
Seguridad en la conversión de ciclosporina tradicional a ciclosporina como microemulsión en trasplante renal estable: Estudio cooperativo.

Carmen Luisa Milanés¹, Anabella Arminio¹, Yadira Barrios³, Rafael García-Ramírez², José Herrera², Ildemaro León³, Octavio Salgado², María Terán⁴, Dieter Zschaecck⁴ y José Weisinger¹.

Asistencia técnica: Humberto Albahaca⁴, María Victoria de Bello¹, Doris Gil-B.¹, Milagros Vargas¹, Belkys Miranda³ y Clara de Portillo².

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario de Caracas, ²Hospital Universitario de Maracaibo, ³Hospital Domingo Luciani, Caracas y ⁴Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas.

Palabras claves: Ciclosporina A, ciclosporina en microemulsión, trasplante renal.

Resumen. Estudios recientes evidencian que la presentación en microemulsión de la ciclosporina ofrece ventajas gracias a un perfil farmacocinético mas estable y un manejo clínico de los pacientes mas facil. Con el objeto de evaluar la seguridad de la conversión 1 : 1 de ciclosporina tradicional (CyT) a ciclosporina en microemulsión (CyN) llevamos a cabo un estudio clínico abierto en 18 pacientes con trasplante de riñon por mas de 6 meses, con edad promedio de $40,9 \pm 3,2$ años (rango 18-65), 56% del sexo femenino, quienes permanecieron en control durante todo el período de estudio. Después de 2 semanas de observación, el estudio se dividió en 2 fases: I: durante 4 semanas los pacientes recibieron CyT a una dosis fija promedio de $3,056 \pm 0,25$ mg/Kg/d y una fase II: durante las siguientes 6 semanas cuando se realizó la conversión a CyN con ajustes de la dosis en caso necesario (dosis promedio administrada $2,887 \pm 0,21$ mg/Kg/d). En ambas fases se realizó monitoreo semanal de evolución clínica, de parámetros de laboratorio que incluyeron función renal, niveles de Ciclosporina A (CyA), hematología y examen de orina asi como la aparición de efectos adversos. Los resultados no mostraron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio en las diferentes fases, ni tampoco hubo diferencias en las dosis de ciclosporina administrada. En cuanto a la incidencia de

efectos adversos en ambas fases se reportó hiperplasia gingival (5%) lo que se relacionó de manera "probable" a la ciclosporina y en la fase II se reportó temblor fino (17%) relacionado "definitivamente" a la droga. Los pacientes manifestaron tolerar la droga "muy bien" en 72,23% de los casos y "bien" en 16.66%. En conclusión, nuestros hallazgos muestran que la conversión de CyT a CyN es segura y bien tolerada por los pacientes y considerando las ventajas en las propiedades farmacocinéticas que se reflejan en el manejo clínico y la ausencia de incremento de efectos adversos importantes, recomendamos el uso preferencial de CyN en el tratamiento inmunosupresor de pacientes con trasplante renal estable.

Safety of the conversion of cyclosporine A to cyclosporine in microemulsion in stable renal transplant patients. A collaborative study.

Invest Clin 36(4): 183-196, 1995.

Key words: Cyclosporine, cyclosporine en microemulsion, renal transplant.

Abstract. In an open clinical trial we assessed the tolerance and safety of the 1 : 1 conversion of traditional cyclosporine A (CyA) to a new cyclosporine formulation based on a microemulsion technology (CyN) in 18 patients with stable renal allografts. 56% patients were female. Median patient age was 40.9 ± 3.2 years (range 18 to 65). Renal transplantation was performed in 24.1 ± 4.6 months (range 6 to 67 months), prior to the beginning of the study, and 67% of the transplants were from cadaveric donor. The most frequent underlying renal disease was glomerulonephritis (44.4 %). None of the patients entering the study were withdrawn prematurely. After 2 weeks of observation for graft function stability, the study was divided in two phases: I: during 4 weeks the patients received CyA traditional at fixed doses (Mean dose administered 3.056 ± 0.25 mg/Kg/d) and II: during the consecutive 6 weeks with conversion to CyN, with doses adjustment as required (Mean dose 2.887 ± 0.21 mg/Kg/d). Clinical events, adverse reactions and laboratory parameters were evaluated. Levels of 100-200 ng/ml measured by monoclonal specific fluorescence polarization immunoassay were considered appropriate. There were no significant changes in physical examination and laboratory parameters between phases. The incidence of adverse reactions reported in fase I was only gingival hypertrophy (5%) which persisted in fase II, qualified as probably related to the cyclosporine, and in phase II tremor in 17%, qualified as definitively related. Both drugs were well tolerated and there was no report of acute rejection during the study. We conclude that the tolerance and safety of the 1:1 conversion of CyA to CyN were confirmed by our results, and considering the improved pharmacokinetic properties of the second, the microemulsion presentation will be use

preferently as immunosuppressive drug in the treatment of stable kidney transplant patients.

Recibido: 26-6-95. Aceptado: 27-10-95.

INTRODUCCION

Desde su introducción hace más de una década, la ciclosporina A, ha resultado ser una droga inmunosupresora potente, efectiva y segura, para el tratamiento de los pacientes con trasplante renal. Múltiples estudios han demostrado que su uso resulta en un incremento en la sobrevivencia del injerto y del paciente (1-3, 16-17), así como en una menor pérdida del injerto por razones inmunológicas durante el primer año post-trasplante (4). Aún cuando en la actualidad no existen dudas acerca de las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina A, se han reportado amplias variaciones en la biodisponibilidad de la droga y en las propiedades farmacocinéticas. Así por ejemplo, según diferentes estudios la biodisponibilidad de la droga puede variar entre 25%-50% con valores promedio de 30% (4-8). Se sabe además, que su absorción depende en gran medida del flujo biliar, la coadministración de alimentos y la motilidad gastrointestinal, factores que contribuyen en la variabilidad de los niveles entre mediciones, observándose niveles sanguíneos diferentes en un mismo paciente, hasta en un 27% (12). Por otra parte, el monitoreo mediante determinación de niveles mínimos es utilizado con mayor frecuencia por razones económicas y de tiempo,

en relación con la forma ideal de su monitorización, representada por la exposición total a la droga (área bajo la curva) (5-8). Estas consideraciones traen como consecuencia la necesidad de un control estrecho de la droga, vigilancia de la ingesta de alimentos, sobre todo los de alto contenido graso, así como ajustes de la dosis para mantener los niveles sanguíneos de ciclosporina en el rango terapéutico adecuado, lo cual favorecería la obtención de resultados clínicos apropiados.

Estudios recientes sugieren que la presentación de ciclosporina A en forma de microemulsión se absorbe mejor y tiene un perfil farmacocinético más estable, con las consecuentes ventajas en el manejo clínico e indirectamente en la relación costo-beneficio, al permitir reducción de la dosis debido a la mejor relación lineal de dosis y concentración (6, 9). Así se observa que la biodisponibilidad de la forma de microemulsión de ciclosporina A se incrementa de 30% a 60% en relación a la ciclosporina tradicional, y los parámetros farmacocinéticos más importantes muestran el efecto de mejor absorción de la ciclosporina en microemulsión, tales como disminución del tiempo para alcanzar los niveles sanguíneos máximos (T_{max}) $1,2 \pm 0,3$ vs $2,2 \pm 1,1$ horas, mayores concentraciones máximas (C_{max}) 793 ± 230 vs 516 ± 207 y

ligeros incrementos en la exposición total a la droga (AUC) (h.ng/ml) 2741 ± 663 vs $2130 \pm 58,5$, respectivamente para la ciclosporina en microemulsión vs la tradicional (14).

El cambio de la ciclosporina A tradicional a la forma de microemulsión en receptores de trasplante renal, ha sido reportado como seguro, bien tolerado y eficaz, en base a una mejor estabilización temprana de la función renal y una reducción en la frecuencia de rechazo en los trasplantes recientes, sin un mayor riesgo de efectos adversos (14).

El presente estudio multicéntrico, se llevó a cabo con el objeto de evaluar, la seguridad de conversión de ciclosporina tradicional a ciclosporina en microemulsión y su capacidad para alcanzar un rango terapéutico deseado, comparando su eficacia en pacientes con trasplante renal estable.

MATERIAL Y METODOS

Materiales

La ciclosporina A en microemulsión (Sandimmun Neoral) fue suministrada por cortesía de Laboratorio Sandoz de Venezuela.

Pacientes. Criterios de inclusión: Se estudiaron 18 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años. Todos los pacientes tenían un trasplante renal de más de 6 meses de evolución, función estable del injerto y tratamiento inmunosupresor con ciclosporina tradicional. al menos por cuatro sema-

nas previas al inicio del estudio. Criterios de exclusión: Se tomaron como criterios de exclusión la evidencia de rechazo o enfermedad intercurrente dentro del mes previo al inicio del estudio, la presencia de cualquier enfermedad o condición anormal que pudiera comprometer la función gastrointestinal, renal o hepática, lo cual pudiera alterar la absorción, distribución, metabolismo o excreción de la ciclosporina A. Se excluyeron también pacientes que recibieran drogas capaces de interferir con la farmacocinética de la ciclosporina A.

En el diseño del estudio se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki en cuanto a las características de la investigación, la información y consentimiento de los pacientes y el riesgo potencial de la investigación propuesta. El mismo fue aprobado por el comité de ética local de cada uno de los centros participantes. Cada paciente firmó un consentimiento escrito antes de su ingreso.

Se planificó un estudio abierto, para comparar en el mismo paciente, usado como su propio control, la seguridad y tolerancia de la ciclosporina A en microemulsión (Sandimmun Neoral, Laboratorio Sandoz, Basilea, Suiza), en relación a la forma tradicional (Sandimmun).

Se establecieron tres fases consecutivas de estudio:

La fase 0 de preselección, se llevó a cabo durante 2 semanas para evaluar la estabilidad funcional del injerto, con dosificación óptima de ciclosporina tradicional.

Fase I: Se evaluó a cada paciente semanalmente por un período de 4 semanas durante las cuales la dosis de ciclosporina tradicional se mantuvo sin modificaciones. La dosis promedio fue de $3,056 \pm 0,25$ mg/Kg/día.

Fase II: Se evaluó a cada paciente semanalmente por un período de 6 semanas durante las cuales se administró ciclosporina A en forma de microemulsión a la misma dosis y en la misma forma que la ciclosporina tradicional que venía recibiendo. Se hicieron modificaciones de la dosis de ciclosporina A en microemulsión en los casos en los que fué necesario buscar el rango adecuado. La dosis promedio suministrada fue de $2,887 \pm 0,21$ mg/Kg/d. Entre las dos fases de tratamiento no se dejó ninguna fase de lavado.

Los pacientes tomaron la medicación en intervalos estrictos de 12 horas, excepto en los días en los que se midieron los niveles de ciclosporina, cuando la tomaron después de la extracción de la muestra de sangre, la cual fué realizada 12 horas después de la última dosis de la droga. Se consideró como rango adecuado para los niveles de ciclosporina entre 100-200 ng/ml, medidos en sangre total por inmunoensayo monoclonal específico (TDX, Laboratorios Abbott).

En la fase O se hicieron mediciones de la dosis y niveles de ciclosporina, hematología completa, creatinina, ácido úrico, glucosa, colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, proteínas totales y fraccionadas, bilirrubina total y fraccionada, elec-

trolitos y examen de orina para evaluación de proteinuria, glucosuria y sedimento urinario.

En cada semana de las Fases I y II se practicó un examen físico a los pacientes y se realizaron mediciones de la dosis y niveles de ciclosporina, hematología completa, creatinina, proteinuria, glucosuria y sedimento urinario. Se registró además la aparición de efectos adversos, su grado (leve, moderado o severo), su causa y la relación de ésta con la ciclosporina, la tolerancia a la droga y la aparición de rechazo agudo.

El esquema de inmunosupresión utilizado en todos los centros fué el denominado triple que incluyó además de la ciclosporina A, prednisona y azatioprina. Las dosis de prednisona y azatioprina no se modificaron durante el transcurso del estudio.

Análisis estadístico: Los resultados se analizaron utilizando el método de ANOVA de una vía para medidas repetidas.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo con pacientes portadores de trasplante renal de $24,1 \pm 4,6$ meses de evolución (rango 6 - 67 meses), realizados en tres centros de Caracas y un centro en Maracaibó. Fueron incluidos 18 pacientes cuya edad promedio fué de $40,9 \pm 3,2$ años (rango 18-65), 56% de sexo femenino, 67% correspondió a injertos de donante cadavérico. La etiología de la enfermedad de base correspondió a glomerulonefritis crónica (44,4%), vejiga neurogé-

nica (5,6%), nefroangioesclerosis (5,6%), nefritis intersticial (5,6%) y desconocida el 38,8% restante. En 12 pacientes (67%) no se reportaron complicaciones inmediatas post-trasplante, en 5 (28%) se presentaron complicaciones quirúrgicas y solo 1 (5%) presentó crisis de rechazo agudo al sexto día post-trasplante. Ningún paciente fué retirado precozmente del estudio. En la Tabla I se presentan las características individuales de los pacientes.

Los parámetros hematológicos expresados por la hemoglobina ($13,5 \pm 0,41$, $13,4 \pm 0,41$ y $13,5 \pm 0,41$ gr/%), el hematocrito ($42,7 \pm$

$1,21$, $42,6 \pm 1,09$ y $42,9 \pm 1,21$) y los glóbulos blancos (8455 ± 557 , $8619,4 \pm 551,6$ y $8192,7 \pm 462,5 \times \text{mm}^3$), realizados en la fase O, I y II, respectivamente, fueron normales y no se modificaron significativamente entre las fases. En cuanto a los cambios en el examen de orina, debemos mencionar que en la fase de preselección (Fase O) se realizó un examen de orina, mientras que en las fases I y II se hicieron 4 y 6 exámenes respectivamente. Se observó que 15 pacientes (83,3%) tuvieron proteinuria negativa en la fase O y se mantuvo así en las fases I y II en 7 pacientes (47%), mientras

TABLA I
CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

HLL: H. DOMINGO LUCIANI HMPC: H. MIGUEL PEREZ CARREÑO			HUC: H. UNIVERSITARIO DE CARACAS HUM: H. UNIVERSITARIO DE MARACAIBO		
PROCEDENCIA	Edad $40,9 \pm 3,2$	Sexo F = 56%	Tiempo de Tx (meses) $24,1 \pm 4,6$	Tipo de Tx Cadaver 67%	Etiología de IRCT
HLL	54	M	23	C	GNC
HLL	32	F	53	C	GNC
HLL	41	F	45	C	Nefroangioesclerosis
HLL	36	F	45	C	Nefritis intersticial
HLL	40	F	24	V	Desconocida
HMPC	60	F	32	C	GNC
HMPC	44	M	67	C	GNC
HMPC	52	M	49	V	GNC
HUC	55	M	8	V	GNC
HUC	65	F	12	C	Desconocida
HUC	25	F	11	V	Vejiga neurogenica
HUC	48	M	12	C	GNC
HUC	45	M	6	V	GNC
HUM	33	M	9	C	Desconocida
HUM	19	F	9	V	Desconocida
HUM	40	F	12	C	Desconocida
HUM	27	F	8	C	Desconocida
HUM	20	M	9	C	Desconocida

que fue intermitentemente reportada negativa y positiva en los 8 restantes (53%). En los 3 pacientes (16,7%) con proteinuria positiva en la fase 0, se mantuvo así en 2 (66,6%) y fue intermitentemente positiva en uno (33,4%). (Fig. 1)

La glucosuria fue negativa en el 100% de los pacientes en la fase 0, manteniéndose así en el 94,4% de los pacientes en las fases siguientes. El sedimento urinario fue normal en 15 pacientes (83,3%) en la fase 0 manteniéndose en las otras fases normal en 9 pacientes (60%) e intermitentemente normal y anormal en 6 (40%). En 3 pacientes (16,7 %) el sedimento anormal en la fase 0 continuó así en 2 pacientes (66,6%) en las fases siguientes e intermitentemente normal y anormal en 1 (33,4%). (Fig. 1)

Los cambios detectados en el examen físico semanal de la Fase I cuando se administró ciclosporina tradicional, y la fase II, con administración de ciclosporina en microemulsión, no fueron significativos para el peso y los niveles de presión arterial. Como hallazgos anormales en ambas fases se reportó edema periférico en 3/18 pacientes (17 %) y solo 1/18 (6 %) en la Fase II, también solo en esta fase se reportaron extrasístoles en 2/18 (11%). Los otros hallazgos anormales del examen físico fueron relacionados con efectos adversos, que consideraremos aparte.

En la Figura 2 se observa la variación de los niveles de creatinina sérica en ambas fases. La creatinina sérica promedio en la fase I fue

$1,22 \pm 0,08$ mg/dl y en la fase II $1,27 \pm 0,06$ mg/dl, $p < 0,90$.

En la figura 3 se observan los cambios en los niveles de ciclosporina, cuyo valor promedio en la fase I fue $146,9 \pm 7,7$ ng/ml y en la fase II $165,4 \pm 10,5$ ng/ml, $p < 0,19$.

PROTEINURIA

FASE I / II					
		(-)	(+/-)	(+)	
FASE 0	(-)	7	8	0	15
	(+)	0	1	2	3
		7	9	2	18

GLUCOSURIA

FASE I / II				
		(-)	(+/-)	(+)
FASE 0	(-)	17	1	18
	(+)	0	0	0
		17	1	18

SEDIMENTO

FASE I / II					
		(-)	(+/-)	(+)	
FASE 0	(-)	9	6	0	15
	(+)	0	1	2	3
		9	7	2	18

Fig. 1. Hallazgos en el examen de orina.

La dosis de ciclosporina tradicional se mantuvo estable en la fase I, suministrándose en promedio $3,056 \pm 0,25$ mg/Kg/d. En la fase II, se convirtieron los pacientes a ci-

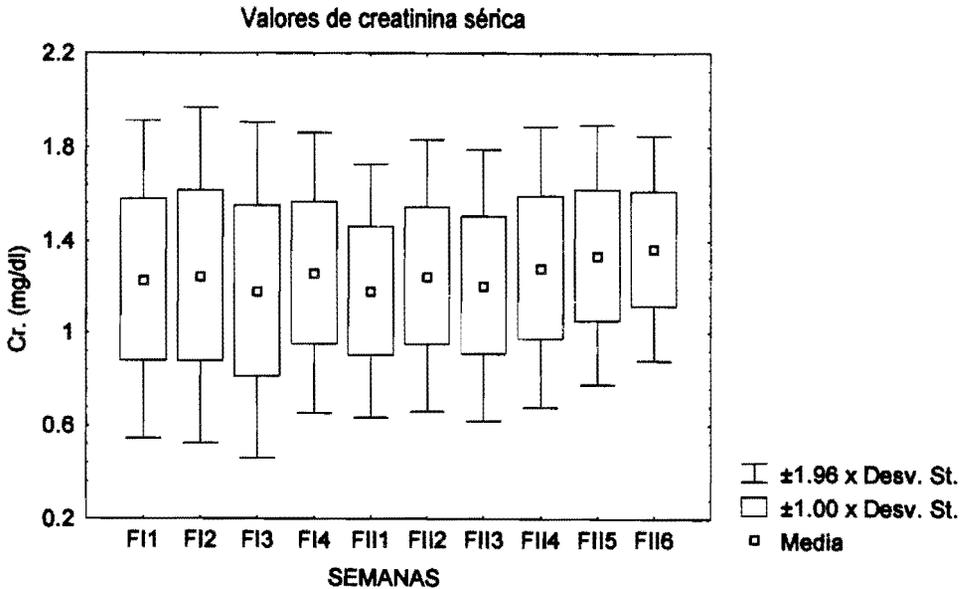


Fig. 2. Niveles de creatinina.

El número romano designa la Fase (FI = fase I, FII = fase II) y el número arábigo designa la semana correspondiente en cada fase (F I 1 = primera semana de la fase I).

closporina en microemulsión, a la misma dosis que se venía administrando la ciclosporina tradicional observándose elevación de los niveles de la droga en 7/18 pacientes (38,88 %), ajustándose la dosis en 6.

La modificación de la dosis se realizó en 7/18 pacientes (38,88 %). La causa de cambio fué por niveles elevados 5/7 pacientes (71,42 %), por niveles elevados y efecto adverso 1/7 pacientes (14,29 %) y por efecto adverso 1/7 (14,29 %). El efecto adverso reportado en ambos casos fué temblor fino. La dosis promedio de ciclosporina en microemulsión suministrada en la Fase II, fué discretamente menor, aunque no signifi-

cativamente diferente a la dosis previa ($3,056 \pm 0,25$ vs $2,887 \pm 0,21$ mg/Kg/d).

Las alteraciones del examen funcional y físico fueron evaluadas y considerada su relación con estudio a fin de conocer la tolerancia de la droga. En la Tabla II se observa la relación del hallazgo descrito con la ciclosporina. El temblor fino fue relacionado de manera definitiva y la hiperplasia gingival de manera probable, con la administración de ciclosporina, considerándose como efectos adversos. Los otros efectos descritos no se relacionaron con la administración de la droga.

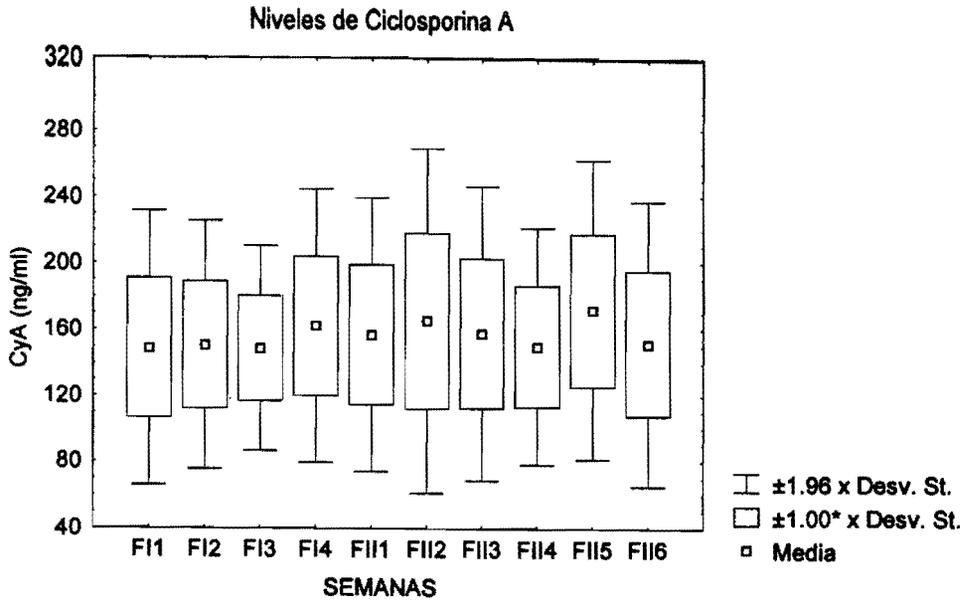


Fig. 3. Niveles de ciclosporina.
 El número romano designa la Fase (F I = fase I, F II = fase II) y el número arábigo designa la semana correspondiente en cada fase (F I 1 = primera semana de la fase I).

TABLA II
RELACION DE LA CICLOSPORINA CON LOS HALLAZGOS ANORMALES EN EL EXAMEN FUNCIONAL Y FISICO

Efecto adverso (n = 9)	Tipo de Relación			
	Definitiva	Probable	No Probable	No relacionada
Hiperplasia gingiva(l)		X		
Temblor fino (3)	X			
Disturbio gastrointestinal (1)				X
Cefalea (2)				X
Mareo (1)			X	
Tinnitus (1)			X	

En la Figura 4 se observa la presencia de efectos adversos en cada fase. En la fase I, solo un paciente presentó hiperplasia gingival, en la fase II se mantiene la hiperpla-

sia gingival ya reportada y se añade la presencia de temblor fino en 3 pacientes.

La tolerancia de la droga, determinada por la respuesta del pacien-

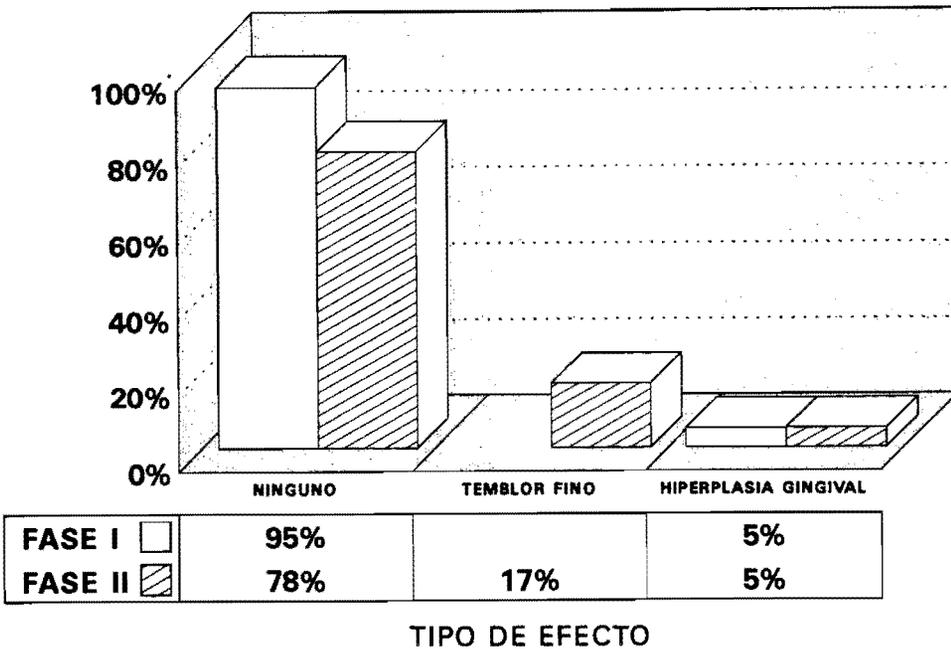


Fig. 4 Efectos adversos en cada fase.

te a un cuestionario, fué reportada como "muy buena" en el 72,23% de los casos, como "buena" en 16,66% y no reportada 11,11% (corresponde al paciente con hiperplasia gingival, quien no opinó). En cuanto al reporte médico sobre la tolerabilidad, el 83,33% fué reportada como "muy buena" y 16,67% como "buena".

No se reportó ningún caso de rechazo agudo durante el período de estudio.

DISCUSION

Numerosos estudios han revelado que la ciclosporina A formulada como microemulsión condiciona

una mejoría en la absorción de la droga, lo cual resulta en una disminución de la variabilidad inter e intraindividual de las propiedades farmacocinéticas y produce una concentración consistente y predecible en un tiempo determinado (6, 9). Por otra parte, conocemos la necesidad de monitorizar cuidadosamente las concentraciones sanguíneas de ciclosporina A tradicional debido a su estrecho margen terapéutico en lo relativo al efecto inmunosupresor y las reacciones adversas asociadas a su uso (8). Por lo tanto, clínicamente, la mejoría de las propiedades farmacocinéticas de la nueva fórmula se traduce en obtención mas

segura de niveles sanguíneos óptimos reportados, menos ajustes de dosis y disminución de la frecuencia de monitorización en el manejo rutinario de los pacientes. Además es muy importante destacar que las dos presentaciones de ciclosporina, la tradicional y la neoral, difieren en sus propiedades farmacocinéticas, mas no lo hacen en las inmunosupresoras (6, 15).

Nuestro estudio compara estas 2 formas de presentación oral de ciclosporina A, en cuanto a tolerancia y seguridad de su administración en pacientes trasplantados renales de ambos sexos, quienes, tras un período de observación de 4 semanas en tratamiento habitual con ciclosporina tradicional sin modificar la dosis considerada óptima para cada paciente, recibieron durante las 6 semanas subsiguientes ciclosporina A en la fórmula de microemulsión, realizándose cambio y ajuste de la dosis cuando fué necesario para alcanzar niveles adecuados. Semanalmente se efectuó una evaluación clínica para detectar efectos adversos, su grado (leve, moderado o severo), y la relación de éstos con la dosis y niveles de ciclosporina y su tolerancia. También se realizaron exámenes complementarios para evaluar parámetros hematológicos, resultando normales y sin modificaciones significativas entre las fases, y parámetros urinarios a través de exámenes de orina semanales. Se observaron fluctuaciones en el reporte de proteinuria positiva, en 50 % de los pacientes, a lo largo del período estudiado. Sin embargo no se asoció a proteinuria cuantitativa importante.

El reporte de proteinuria no significativa ha sido relacionado con la presencia de orina proveniente de los riñones nativos, hiperfiltración por riñón crónico funcional o alteraciones histopatológicas leves asociadas a rechazo crónico o glomerulopatía de trasplante. De igual manera se encontró en el 39% de los pacientes alteraciones del sedimento urinario las cuales no se relacionaron con infección urinaria.

Nuestros resultados indican, que tras un cambio en proporción 1:1 de ciclosporina A tradicional a ciclosporina A en microemulsión, las concentraciones sanguíneas mínimas no fueron diferentes ni se asociaron con reacciones adversas severas, ni con efectos perjudiciales para el injerto, al igual que otros estudios clínicos previos (9). Muller y colaboradores en un estudio diseñado para caracterizar la fórmula neoral de ciclosporina A, encontraron que la conversión de la forma tradicional a la neoral, se asoció a concentraciones "valle" estables, e incremento de las concentraciones máximas y en el area bajo la curva -AUC- de 39% y 15% respectivamente, debido a diferencias en la absorción entre ambas fórmulas. Dicho incremento no se acompañó de efectos adversos, problemas de tolerancia, modificaciones en la presión arterial ni cambios en los parámetros clínicos. Tampoco encontraron efectos perjudiciales para el injerto evaluables por ultrasonido.

La nefrotoxicidad es uno de los mas importantes efectos adversos de la ciclosporina A, el cual se rela-

ciona directamente a las concentraciones sanguíneas y usualmente es reversible al disminuir la dosis. La hipertensión y los disturbios electrolíticos, especialmente la hiperkalemia, han sido reportados. Otros efectos adversos incluyen disturbios gastrointestinales, hepatotoxicidad, hirsutismo, hipertrofia gingival y alteraciones del sistema nervioso central entre otros (16). Sin embargo, en cuanto a la incidencia de efectos adversos observados con una presentación en relación a la otra, los estudios realizados en pacientes con trasplante renal estable y reciente, no han reportado diferencia significativa entre las dos preparaciones en cuanto a seguridad renal, riesgo de efectos adversos y alteraciones en los parámetros de laboratorio (14).

En nuestro estudio, las dos presentaciones de ciclosporina A fueron bien toleradas, los efectos adversos reportados atribuibles a la droga, en la fase I, correspondieron a un caso de hiperplasia gingival, la cual persistió en la fase II, también en ésta fase II se reportaron 3 pacientes con temblor fino que desapareció con disminución de la dosis, a pesar de que solo 1 paciente presentó incremento del nivel de ciclosporina en sangre por encima de 200 ng/ml. La hiperplasia gingival en su relación con la droga se calificó como "probable", mientras que el temblor fino se calificó como "definitivo".

Neumayer reportó una incidencia de efectos adversos de 41,4%, siendo severos en 6% de los casos. El 20,1% de las reacciones adver-

sas se calificaron en cuanto a su relación causal con la ciclosporina como "improbable", 15% como "probable" y 76,7% como "posible". Sin embargo el tipo de efecto adverso no es especificado (10-11). La incidencia de hiperplasia gingival en pacientes con trasplante renal estable ha sido reportada entre 5 y 8% y el temblor fino entre 3 - 8% (13). Nuestros hallazgos evidencian una mayor incidencia de temblor fino en la fase II, lo que pudiera corresponderse a una mayor cantidad de la droga activa con la conversión 1:1 de ciclosporina tradicional a ciclosporina en microemulsión en este periodo, condicionada por la mejor absorción ya descrita. A pesar de que los niveles no fueron significativamente diferentes entre ambas fases, se observó la resolución del efecto adverso al disminuir la dosis de ciclosporina en microemulsión. Por otra parte, no hubo en nuestros casos cambios en los signos vitales ni en los parámetros hematológicos y bioquímicos, al igual que lo reportado por otros autores (7, 9).

En conclusión nuestros resultados confirman los ya reportados e indican que la conversión de la ciclosporina tradicional a la presentación en microemulsión es segura y bien tolerada por los pacientes. En nuestra opinión las ventajas en las propiedades farmacocinéticas unidas a la ausencia de incremento en efectos colaterales y el satisfactorio estudio clínico de nuestros pacientes luego de la conversión, nos permiten recomendar el uso preferencial de la fórmula en microemulsión

de la ciclosporina para el tratamiento inmunosupresor de pacientes con trasplante renal estable.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr. Ezequiel Bellorín-Font por la revisión crítica del manuscrito, sus comentarios y al Dr. Douglas Urbina-Oteiza por su asesoría en el análisis estadístico de los datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- CALNE R.Y., ROLLES K., WHITE D.J.G., THIRU S., EVANS D.B., McMASTER P., DUNN D.C., CRADDOCK G.N., HENDERSON R.G., AZYZ S., LEWIS P.: Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 patients of cadaveric organs: 33 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.
- 2- EUROPEAN MULTICENTRE TRIAL GROUP. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *Lancet* 257,896, 1982.
- 3- EUROPEAN MULTICENTRE TRAIL GROUP. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: one year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 2:986-989, 1983.
- 4- KAHAN B.D.: Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 46:457-476, 1985.
- 5- KAHAN B.D., GREVEL J.: Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic

strategy. *Transplantation* 46:631-644, 1988.

- 6- KOVARIK J.M., MULLER E.A., VAN BREE J.B., ARNS W., RENNERT E., KUTZ K.: Within day consistency in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 16:232-237, 1994.
- 7- KOVARIK J.M., MULLER E.A., VAN BREE J.B., TETZLOFF W., KUTZ KLAUS. Reduced inter and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from microemulsion formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 83:444-446, 1994.
- 8- LINDHOLM A., KAHAN B.D.: Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentrations, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 54:205-218, 1993.
- 9- MUELLER E.A., KOVARIK J.M., VAN BREE J.B., LISON A.E., KUTZ K.: Pharmacokinetics and tolerability of a microemulsion formulation of cyclosporin in renal allograft recipients. A concentration-controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantations* 57:1178-1182, 1994.
- 10- NEUMAYER H.H.: The conversion from Sandimmun to Sandimmun Neoral in patients with stable renal allografts: Results after one month, In *Neoral: A new formulation of cyclosporine*. New York: World Medical Press, 1994 (Special Report) p. 33-39.
- 11- NEUMAYER H.H., FARBER L., HALLER P., KOCH C., KOHNEN R., MAIBUCHER A., MAYER I.,

- OBERDORF E., SCHMIEDER R., SHUSTER A., SCHREIBER M., VOLLMER J., WAISER J., WERNER M.: Conversion from Sandimmun to Sandimmun Neoral. Experience in 300 patients after renal transplant. In: Program and abstracts of the Third International Congress on Cyclosporine. 29-31 March 1994, Seville-Spain. Abstract 131.
- 12- PTACHCINSKI R.J., VENKATARAMANAN R., ROSENTHAL J.T., BURCKART G.J., TAYLOR R.J., HAKALA T.R.: The effect of food on Cyclosporine absorption. *Transplantation* 40:174-176, 1985.
- 13- RUSH D.N. Cyclosporine toxicity to organ other than the kidney. *Clin Biochem* 24:101-105, 1991.
- 14- SANDOZ PHARMA LTD. Clinical bata Summary. Sandimmun Neoral., Basel, Switzerland. 22 November 1993.
- 15- SCHNEEBERGER H., SCHLEIBNER S.T., ILLNER W.D., ABENDROTH D., HOFMANN G., HILLEBRAND G., THEODORAKIS J., LAND W.: Kidney Transplantation in the Cyclosporine Era. The Munich Experience. *Transplantation Proceedings* 24:(S2)78-81, 1992.
- 16- THE CANADIAN MULTICENTRE TRANSPLANT STUDY GROUP. A randomized trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N England J Med* 309:809-815, 1983.
- 17- THE CANADIAN MULTICENTRE TRANSPLANT STUDY GROUP. A randomized trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N England J Med* 314:1219-1225, 1986.