

Ciclosporina en trasplante de médula ósea: intervención farmacéutica en la dosificación del inmunosupresor

FRUTOS LORENA MARIEL, Farmacéutica; QUEVEDO MARIA LUJAN, Farmacéutica; MELO ACEVEDO MARÍA JOSÉ, Farmacéutica; LEMONNIER GABRIELA, Farmacéutica

Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner (Fcio. Varela - BA)

RESUMEN

Paciente de 27 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda Philadelphia +, internado en nuestro hospital para recibir trasplante alogénico de médula ósea. Cumple el régimen condicionante con tratamiento de ciclosporina como inmunosupresor 300 mg/día endovenosa en infusión continua, y se trasplanta. Post trasplante, se deriva al paciente a la Unidad de Terapia Intensiva por presentar insuficiencia respiratoria y neutropenia severa. Continúa con dosis de ciclosporina ajustada según valores de ciclosporinemia, en infusión continua. Se observa una gran variabilidad en las dosis administradas, las cuales debían ser continuamente modificadas por no lograr mantener la concentración plasmática dentro del rango terapéutico especificado para este medicamento. El estado del paciente siguió complejizándose con sospecha de Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) siendo ésta una de las complicaciones más frecuentes en los trasplantes de médula ósea alogénicos. Se realizaron intervenciones farmacéuticas en relación a la frecuencia y el tiempo de infusión como así también, en establecer una metodología de trabajo respecto al horario de toma de muestra para el dosaje de ciclosporina. A partir de estas intervenciones, se obtuvieron valores de concentración plasmática dentro del rango terapéutico acorde a los requerimientos farmacocinéticos del medicamento. Al evidenciar los resultados, la metodología propuesta fue contemplada en los sucesivos pacientes que se internaron para este tipo de tratamiento.

PALABRAS CLAVES: ciclosporina - intervención farmacéutica - concentración plasmática - rango terapéutico.

ABSTRACT

A 27 years old patient diagnosed with acute lymphoid leukemia Philadelphia +, was hospitalized to receive a bone marrow allogeneic transplantation. The patient follows a conditioning regimen with cyclosporine as immunosuppressive treatment 300 mg/daily in continuous intravenous infusion, and was transplanted. In the post transplant phase the patient is derived to the ICU due to respiratory failure and severe neutropenia. The treatment continues, as a continuous infusion, with appropriate cyclosporine dose adjustment according to cyclosporinemia levels. Great variability in the doses administered was observed, which should be continuously modified in order to maintain plasma concentrations within the therapeutic range specified for this drug. The patient developed worsening skin and pulmonary function, renal and liver dysfunction, her condition was subsequently more complex with suspected graft versus host disease which is one of the most frequent complications in allogeneic bone marrow transplants. Pharmaceutical interventions in relation to the frequency and the infusion time were performed, as well to establish a working methodology on time sampling for cyclosporine dose. From these interventions, cyclosporine plasma levels within the therapeutic range according to the requirements of drug pharmacokinetics were obtained. After these findings, the proposed methodology was applied to inpatients for this kind of treatment.

KEYWORDS: cyclosporine - pharmaceutical intervention - plasma concentration - therapeutic range.

Realizado en el Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner.
Florencio Varela, Buenos Aires

Datos de correspondencia

Lorena Frutos
loretmf@yahoo.com.ar

NOTA

Trabajo presentado en el XIII Congreso de Farmacia Hospitalaria realizado en la provincia de San Juan del 3 al 5 octubre de 2013.

INTRODUCCIÓN

La ciclosporina es un fármaco inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina utilizado en enfermedades autoinmunes, así como también en profilaxis y tratamiento de rechazo de trasplantes. El tratamiento con ciclosporina en pacientes trasplantados se caracteriza por el estrecho margen que separa la inmunosupresión y la toxicidad. Considerando que el rango terapéutico es el intervalo de concentraciones de un determinado fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con mínima toxicidad, podemos hablar de la importancia de la correcta elección del tratamiento como así también su dosificación, frecuencia de administración y monitoreo (1). Los valores del dosaje plasmático de este tipo de drogas son de suma utilidad a la hora del diseño y/o ajuste de la posología de cada paciente con el fin de encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad del fármaco.

La enfermedad injerto contra huésped (EICH), en su forma aguda, es un síndrome caracterizado por alteraciones cutáneas, hepáticas y gastrointestinales y es una complicación frecuente en los trasplantes de médula ósea alogénicos. Su incidencia puede variar del 18 al 56% y depende fundamentalmente del régimen profiláctico previo al trasplante y de parámetros propios del paciente. Aproximadamente el 50% de los pacientes sometidos a este tipo de trasplante han desarrollado algún grado de EICH y es esta enfermedad la responsable de la muerte de entre el 12 y 20% de los receptores trasplantados (2) y (3).

PRESENTACIÓN DE LO OBSERVADO

Paciente de sexo femenino, de 27 años, ingresa a nuestro Hospital con un diagnóstico de leucemia linfocítica aguda Philadelphia +, candidata a recibir trasplante alogénico de médula ósea.

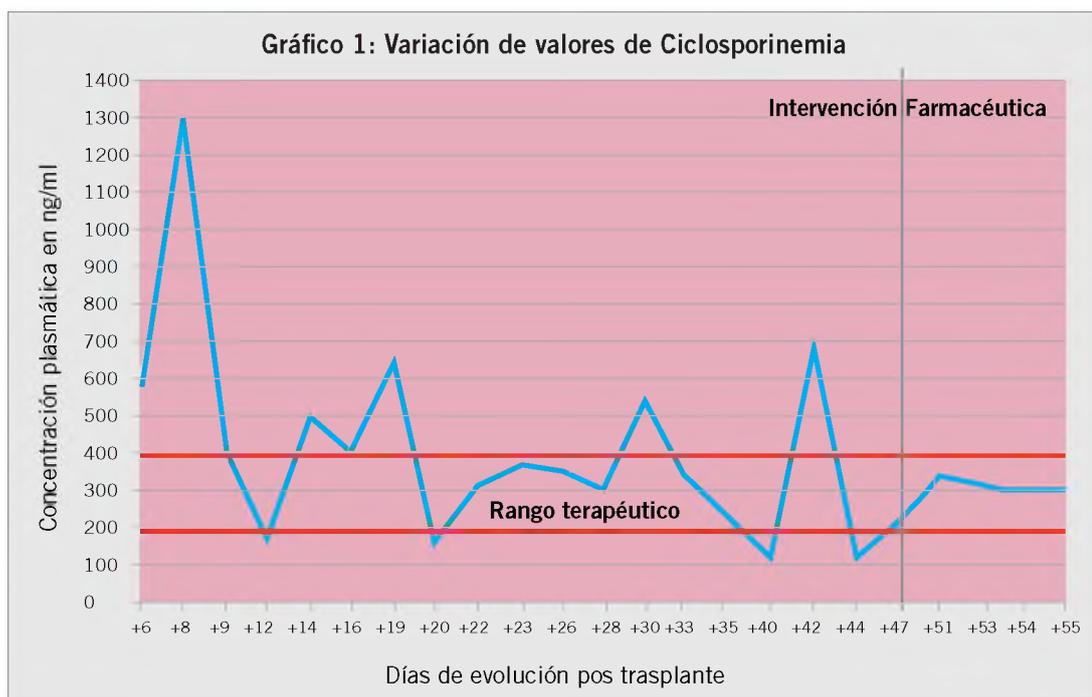
Tabla 1: Variación de las dosis de ciclosporina

Fecha	Día	Dosis (mg)	Ritmo de infusión
15/05/2013	0	200	En 20 hs. continua
23/05/2013	+8	150	En 20 hs. continua
29/05/2013	+14	120	En 20 hs. continua
04/06/2013	+19	100	En 20 hs. continua
15/06/2013	+30	80	En 20 hs. continua
25/06/2013	+40	100	En 20 hs. continua
28/06/2013	+43	120	En 20 hs. continua
01/07/2013	+47	60	Cada 12 hs. en 3 hs.

Cumple con el régimen condicionante correspondiente a la quimioterapia para este tipo de trasplante, que incluye busulfan y ciclofosfamida. El día -1 previo al trasplante se inicia tratamiento profiláctico con ciclosporina 300 mg/día endovenosa en infusión continua de 20 horas. El día 0 se realiza el trasplante alogénico de médula ósea con donante antígenos leucocitarios humanos (HLA) idéntico al donante. Post trasplante, se continúa con la misma dosis y frecuencia de administración del inmunosupresor. El día +5 la paciente es derivada a la unidad de terapia intensiva adultos por presentar insuficiencia respiratoria, con un cuadro de neutropenia severa. Su estado general se complejiza presentando al día +35: insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda no oligúrica, plaquetopenia, mucositis, neutropenia febril, gastroenteritis eritematosa, diarrea, alteración de las enzimas hepáticas con valores elevados de transaminasa y bilirrubina, y lesiones en la piel. Todo esto conduce al diagnóstico presuntivo de EICH aguda, a pesar de encontrarse la paciente con el tratamiento adecuado para la prevención de la misma. El tratamiento prescrito incluye antibióticos, drogas vasopresoras y requerimiento de diálisis.

Los farmacéuticos clínicos frente a esta situación, realizan el análisis de la dosificación del inmunosupresor y su monitoreo farmacocinético. Los resultados presentados en las tablas 1 y 2, evidencian una gran variabilidad en la dosificación de la ciclosporina basada en los datos correspondientes al dosaje plasmático del inmunosupresor. El principal inconveniente se establece en no lograr la concentración plasmática dentro del rango tera-

Gráfico 1: Variación de valores de Ciclosporinemia



péutico para este medicamento en la profilaxis y tratamiento de la EICH (200-400 ng/ml) (4) y (5). Por otra parte, quedó de manifiesto que no se contaba con un procedimiento estandarizado de la hora de toma de muestra, observándose incluso en algunos casos, que la misma se realizó durante la infusión

Al no existir una sistemática establecida de cómo y en qué momento tomar la muestra, se realizan al día +37 las siguientes intervenciones farmacéuticas: se propone cambiar la frecuencia y el tiempo de infusión para obtener valores de concentración plasmática representativos acorde a los requerimientos farmacocinéticos de ese medicamento. Como primera medida se sugiere al servicio de oncohematología cambiar la frecuencia de dosificación: de infusión continua a una intermitente cada 12 hs de 3 horas de duración, y definir la toma de muestra luego de cinco horas de iniciada una de las infusiones (4). Frente a su aceptación se trabajó con el servicio de terapia intensiva de adultos para hacer efectiva esta nueva prescripción y con el servicio de enfermería para establecer el horario de las infusiones y de la toma de muestra.

De esta manera establecimos que (4):

- La paciente recibiría 60 mg de ciclosporina endovenosa cada 12 horas, correspondiente a la dosificación de 1,5 mg/kg/día para un peso de 80 kg.
- Las dosis comenzarían a infundirse a las 2 hs. y a las 14 hs. Como la preparación de la ciclosporina es realizada en el servicio de Farmacia, las bolsas de infusión tendrían las horas establecidas claramente identificadas en su rótulo.
- La toma de muestra se realizaría a las 7 hs respetando las cinco horas luego del inicio de la infusión antes establecido.

A partir de la implementación de los cambios establecidos, en el día +47, podemos observar en el gráfico 1, que la concentración plasmática de la ciclosporina logró entrar en el rango terapéutico esperado y sostenerse allí durante las sucesivas mediciones. La paciente obitó al día +56 sin llegar a confirmar el diagnóstico de EICH.

DISCUSIÓN

En el caso descripto, la participación del farmacéutico en el establecimiento de la frecuencia y tiempo de administración como así también en el horario de toma de muestra contribuyó a que el dosaje de concentraciones plasmáticas de Ciclosporina se encontrara dentro del rango terapéutico.

A partir de esta experiencia, quedó de manifiesto la importancia de contar con protocolos estandarizados para la realización de cualquier dosaje de concentraciones plas-

Tabla 2: Variación de valores de ciclosporinemia

Rango de horarios de infusión	Día	Hora de toma de muestra	Valor de Ciclosporinemia ng/ml
115hs 20-5 a 11hs 21-5	+ 5	9:00hs del 21-5	561
14hs 22-5 a 10hs 23-5	+ 7	8:00hs del 23-5	1295
16hs 23-5 a 12hs 24-5	+ 8	8:49hs del 24-5	409
sin registro	+9 al +12	8:30hs del 27-5	168,2
22hs 28-5 a 18hs 29-5	+ 13	8:10hs del 29-5	497,2
sin registro	+ 14 al + 18	8:37hs del 31-5	397,3
00hs 3-6 a 20hs 3-6	+ 19	8:00hs del 3-6	645,2
sin registro	+ 20	8:15hs del 4-6	154,6
21hs 5-6 a 17hs 6-6	+ 21	8:40hs del 6-6	313,8
sin registro		7:52hs del 7-6	364,6
sin registro	+ 22 al + 28	8:30hs del 10-6	352,2
sin registro		8:16hs del 12-6	300,9
20hs 13-6 a 16hs 14-6	+ 29	7:44hs del 14-6	534,7
sin registro	+ 30 al +33	7:53hs del 17-6	340
21:20hs 18-6 a 20:25hs 19-6	+ 34	8:07hs del 19-6	228,1
sin registro		7:48hs del 24-6	105,2
sin registro	+ 35 al + 46	8:00hs del 26-6	680
sin registro		8:40hs del 28-6	113
Día + 47 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA 1 -7 -2013			
	+ 48	7:00hs del 2-7	210
Dosificación, frecuencia, tiempo de infusión y horario de toma de muestra propuesto	+ 51	7:20hs del 5-7	335,3
	+ 53	7:15hs del 7-7	310
	+ 54	7:20hs del 8-7	298
	+55	7:10hs del 9-7	300

máticas, de manera de poder tomar decisiones con valores representativos.

Por último, cabe destacar la importancia del trabajo multidisciplinario que permitió que esta modalidad de trabajo se estableciera para los siguientes pacientes que requirieran este tipo de tratamiento en nuestro Hospital.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gamundi Planas MC. Farmacocinética clínica. Farmacia Hospitalaria tomo I, Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospital. Barcelona. 2002. capítulo 2.12.
2. Beirana A.P, Alcalá Pérez D, Franco Castro A. Enfermedad injerto contra huésped. Rev Cent Dermatol Pascua 2000; Vol.9 Núm.2 May-Ago;74-80
3. Rodríguez García H, Velásquez González E, Magaña Ramírez M.C, Juárez Navarrete L. Enfermedad injerto contra huésped Dermatología Rev Mex 2006; 50:174-84.
4. Tatsuo Furukawa y col. Pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis of cyclosporine A (CsA) to find the best single time point for the monitoring and adjusting of CsA dose using twice-daily 3-h intravenous infusions in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol (2010) 92:144-151
5. Cárdenas I, Vega R, Herrera Cavero O, Liendo C, Valdivia L. Seguimiento de la terapia inmunosupresora con ciclosporina post trasplante de tipo alogénico. Instituto de Microbiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Unidad de Trasplante Renal - Servicio de Nefrología HNERM. Consultado en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ciencia/v02_n2/ciclosporina.htm