

# Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

---



Actividad 9  
Monitorización de ciclosporina

# Monitorización de ciclosporina

---

# Ciclosporina

---

-Polipéptido cíclico con propiedades inmunosupresoras utilizado en:

- Prevención del rechazo del injerto en los trasplantes alogénicos de:

- riñón
- hígado
- corazón
- pulmón
- páncreas

- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea.

- Tratamiento de enfermedades autoinmunes: uveítis, psoriasis, artritis reumatoide, dermatitis atópica.....

# Presentaciones comerciales

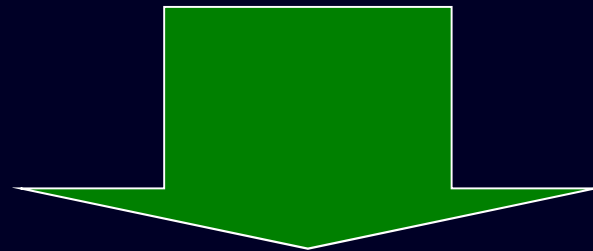


•Cápsulas de 25, 50 100mg

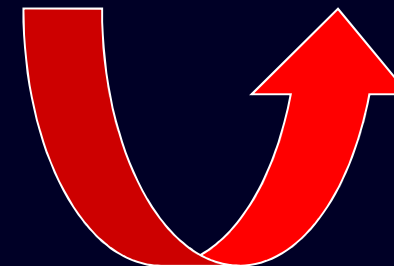


•Solución oral 100mg/ml

•Ampollas de 50mg/ml y 250 mg/5ml



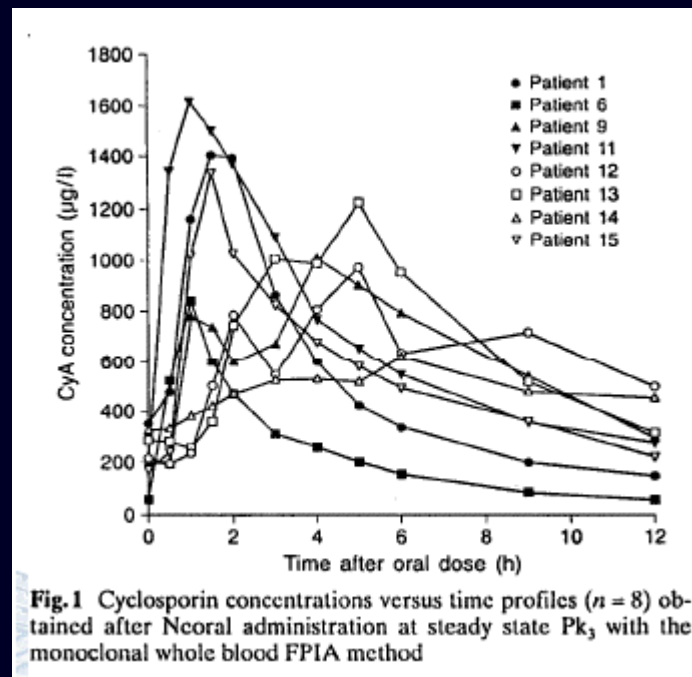
bioequivalentes



1/3 dosis

# Farmacocinética

- Amplia variación intra e interindividual en las Cp obtenidas día a día incluso en el SS



# Farmacocinética

---

Biodisponibilidad	$F=30\%$ (10-89%)
Tiempo para $C_{max}$	$T_{max}=1-2h$
Volumen distribución	$V_d=3-5L/kg$

# Absorción GI

---

- Ocurre en el ID
- Lenta, incompleta y altamente variable
- Depende de:
  - Individuo
  - Población (p.e. trasplantados)
  - Período posttrasplante
    - Aumenta en período inmediato al Tx renal
  - Formulación empleada

# Cambios en la absorción

---

- Cambia con el contenido graso de las comidas
  - Grasa → aumenta la absorción de CsA
- Presencia de sales biliares (flujo biliar)
  - Incrementa la absorción de CsA
  - En las primeras semanas de Tx hepático la absorción es errática (disfunción hepática y/o disminución flujo biliar)



# Disminuye la absorción

---

- Diarrea
- Gastroparesia diabética
- Fibrosis quística
- Fármacos que afectan a la motilidad GI (metoclopramida)

# Biodisponibilidad

---

- F: 8 – 60 %
- Efecto de primer paso: 10 – 27%
- T<sub>1/2</sub> abs: 0.5 – 2 h
- Aparición en sangre: 0 – 0.9 h

# Distribución

---

- Unión a PP en un 90%
- Secuestración por los eritrocitos: 60%
- Paso bajo a través de la BHE
  - Suficiente para causar neurotoxicidad, reversible al retirar el fármaco.

- Distribución en:
  - Plasma (33-47%)
  - Linfocitos (4-9%)
  - Granulocitos (5-12%)
  - Eritrocitos (41-58%)
- Atraviesa placenta + leche materna

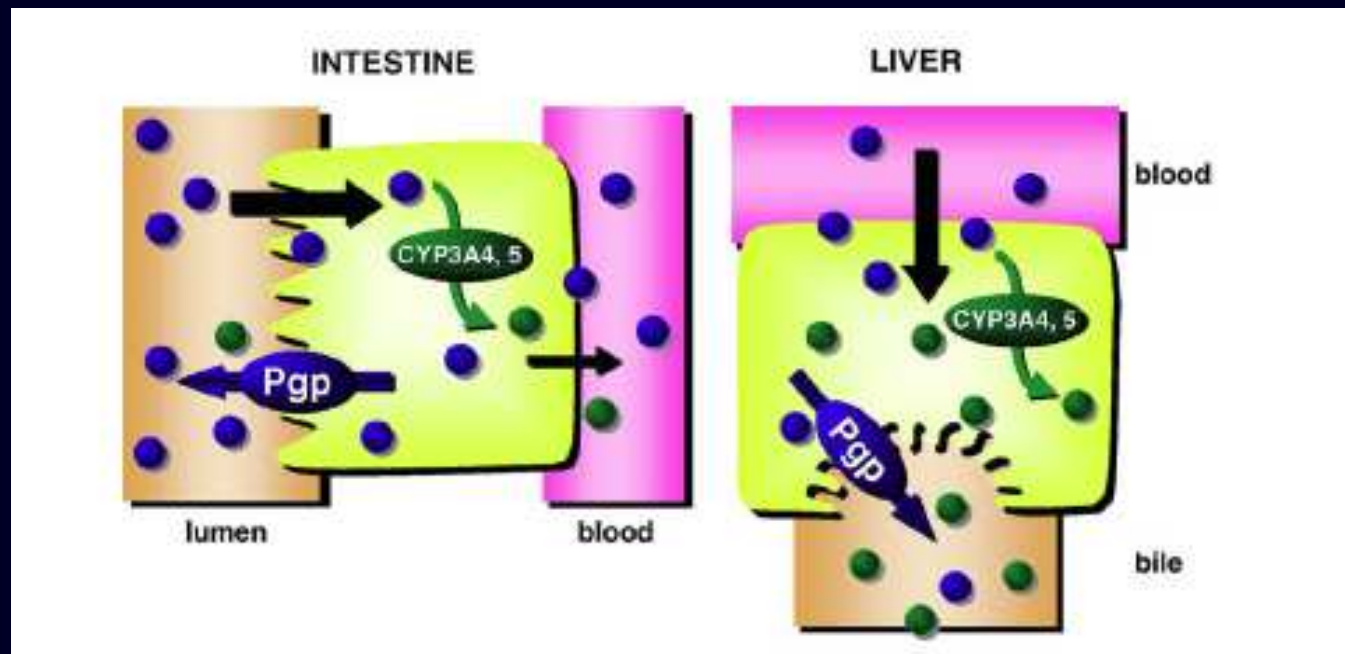
# Metabolismo

---

- CsA eliminada 99% metabolismo hepático
- Intervención CYP3A4 y P-gp
- Mas de 25 metabolitos,
  - Ninguno con efecto inmunosupresor
  - Eliminación biliar
- < 1% CsA sin cambiar se recoge en orina

# Papel del CYP3A4 y Pgp

---



# Eliminación

---

- Hepática a través del tracto biliar
- Coeficiente de extracción bajo - intermedio
  - ✓ No dializable {
    - Hemodialisis
    - Dialisis peritoneal
  - ✓ IR no afecta a la farmacocinética de CsA

# Parametros farmacocinéticos medios en adultos

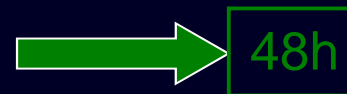
---

- Aclaramiento : 6 ml/min/kg
- V. distribución: 5 l/kg

Aclaramiento	Cl=0,3-0,5L/h/kg
--------------	------------------

Semivida eliminación	T <sub>1/2</sub> =8,4h(5-18h)
-------------------------	-------------------------------

Estado estacionario  
 $5t_{1/2}$



# Intervalo terapéutico

---

- Variable en función de:
  - Tipo de ensayo para medir el fármaco
    - HPLC específico para CsA en sangre, suero o plasma
    - TDx o RIA miden CsA y metabolitos
    - Nuevos TDx monoclonales y RIAs son específicos
  - Muestra sangre o suero
    - La ciclosporina se une a los hematíes habiendo mayor concentración en sangre que en suero



# Intervalo terapéutico

---

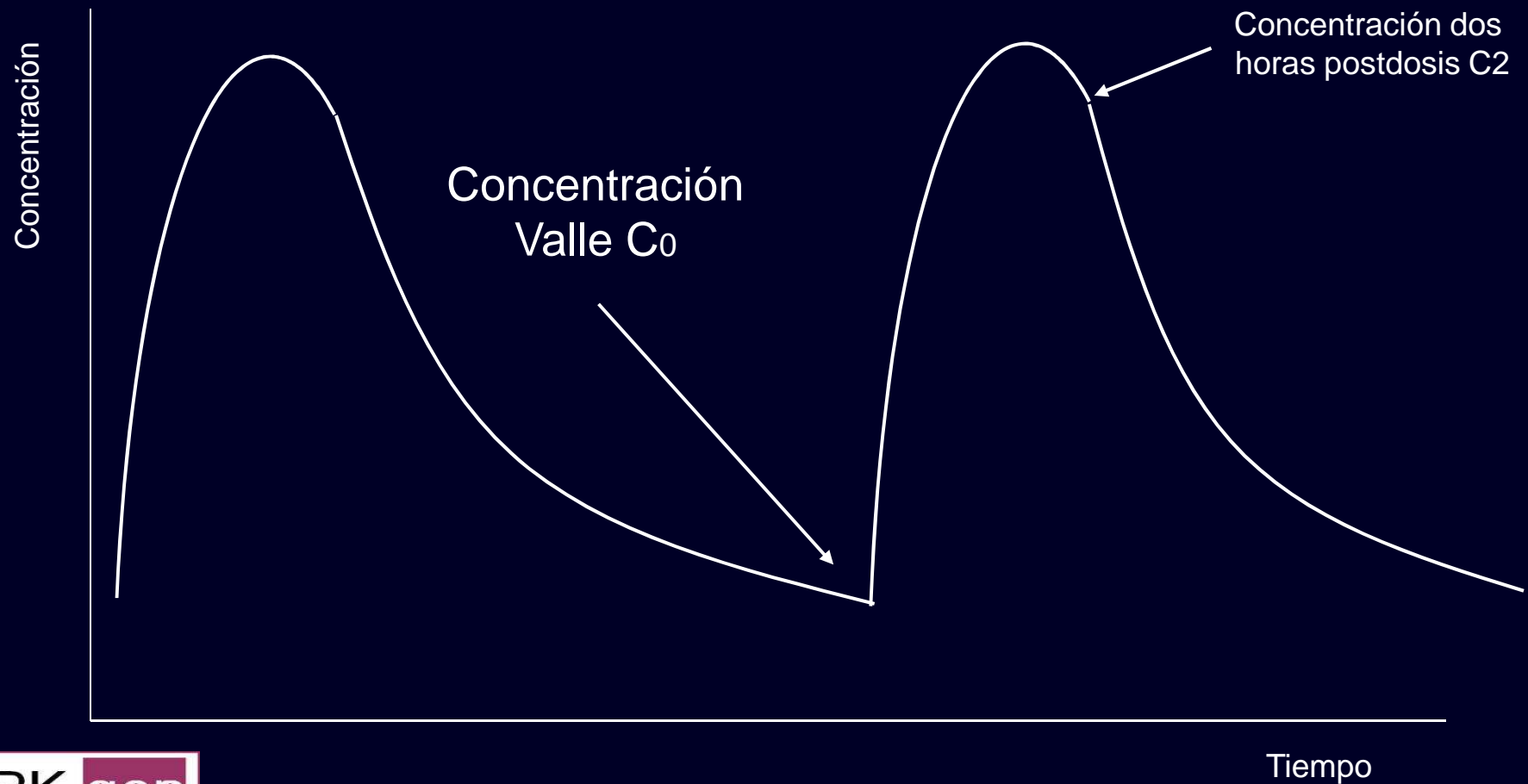
- Varía en función de (2):
  - Tipo de órgano trasplantado
  - Tiempo post-trasplante
  - Protocolo específico del centro

# TDM

---

- Medición de  $C_p$  obligatoria en todos los pacientes
  - Variabilidad farmacocinética
  - Estrecho índice terapéutico
  - Efectos adversos
- $C_p$ 
  - $C_0$ : concentración valle o predosis
  - $C_2$ : concentración 2 h postdosis
  - Múltiples  $C_p$  para calcular el AUC

- a) Monitorización por los niveles  $C_0$  o predosis
- b) Monitorización por niveles  $C_2$  o 2h después de la dosis



# Una única Cp: C0

---

- La metodología basada en una única concentración sanguínea de CsA, previa a la administración de la dosis de la mañana (C0), ha sido la estrategia de monitorización más ampliamente utilizada en la clínica asistencia
- Excelente correlación entre C0 y AUC encontrada por algunos autores.

# Periodicidad C0 – Tx renal

---

- Monitorizar cada 24-48 horas durante los primeros días del periodo inmediato post-trasplante.
- Transcurrido las primeras dos semanas, si no existen complicaciones clínicas, se puede realizar un control cada dos semanas hasta los tres meses

- 
- A partir de los 3 meses: Espaciar la monitorización y establecer una periodicidad mensual durante el resto del primer año post-trasplante.
  - A partir del año post-trasplante, se recomienda monitorizar una vez cada 1-3 meses

# C0 - inconvenientes

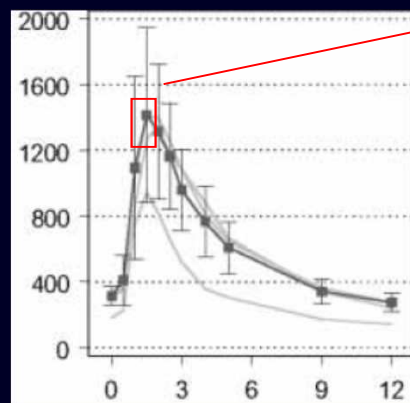
---

- Existe cierta controversia en la literatura científica en cuanto su idoneidad clínica
  - No refleja adecuadamente la exposición individual a CsA como consecuencia de la elevada variabilidad farmacocinética de CsA.

# C2

---

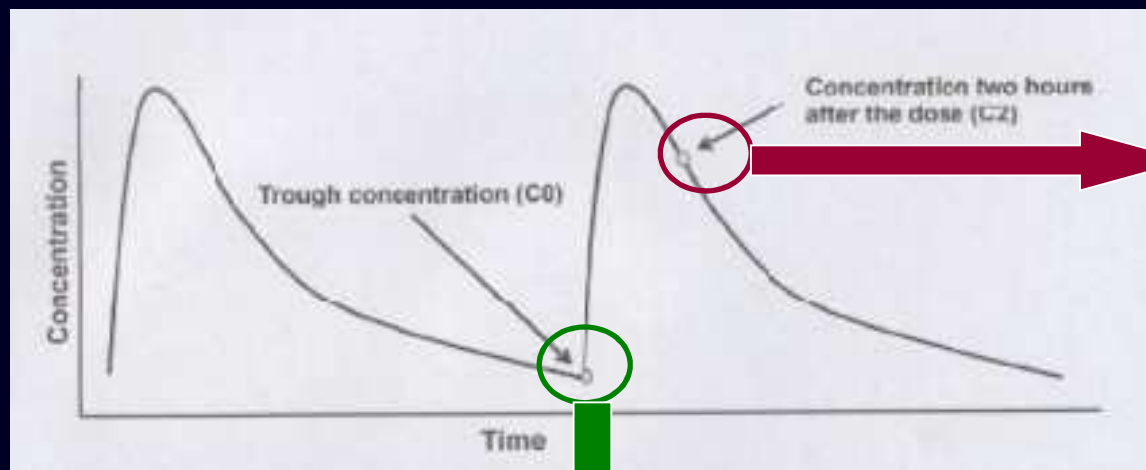
- Correlaciona mejor con el AUC que la C0



Solo se dispone de una ventana de  $\pm 15$ min desde la hora exacta a la que le corresponde la extracción de la muestra para que el error sea aceptable



# Resumen



- Representa la mejor estrategia de monitorización para individualizar la dosis
- Se correlaciona con  $AUC_{0-4h}$ 
  - $\pm 15$  min desde la hora exacta para que sea aceptable.

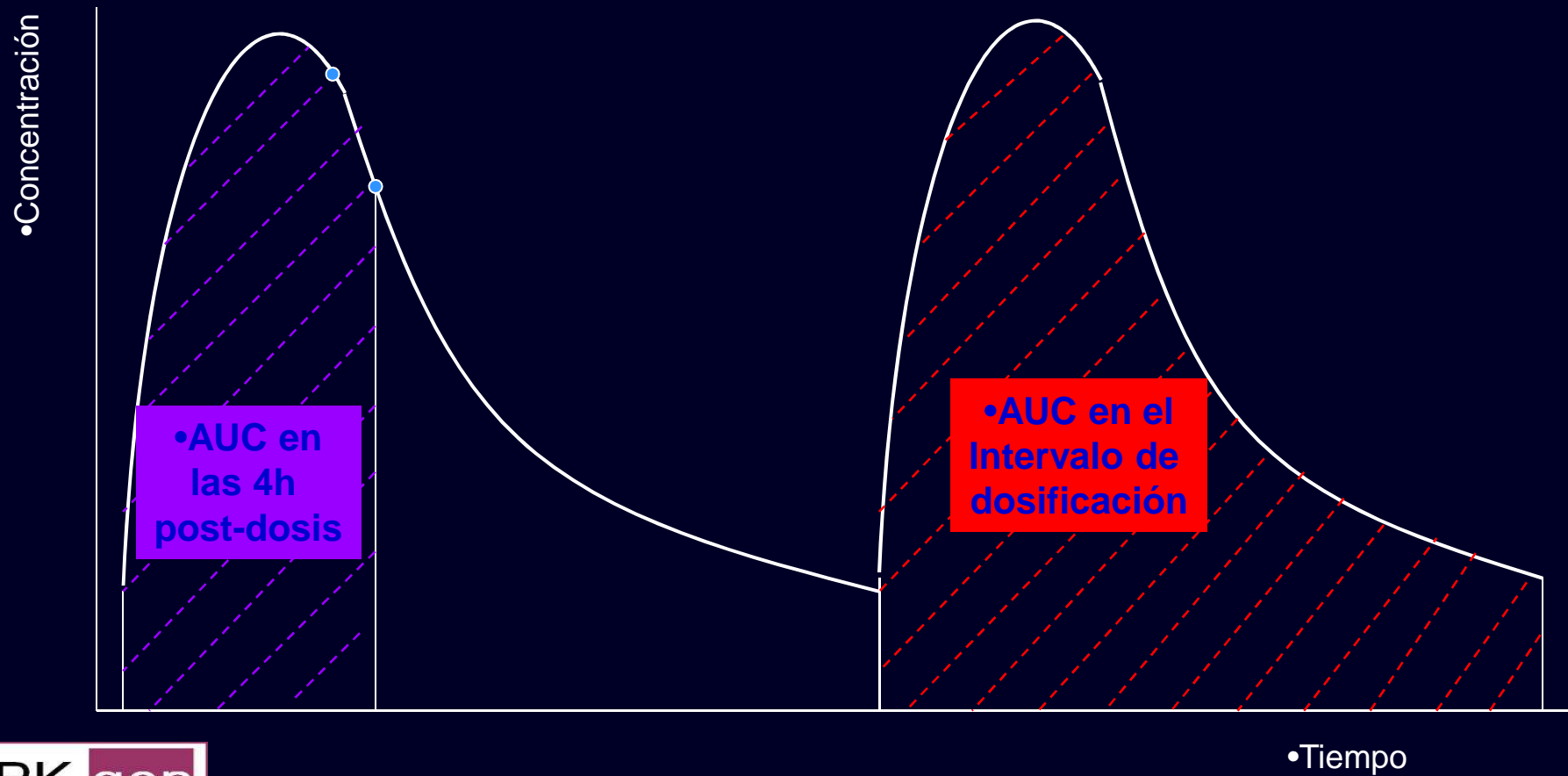
- Utilidad controvertida
- Concentraciones  $< 125$  ng/ml  $\rightarrow$   $>$  %pacientes con episodios de rechazo agudo
- Concentraciones  $> 250$  ng/ml  $\rightarrow$  signos de nefrotoxicidad

# AUC

---

- La aproximación más robusta, en teoría, para la individualización posológica de CsA es la basada en la determinación del área bajo la curva de concentración sanguínea-tiempo (AUC) por cuanto que la exposición sistémica, se considera el predictor (biomarcador) más sensible de incidencia de rechazo agudo y pérdida del injerto en pacientes trasplantados

# AUC



# AUC inconvenientes

---

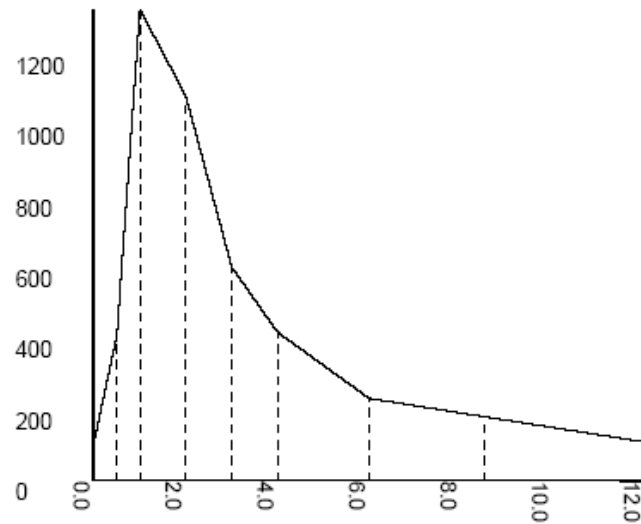
- Se necesitan un número elevado de muestras

# Caso farmacocinético

## ESTUDIO FARMACOCINETICO DE CICLOSPORINA

### Concentraciones en Sangre:

Dosis: 150 mg  
Fecha Administración: 05/10/2005  
Pauta: 150-150  
Via: Oral



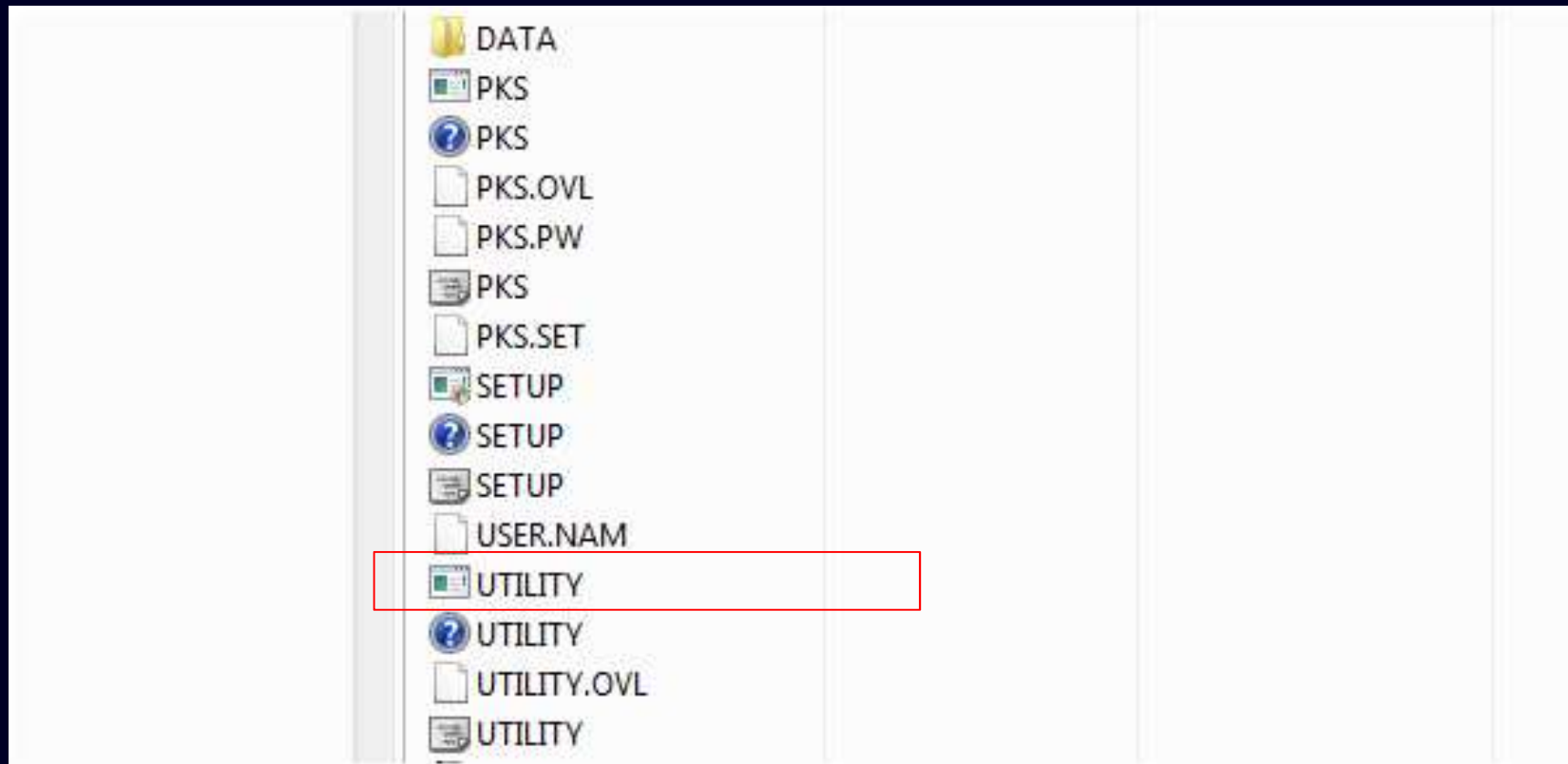
Horas post dosis (h):

Concentración (ng/mL):

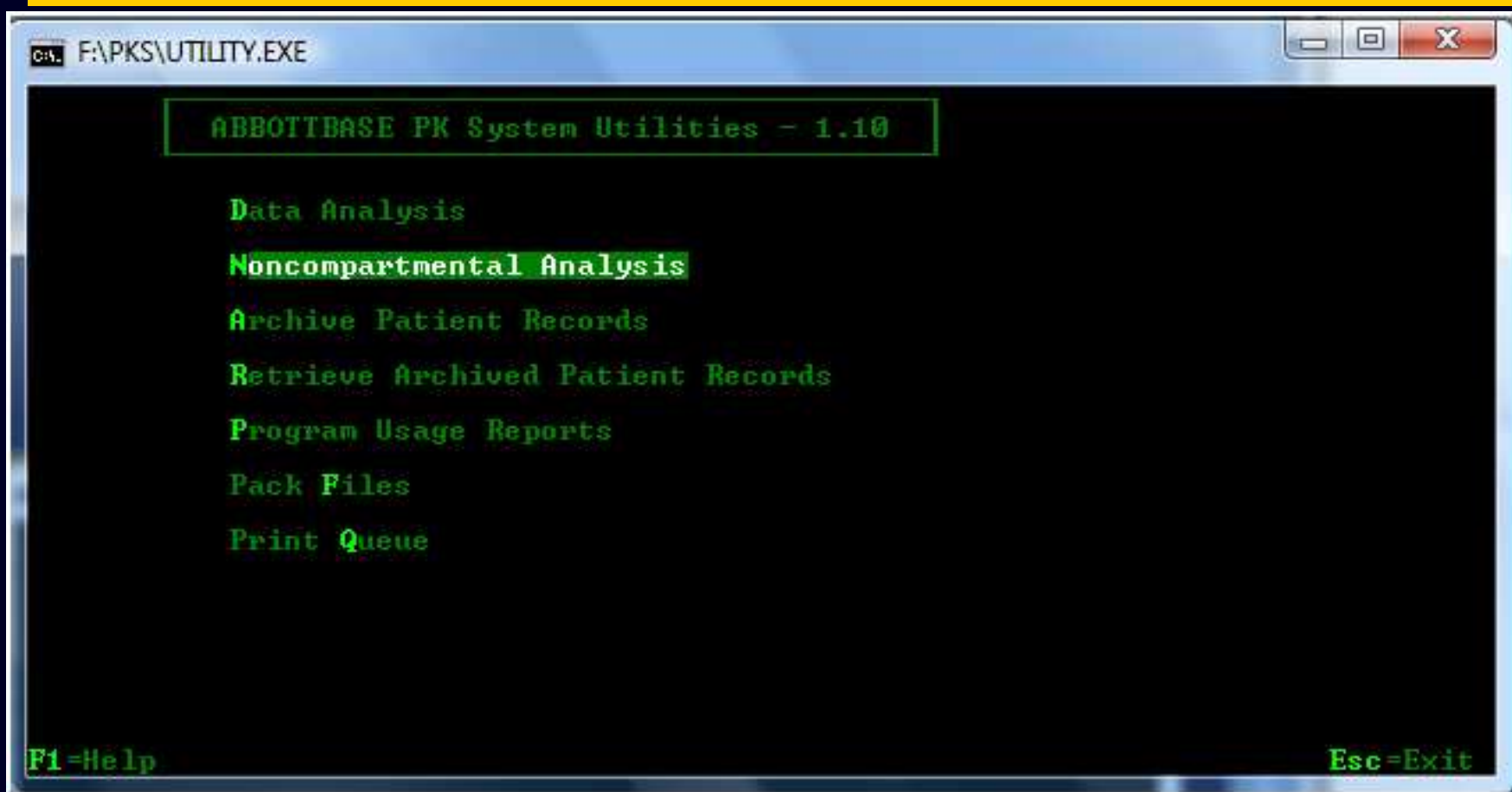
0	106,4
0.5	408,9
1	1.326,0
2	1.081,6
3	599,8
4	417,1
6	230,5
8.5	179,3
12	108,1

# Programa Utility del PKS

---



# Análisis no compartimental



# Introducción en Utility (PKS)

DOSBox 0.72, Cpu Cycles: 3000, Frameskip 0, Program: UTILITY

Drug : **ciclosporina**

---

Patient ID : **XXXX**                      Height :  cm                      Age :  yr  
Sex : **Female**                      Weight :  kg

---

Dose : **150.0** mg                      Initial Cp : **0.106** mcg/mL  
Route : **Oral**                      Terminal Phase  
Duration :  hr                      Concentrations : **2**  
Ka :  1/hr                      Cp C.U. : **0.05**  
f : **1.0**                      Cp Exp. : **2.0**

---

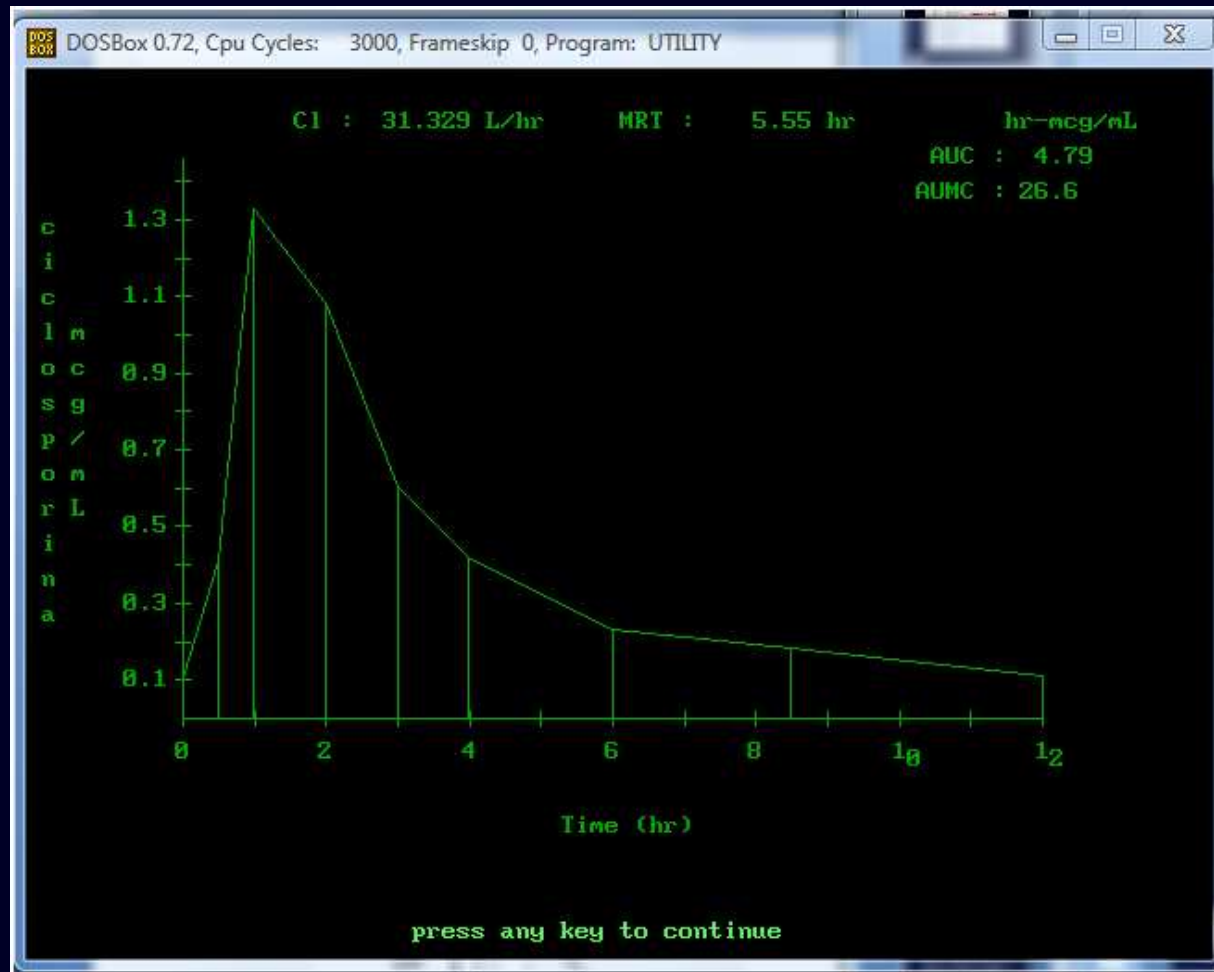
	Hours Post Dose	Drug Concentration
1	0.5	0.408
2	1.0	1.326
3	2.0	1.081
4	3.0	0.599
5	4.0	0.417
6	6.0	0.23
7	8.5	0.179
8	12.0	0.108
9		
10		

---

F1=Help    F3=Retrieve    F5=AUC Analysis    F7=Curve Stripping    Alt-F10=Sort  
F2=Save    F4=Delete    F6=AUC Report    F10=Clear Record    Esc=Exit



# Ciclosporina $AUC_{0-12h}$



# Ajuste de dosis

---

$$D_{nueva} = \frac{D_{anterior}}{AUC_{anterior}} \cdot AUC_{nueva}$$

# Estrategias de muestreo reducidas o simplificadas

---

- AUC 0-12h
- AUC 0-4h

$$ABC = Constante + M_1 \cdot C_{t1} + M_2 \cdot C_{t2} + \\ + M_3 \cdot C_{t3} + \dots + M_j \cdot C_{tj} \quad \text{Ecuación 1}$$

# Modelos regresión múltiple

Reference	Patient group	AUC interval <sup>a</sup> (h)	Equation <sup>b</sup>
Amante and Kahan (1996)	Renal adult	12	$AUC = 2.4C_2 + 7.7C_6 + 195.8$
Cooney <i>et al.</i> (1996)	Liver paediatric	8	$AUC = 10.19C_0 + 4.47C_3 + 749.7$
Foradori <i>et al.</i> (1995)	Renal adult	12	$AUC = 0.681C_1 + 1.859C_{2.5} + 3.411C_5 + 791.74$
Gaspari <i>et al.</i> (1997)	Renal adult	12	$AUC = 5.189C_0 + 1.267C_1 + 4.15C_3 + 135.079$
Johnston <i>et al.</i> (1996)	Renal adult	12	$AUC = 1.96C_2 + 11.5C_8 + 355.2$
Keown <i>et al.</i> (1996)	Renal adult	12	$AUC = 1.84C_0 + 4.39C_2 + 312.66$
Lemire <i>et al.</i> (1998)	Renal adult	12	$AUC = 1.023C_1 + 13.10C_6 + 242$
Marsh (1999)	Renal adult	12	$AUC = 6(C_0 + C_4)$
Meier-Kresche <i>et al.</i> (1998)	Renal adult/ paediatric	8	$AUC = 1.84C_2 + 4.39C_4 + 129$
Primmatt <i>et al.</i> (1998)	Renal adult	12	$AUC = 12.34C_0 + 2.48C_2 + 441.42$
Serafinowicz <i>et al.</i> (1996)	Renal adult	12	$AUC = 9.131C_0 + 0.784C_1 + 2.617C_2 + 193.561$

<sup>a</sup> AUC = area under the concentration–time curve (h ng mL<sup>-1</sup>).

<sup>b</sup> C<sub>n</sub> = whole-blood concentration at n hours.

Alternativa a la estrategia AUC  
Permiten determinar el AUC con pocas concentraciones  
Obtenidas mediante regresión múltiple eliminando aquellos puntos concentración – tiempo que no correlacionan bien con el AUC

# Metodo de Mahalati

---

$$AUC_{0-4h} (\mu g \cdot h / l) = 256 + C_{1h} + (0,9 \cdot C_{2h}) + (1,4 \cdot C_{3h})$$

$$D_{nueva} = \frac{D_{anterior}}{AUC_{anterior}} \cdot AUC_{nueva}$$

# Caso farmacocinético

---

- GQ es un varón de 47 años y 78 kg que ha sufrido un trasplante renal. Está recibiendo 400 mg bid de ciclosporina. Se determinan las siguientes concentraciones en el estado estacionario.
  - C1h: 412 ng/ml
  - C2h: 1251 ng/ml
  - C3h: 1009 ng/ml
- Calcula una dosis de ciclosporina que proporcione un  $AUC_{0-4h}$  de 5000 mcg·h/l

# Solución

---

$$\begin{aligned}AUC_{0-4h} (\mu g \cdot h / l) &= 256 + C_{1h} + (0,9 \cdot C_{2h}) + (1,4 \cdot C_{3h}) = \\ &= 256 + 412 \mu g / l + (0,9 \cdot 1251 \mu g / l) + (1,4 \cdot 1009 \mu g / l) = \\ &= 3206\end{aligned}$$

$$D_{nueva} = \frac{D_{anterior}}{AUC_{anterior}} \cdot AUC_{nueva} = \frac{800 mg / d}{3206 \mu g \cdot h / l} \cdot 5000 \mu g \cdot h / l = 1258 mg / d$$

# Intervalos terapéuticos

TABLA III

Tipo de trasplante	Co (ng/ml)	C2 (ng/ml)	AUC (ng · h/ml)
Renal	0-3 m: 175-225 3-12 m: 150-175 >12 m: 100-125 Con Inh mTOR >6 m: 50-100	<2 m: 1.500 (1.200-1.800) 3 m: 1.300 (1.040-1.560) 4-6 m: 1.100 (880-1.320) 6-12 m: 900 (720-1.080) >12 m: 800 (640-960)	AUC0-12 h: 1 sem: 6.000-12.500 2-4 sem: 6.000-10.400 >5 sem: 4.400-9.900 AUC0-4 h: 4.400-4.500
Hepático	<1 m: 200-300 1-3 m: 175-225 3-12 m: 125-175 1-2 años: 100-150 >2 años: 75-125	0-3 m: 1.000 (800-1.200) 3-6 m: 800 (640-960) >6 m: 600 (480-720)	
Cardiaco	1-2 m: 200-350 3-4 m: 200-300 5-6 m: 150-250 7-12 m: 100-250 Con Inh mTOR 5-6 m: 75-150 >7 m: 50-100	1-2 m: 1.200-1.600 3 m: 1.000-1.400 4 m: 900-1.200 5-12 m: 700-1.100 >1 año: 300-600	AUC0-12 h: <1 m: 6.500 >1 m: 4.500
Pulmonar	<3 m: 350-450 3-6 m: 300-350 6-12 m: 250-300 1-2 años: 200-300 >2 años: 150-250	A las 48 h: >800 1 sem-1 m: >1.200 2 m: >1.000 3 m: >800 4-6 m: >700 >6 m: >600	AUC0-12 h: >6 m: 5.944 ± 860
Médula ósea	150-300		

AUC0-12 h: área bajo la curva de 0-12 h; AUC0-4 h: área bajo la curva de 0-4 h; Co: concentración predosis; C2: 2 h ± 15 min postdosis; Inh mTOR: inhibidores de la mTOR (sirolimus y everolimus); m: meses.



---

# Interacciones farmacológicas

# Ciclosporina $\leftrightarrow$ Nefrotóxicos

---



## EFFECTOS DE OTROS FARMACOS SOBRE CsA

### Potenciación nefrotoxicidad

Aminoglucósidos	Anfotericina B
Vancomicina	AINEs (diclofenaco, naproxeno...)
Cotrimoxazol	Ranitidina
Ketoconazol	<b>Tacrolimus</b>
Cimetidina	Melfalan

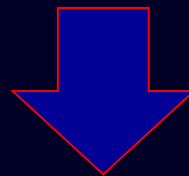
Debe evitarse el uso concomitante con tacrolimus debido a un incremento en el potencial de nefrotoxicidad.

# Inhibidores → Ciclosporina

---

- Inhibidores de canales de Ca  
(verapamil, diltiazem, nifedipino)
- Antifúngicos  
(fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol)
- Macrólidos  
(claritromicina, eritromicina)
- Antirretrovirales  
(Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
- Esteroides

Amiodarona  
Alopurinol  
Cloroquina  
Bromocriptina  
Zumo de pomelo  
Metoclopramida  
Cimetidina  
Antipsicóticos

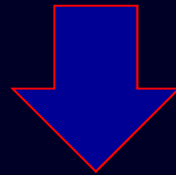


Incrementan las concentraciones séricas  
de ciclosporina

# Inductores → Ciclosporina

---

Rifampicina	Fenobarbital
Rifabutina	Primidona
Fenitoina	Octeotrido
Carbamazepina	Hierba San Juan



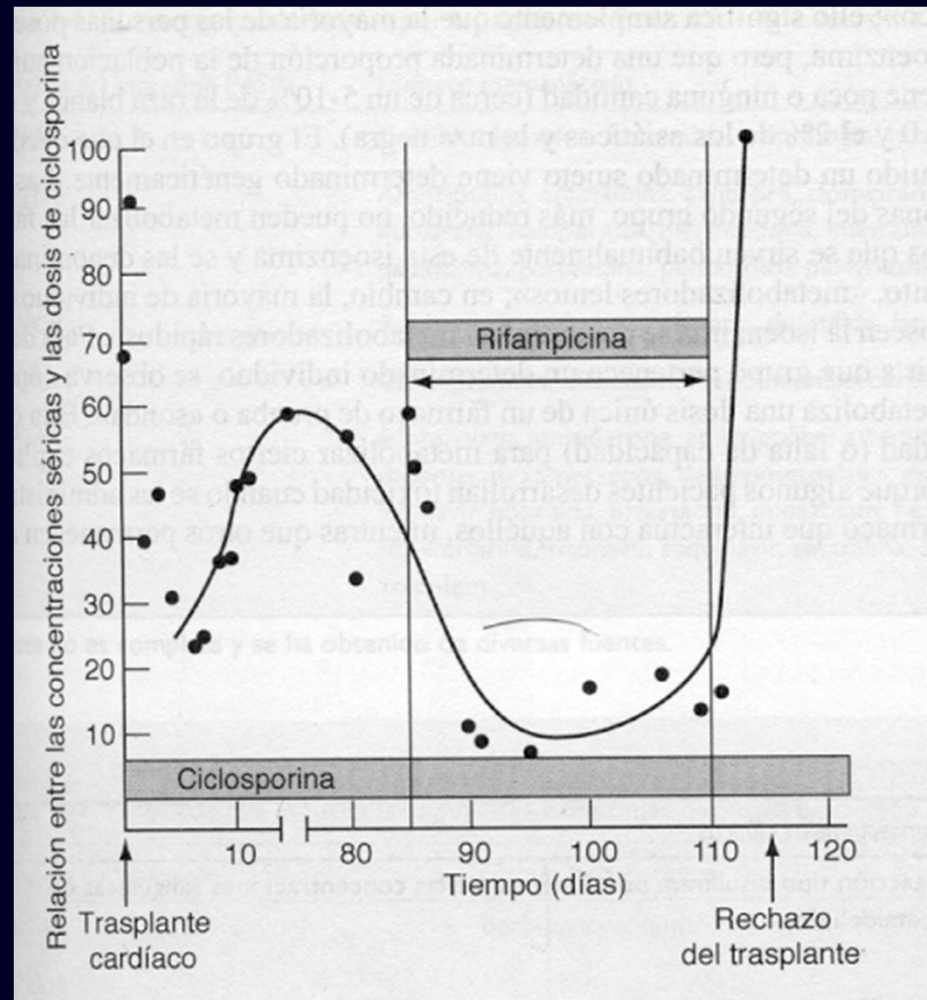
Disminución de las concentraciones  
séricas de ciclosporina

# Caso clínico

---

- Andrés es un receptor de trasplante cardiaco en tratamiento con el inmunosupresor ciclosporina con niveles terapéuticos en sangre. Tres meses después recibió rifampicina 600 mg/día y anfotericina B para una infección por *Aspergillus fumigatus*. Once días los niveles de ciclosporina bajaron de 473 ng/ml a 31 ng/ml y se produjo rechazo agudo del órgano

# ¿Por qué hubo rechazo de órgano?



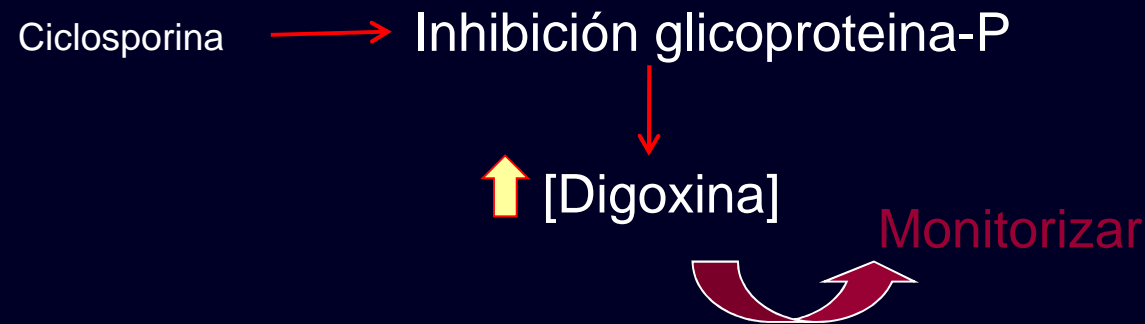
# Ciclosporina → estatinas

---

- La administración concomitante de ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, y raramente, fluvastatina puede incrementar los efectos tóxicos musculares de las estatinas que se manifiestan como dolor muscular y debilidad, miositis y rabdomiolisis.
- Cuando se administran conjuntamente con ciclosporina deberá reducirse la dosis de estas estatinas. El tratamiento con estatina deberá ser interrumpido o suspendido temporalmente en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo que predispongan a un daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiolisis.

# Ciclosporina → digoxina

---



- En varios pacientes que tomaban digoxina se observó toxicidad grave de los digitálicos durante los primeros días tras iniciar el tratamiento con ciclosporina.



# Ciclosporina → colchicina

---

- La ciclosporina puede incrementar los efectos tóxicos de la colchicina, como son miopatía y neuropatía, especialmente en pacientes con disfunción renal.



# Ciclosporina → nifedipino

---

- Puede dar como resultado un incremento en la proporción de hiperplasia gingival comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

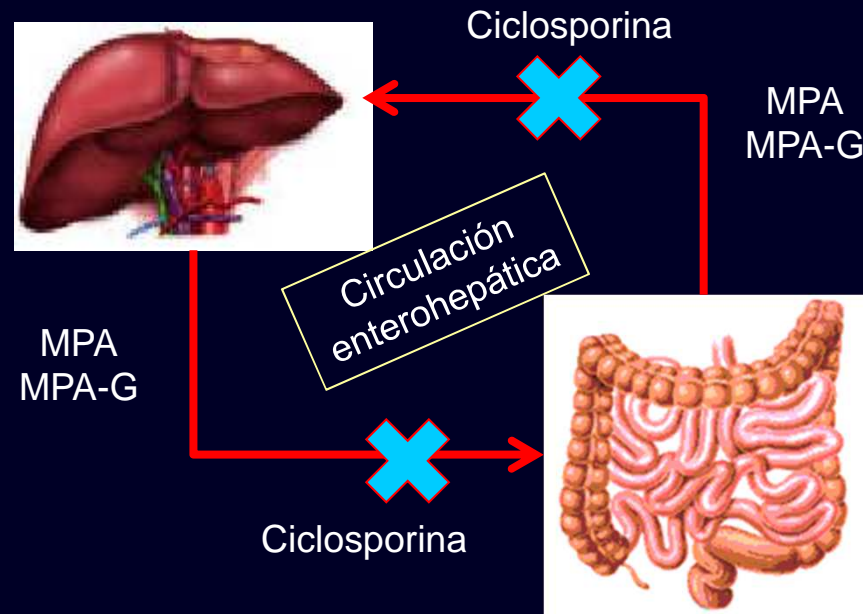


# Ciclosporina → otros inmunosupresores

Drug interaction	Effect	Mechanism	Clinical risk	
Mycophenolic acid	Cyclosporine A	exposure ↓	MRP2 inhibition	graft rejection
	Tacrolimus	exposure ↔	–	–
	Sirolimus	exposure ↔	–	–
	Corticosteroids	(exposure ↓)	UGT induction	minimal
Cyclosporine A	Sirolimus/everolimus	exposure ↑	CYP3A/P-gp	nephrotoxicity
	Corticosteroids	exposure ↔		
Tacrolimus	Sirolimus/everolimus	exposure ↔ or ↓	(CYP3A/P-gp)	undetermined
	Corticosteroids	exposure ↓	CYP3A/P-gp	minimal
Sirolimus/everolimus	Cyclosporine A	exposure ↑	CYP3A/P-gp	nephrotoxicity
	Tacrolimus	exposure ↔ or ↓	(CYP3A/P-gp)	undetermined
	Corticosteroids	exposure ↔	–	–

\* See text for details. ↓ – reduced drug exposure; ↑ – increased drug exposure; ↔ – unchanged drug exposure.

# Ciclosporina → Acido micofenólico



La ciclosporina disminuye la concentración de ácido micofenólico en un 50%

# Ciclosporina → inhibidores TOR

---

- La administración conjunta de ciclosporina, incrementa significativamente los niveles sanguíneos de everolimus y sirolimus.
- Everolimus y sirolimus tienen solo una influencia menor sobre la farmacocinética de ciclosporina.



- Se observaron elevaciones de la Crs cuando everolimus o sirolimus se utilizaba en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto a menudo es reversible con la reducción de la dosis de ciclosporina.

# Efectos tóxicos

---

- ✓ La mayoría de las reacciones adversas asociadas con la terapia de ciclosporina son dosis dependiente → responden a una reducción de la dosis
- ✓ La complicación + frecuente y potencialmente + grave = ↑ creatinina y urea séricas.
- ✓ ↑ reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica + enzimas hepáticos.
- ✓ Estricta monitorización de función renal + hepática.



Los valores anormales de estas pruebas, pueden precisar una reducción de la dosis.

# Ajuste de dosis en IR

---

- Aumento  $> 30\%$  de la Cr basal en 2 analíticas medidas con 1 semana de diferencia  $\rightarrow$  disminuir la dosis 0,5-0,75 mg/kg/día.
- Si la Cr disminuye hasta el valor basal o hasta menos de un 30% del valor basal  $\rightarrow$  continuar tratamiento con CsA
- Si la Cr se mantiene por encima del 30% del valor basal  $\rightarrow$  suspensión del tratamiento durante un mes + reanudar tratamiento si la Cr vuelve a un valor  $< o =$  al 15% del valor basal.