA)

Es una técnica inmunoquímica cuantitativas basadas en reacciones Antígeno – anticuerpo como en el RIA, y siguiendo un protocolo y fundamento experimental similar. La diferencia consiste en que, en este caso, se utiliza como marcador una molécula fluorescente o un sustrato (en lugar de un isótopo radioactivo), que por la acción de una enzima se transforma en una molécula fluorescente (fluoresceína).²⁵

La lectura de fluorescencia es utilizada para el cálculo de los resultados en la misma forma que RIA, es decir con una curva patrón y extrapolando los resultados de fluorescencia, para obtener la concentración del fármaco.²⁵

Este método de inmunoanálisis, incrementa su especificidad en comparación con RIA, siendo la técnica de elección en la práctica diaria para monitorear las concentraciones de ciclosporina A, pero no permite cuantificar e identificar la ciclosporina A y sus metabolitos por separado.²³

NOTA: Las moléculas fluorescentes son aquellas que al ser excitadas por una radiación con una longitud de onda determinada, inmediatamente emiten una radiación con una longitud de onda mayor que es medida por un espectrofluorímetro.²³

3.3.3 Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

High Performance Liquid Chromatography por sus siglas en inglés, es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla, basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica.^{22, 23}

La determinación de los niveles de Ciclosporina A por cromatografía líquida de alta resolución ofrece la ventaja de la especificidad. Permite determinar, cuantificar y separar el fármaco de sus metabolitos principales. Es el método de elección en la

determinación de niveles de Ciclosporina A en pacientes con trasplante de hígado, pacientes con insuficiencia hepática, enfermos con terapia concomitante que pueda inhibir o inducir las enzimas microsomales hepáticas y en cadáveres. Los inconvenientes del método cromatográfico son la dificultad de la técnica y la imposibilidad de determinar un número elevado de muestras al día, lo cual hace que no sea aplicable en la rutina de monitorización.^{22, 23}

Fundamento: se basa en las diferentes retenciones que experimentan los componentes de una mezcla de sustancias al pasar a través de una fase estacionaria, cuando la muestra es eluida por una fase móvil líquida (constituida por un disolvente adecuado que sirve de vehículo a la muestra), esta se bombea a través de un sistema de separación compuesto por un prefiltro y una columna, esta última conteniendo la fase estacionaria, a una elevada presión. Por su distinta interacción entre las dos fases, la muestra es retenida con variable intensidad, eluyendo separada de la columna cromatográfica.²³

El método analítico HPLC empleado para la determinación de la Ciclosporina A y sus metabolitos se basa en la extracción sólido-líquido de la muestra en el que se distinguen tres fase:²³

a) Fase de precipitación, donde se mezclan la muestra (sangre total, plasma, suero o tejido) la solución estándar de Ciclosporina D (estándar interno) más una mezcla de acetonitrilo/agua. Se centrifuga la mezcla.²³

b) Fase de lavado o limpieza. Se disponen las columnas de extracción de fase estacionaria (una para cada muestra) y se acondicionan con metanol grado HPLC. Se eluye el metanol por presión y a continuación (y por este orden) se hace pasar por las columnas: El sobrenadante de la fase de precipitación, la mezcla de acetonitrilo/agua y hexano. Los eluyentes de esta fase de lavado se desprecian.²³

c) Fase de extracción. En esta fase se introduce en cada columna diclorometano grado HPLC. Se repite esta operación una segunda vez. El extracto de diclorometano obtenido contiene la ciclosporina A y los metabolitos. Se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno y el residuo seco se guarda tapado y protegido de la luz. En el momento del análisis por HPLC, se resuspende el residuo seco con una mezcla de acetonitrilo/ agua y hexano. Se agita, se deja reposar y se inyectan 50 µl de la fase acuosa en el cromatógrafo líquido.²³

4. CASO CLINICO DE INTOXICACIÓN POR CICLOSPORINA

“A”

Paciente masculino de 13 años de edad y 45 kg de peso, con trasplante renal, con injerto funcionando, en quien comienza a aumentar la creatinina. No se sabe si se debe a nefrotoxicidad o a rechazo. La clínica tiene pocos elementos de nefrotoxicidad: por lo que se inclinan hacia un rechazo y el médico decide aumentar la dosis de ciclosporina para evitar esto; pero la creatinina sigue aumentando y se realiza un radioinmunoanálisis, para verificar las concentraciones de ciclosporina A en sangre y los resultados muestran que la concentración es de 1500 ng/ml, lo que revela que la dosis terapéutica de ciclosporina A en sangre se encuentra por encima del rango (250 – 1000 ng/ml en sangre total), y esto indica que se trata de una nefrotoxicidad aguda.²⁶

Cuando se diagnostica, la nefrotoxicidad, esta se encuentra muy avanzada y se podría presentar el rechazo del trasplante, lo que finalmente ocurre. La causa de la nefrotoxicidad fue el aumento de la dosis administrada de ciclosporina A, ya que la dosis en niños por vía oral (solución) es de: 15 mg/kg, cada 24 horas después del trasplante y la administrada al paciente fue de 20 mg/kg (900 mg en lugar de 675 mg); esta fue aumentada por el médico cuando se sospecho de un rechazo del trasplante, por lo que aumentaron los niveles de ciclosporina A en sangre ocasionando una toxicidad en el riñón.²⁶

Se realizó una investigación a petición de los familiares del paciente, donde se determinó la causa del rechazo y por consecuencia la muerte del paciente; por su parte el hospital respondió indemnizando a los padres y el médico fue consignado.²⁶

5. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La Ciclosporina A, es un fármaco que se utiliza en prevención y tratamiento de rechazo de trasplantes de corazón, hígado, pulmón, medula ósea y riñón principalmente, esto lo caracteriza como un fármaco delicado, mas aun si es administrado a niños, ya que esta población es más vulnerable. La administración de este medicamento se debe llevar a cabo con ciertas especificaciones, en dosis correctas y bajo estricta vigilancia médica, ya que las consecuencias podrían llevar a una intoxicación a nivel renal (nefrotoxicidad), lo cual si es detectada a tiempo, lleva a suspender la ciclosporina A y por lo tanto hay gran probabilidad de que ocurra un rechazo del trasplante, pero si esto no se detecta puede causar un daño severo en el riñón y hasta la muerte si es administrado en dosis inadecuadas (sobredosis) y sin la supervisión medica, lo cual se trataría de un delito debido a la negligencia medica, ya que se sospecharía de un mal control y administración de el medicamento.

Es importante realizar una investigación de la ficha técnica de ciclosporina A orientada a niños, así como de las intoxicaciones y métodos de análisis en fluidos biológicos y órganos, para que de esta manera los médicos, enfermeras y demás personal dedicado a la salud cuenten con una opción más de consulta, para evitar intoxicaciones que lleven al rechazo de trasplantes, en la población pediátrica.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar una investigación bibliográfica de las intoxicaciones por ciclosporina A en niños.

Objetivos Específicos

- Documentar la ficha técnica de la ciclosporina A orientada a niños por ser más vulnerables a intoxicaciones.
- Describir los métodos para determinar clínica y analíticamente la ciclosporina A, para su monitoreo o aplicación forense.

7. CONCLUSIONES

La ciclosporina A es un fármaco de uso delicado en el tratamiento de trasplantes, ya que, pasa del efecto terapéutico al efecto tóxico si no es administrada la dosis correspondiente, más aún en la población infantil por ser una de las más vulnerables a este tipo de tratamientos; por ello, debe mantenerse una estricta vigilancia médica de los niveles terapéuticos ya sea, por medio de RIA, FPIA o HPLC para detectar a tiempo si se trata del rechazo del trasplante o de una intoxicación ocasionada por el aumento en la dosis del fármaco. Debido a esto, debe tenerse un especial cuidado en el manejo de la ciclosporina A por parte del personal médico, para evitar la intoxicación en el órgano trasplantado que puede comprometer la vida del paciente, debido al rechazo del mismo; lo que conlleva a un delito por negligencia médica.

Por lo anterior, se debe contar con la información necesaria para prevenir, identificar y solucionar las intoxicaciones por ciclosporina A.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flórez, Jesús, *Farmacología humana*, 4ª ed., Barcelona: Masson; **2005**: 2-3, 164, 963-970.
2. Montoya, Miguel Ángel, *Toxicología clínica*, 3ª ed., México: Méndez editores; **2002**: 3-10
3. Martínez, Murillo – Saldivar Luis s., *Medicina legal*, 16ª ed., México: Méndez editores; **2000**: 125-130.
4. Fenton, John Joseph, *Toxicology a case-oriented*, 2ª ed., New York: CRP Press; **2002**: 1-25.
5. Francone, Pablo Mario, *Toxicología*, Buenos Aires: Médica Panamericana; **1982**: 1-16.
6. Uribe, González Camilo, *Manual de Toxicología Clínica*, 1ª ed., Bogota-Colombia: Temis; **1989**: 25-39.
7. Calabrese, I. Alberto, *Toxicología*, Buenos Aires: Kapelus; **1989**: 5-20
8. Moreno, P. Lorenzo , J.C. Leza, *Velásquez Farmacología Básica y Clínica*, 17ª ed., México: Médica Panamericana; **2005**: 1051-1062.
9. Velásquez, Alfonso, *Farmacología*, 16ª ed., Madrid: Interamericana Mc Graw-Hill; **1993**: 1079-1080.
10. Genaro, Alfonso R., *Remington Farmacia*, 20ª ed. México: Panamericana, tomo II; **2003**: 1944-1952, 1768-1769.

11. Goodman y Gilman, *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 8ª ed., México: Panamericana; **1991**: 303-304, 1226-1229.
12. Digregorio, John G., Joseph R, Dipalama, *Basic Pharmacology in Medicine*, 3nd ed., USA: Mc Graw-Hill; **1989**: 569-571.
13. Goth, Andrés, *Farmacología Medica*, 11ª ed., España: Doyma; **1984**: 645-650, 660-668.
14. Conn, Michael D., *Principios de Farmacología*, México: El Manual Moderno; **1995**: 470-481.
15. Lassner, Keith, *Interacciones Farmacológicas*, México: El Manual Moderno; **1992**: 56-77.
16. Litter, Manuel, *farmacología Experimental y Clínica*, 7ª ed., Buenos Aires: El Ateneo; **1986**: 1842-1844.
17. Havard, Margaret, *Fármacos en Enfermería*, 3ª ed., USA: El Manual Moderno; **1998**: 232-241.
18. Litter, Manuel, *Compendio de Farmacología*, 4ª ed., México: Librería El Ateneo; **1992**: 903-905.
19. Carsolio, Ma. Del Rosario, *Guía Profesional de Medicamentos*, 4ª ed., México: El Manual Moderno; **1995**: 590-600.
20. Mc Ven Rn, Bárbara, *Referencias Farmacéuticas*, México: El Manual Moderno; **1995**: 459-460.

21. Girdwood, Ronald H., *Terapéutica Medica*, México: El Manual Moderno; **1992**: 161-163, 248, 252.
22. Granados – Zúñiga, Jorge, *Determinación de ciclosporina A sanguínea y en órganos realizada en el Hospital de San José Costarrica*, Revista, Costarricense, Ciencias Medicas, Jun, 2001, Vol. 22, No. 1 -2, 45-50.
23. Brunet, M., MARINO, E. L. *Importancia clínica de los metabolitos de ciclosporina A en transplantes de órganos. Determinación Analítica por Cromatografía de líquidos de alta resolución*, Revista de Barcelona, Farmacia Hospitalaria, Enero, 2000, Vol. 19, 155-160.
24. Hales, C., Randle, P., 1963 *Immunoassay of insulin antibody precipitates*, Ed. Biochem J. USA, 40 - 88.
25. Álvarez- Cervera, Jorge H., *Métodos para el estudio hormonal y manejo de datos*, Revista Biomédica, Septiembre, 2002, Vol. 13, 277-287.
26. Domínguez, Javier. *"Toxicidad por Ciclosporina A"*, Medwave, Abril de 2003, <<http://www.medwave.cl/congreso/traplante.html>> (29-Nov-07).