

Conceptos y precisiones sobre la biodisponibilidad oral de ciclosporina

Gilberto Castañeda-Hernández,* José Antonio Palma-Aguirre**

Biodisponibilidad de la ciclosporina por vía oral

La ciclosporina juega un papel fundamental en la terapia inmunosupresora de una gran variedad de trasplantes. Asimismo, se emplea como inmunosupresor en diversas patologías de origen inmunológico.¹ La ciclosporina es un medicamento que presenta una biodisponibilidad altamente variable al administrarla por vía oral. Esto se debe a que es prácticamente insoluble en agua. Por lo tanto, es necesario que se constituya una emulsión que permita la formación de micelas que puedan viajar por el medio acuoso constituido por los fluidos gastrointestinales para llegar a la pared intestinal y pasar a la sangre. De esta forma, la ciclosporina sólo puede absorberse en presencia de sales biliares que permitan la emulsificación (al igual que para muchos nutrientes de carácter lipídico) o bien gracias a formulaciones farmacéuticas que permitan la formación de micelas en ausencia de bilis.¹ Por otro lado, la ciclosporina sólo puede ser absorbida en duodeno. Por esta razón, la biodisponibilidad en adultos es mayor que la que se observa en pacientes pediátricos, ya que existen variaciones en la longitud duodenal entre estas dos poblaciones de pacientes.¹

Formulaciones orales de ciclosporina disponibles en México

En nuestro país existen dos tipos de formulaciones farmacéuticas de ciclosporina para administración oral: solución oleosa y microemulsión. La solución oleosa se caracteriza por una absorción impredecible. Se ha reportado que la biodisponibilidad varía entre el 20 y el 60%.¹ Esta absorción errática se debe a la formación de gotas de aceite al contacto con los fluidos gastrointestinales. Se requiere entonces de la emulsificación por sales biliares para lograr la absorción. De esta manera, la biodisponibilidad se ve afectada por la presencia de

alimentos, fármacos y situaciones clínicas que modifiquen el flujo de bilis y la motilidad gastrointestinal.¹ La formulación en microemulsión fue desarrollada para superar los problemas de la solución oleosa, ya que presenta propiedades autoemulsificantes. Para su fabricación se emplea la misma molécula activa de ciclosporina, pero dispersa en una matriz compuesta por propilenglicol (solvente hidrofílico), una mezcla de aceite de maíz, mono-, di- y triglicéridos (solvente lipofílico), aceite de castor hidrogenado polioxil-40 (surfactante) y tocoferol (antioxidante). Al entrar en contacto con un fluido acuoso, esta formulación forma micelas de menos de 100 nm de grosor, lo que permite su libre movimiento en los fluidos gastrointestinales, llegando a las paredes del duodeno y logrando la absorción de la ciclosporina en ausencia de bilis. De esta forma, la absorción del fármaco se logra independientemente de la cantidad de sales biliares presentes en el duodeno.

Biodisponibilidad comparativa de la ciclosporina oral en solución oleosa y en microemulsión: estudios realizados en México

Se comparó la biodisponibilidad oral de la ciclosporina después de su administración como solución oleosa y como microemulsión en voluntarios sanos mexicanos, mestizos, del sexo masculino. La proporción de la dosis absorbida, indicada por el área bajo la curva (ABC), fue similar con ambas formulaciones. Sin embargo, la concentración máxima obtenida con la microemulsión fue mayor en un 23% que la obtenida con la solución oleosa, indicando una mayor velocidad de absorción con la microemulsión.² Estos resultados indican que, de acuerdo a la normatividad vigente en México (NOM-177-SSAI.1998), las formulaciones solución oleosa y microemulsión de ciclosporina no son bioequivalentes.

* Sección de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

** Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Sección de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

En otro estudio realizado en México, se comparó la biodisponibilidad de la ciclosporina administrada como solución oleosa y como microemulsión en niños mexicanos, urémicos, con insuficiencia renal terminal que aguardaban trasplante renal. El estudio fue realizado en el estado estacionario y se observó que, con la microemulsión, el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) y la concentración máxima (C_{máx}) se incrementaron en 90 y 130% respectivamente, en relación con la solución oleosa.³ Estos resultados señalan que la diferencia en biodisponibilidad entre la solución oleosa y la microemulsión es más acentuada en niños que en adultos. Esto probablemente es debido a las diferencias en longitud duodenal. Dado que la longitud del duodeno es menor en niños, la adecuada formación de micelas es crítica para la absorción de la ciclosporina, lo que explica la mayor biodisponibilidad con la microemulsión.

Resultados clínicos con la ciclosporina oral en solución oleosa y en microemulsión

En un estudio multicéntrico doble ciego y aleatorizado realizado en 380 pacientes con trasplante cardíaco, 188 pacientes adultos recibieron ciclosporina como microemulsión y 192 como solución oleosa. Se observó que, a los 24 meses de tratamiento, la sobrevida era igual en los dos grupos, pero los episodios de rechazo severo fueron significativamente menos frecuentes con la microemulsión. Asimismo, la microemulsión permitió una reducción en el uso de corticoides con respecto a la solución oleosa. El riesgo de eventos adversos fue similar con ambas formulaciones.⁴ En otro estudio realizado en pacientes pediátricos con trasplante hepático, también se comparó el desempeño clínico de la ciclosporina administrada como microemulsión y como solución oleosa. En el grupo tratado con la microemulsión se observó una menor frecuencia de rechazo, mientras que el riesgo de eventos adversos fue similar con ambas formulaciones.⁵ Estos resultados señalan que, tanto en adultos como en niños, el mejor perfil de biodisponibilidad de la microemulsión se traduce en un mejor desempeño clínico, con respecto a la solución oleosa.

Monitoreo terapéutico de ciclosporina

Debido al estrecho índice terapéutico de la ciclosporina, se recomienda realizar un monitoreo terapéutico de concentraciones séricas, o preferentemente en sangre total, y ajustar la dosificación en función de los niveles observados. Tradicionalmente, se ha realizado el monitoreo midiendo únicamente la concentración valle. Sin embargo, debido a que frecuentemente se observa una falta de correlación entre los niveles valle y el desempeño clínico, sobre todo en pacientes pediátricos, se ha

recomendado realizar un monitoreo considerando el ABC.¹ El ABC puede estimarse con dos concentraciones, la concentración valle y la concentración medida 2 horas después de la toma de ciclosporina (C_{2h}).

Además, C_{2h} permite estimar la concentración máxima.¹ Con los valores de ABC y concentración máxima se puede tener una adecuada perspectiva de la exposición del paciente a la ciclosporina para poder realizar correlaciones con el desempeño clínico, tanto a nivel de eficacia como de seguridad.¹

Conclusiones

La microemulsión de ciclosporina es una formulación mejorada desde el punto de vista farmacocinético con respecto a la solución oleosa, resultando en un perfil de biodisponibilidad optimizado debido a una absorción más predecible. Esta diferencia es más evidente en pacientes pediátricos que en adultos y ha sido documentada con estudios tanto en México como en el extranjero. La optimización en el perfil de biodisponibilidad se traduce en un mejor desempeño clínico, de acuerdo a estudios realizados tanto en niños como en adultos.

La microemulsión y la solución oleosa no son bioequivalentes. Es decir que son formulaciones diferentes. Por lo tanto, se debe distinguir claramente entre estos dos tipos de formulaciones a nivel de cuadros básicos y otros formularios institucionales, así como a nivel de la prescripción y dispensación en el sistema privado de medicina y farmacia. Así, los genéricos de ciclosporina en solución oleosa sólo pueden compararse con la solución oleosa de referencia, y de ninguna manera pueden ser intercambiables con la microemulsión.

Debido a su mejor perfil de biodisponibilidad y a su mejor desempeño clínico, se recomienda que el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina por vía oral se haga utilizando la formulación en microemulsión.

Referencias

1. **Medeiros M, Castañeda-Hernández G, Muñoz R.** Uso de ciclosporina en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2001;58:60-77.
2. **González-Llaven J, Palma-Aguirre JA, García-Arreola R, Brizuela V, Nava-Rangel J, Morán-Lira S, Vela-Ojeda J, Castañeda-Hernández G, Flores-Murrieta FJ.** Comparative bioavailability evaluation of two cyclosporine oral formulations in healthy Mexican volunteers. *Arch Med Res* 1999;30:315-319.
3. **Medeiros M, Gómez AC, Pérez-Urizar J, Campos-Sepúlveda AE, Saldaña IM, Ramírez LE, Romero NB, Velásquez JL, Castañeda-Hernández G, Muñoz R.** Bioavailability of two formulations of cyclosporin A in uremic children before renal transplantation. *Pediatr Transplant* 1998;2:145-149.

4. **Eisen HJ, Hobbs RE, Davis SF, Carrier M, Mancini DM, Smith A, Valantine H, Mehra M, Vachery JL, Rayburn BK, Canver CC, Laufer G, Constanzo MR, Copeland J, Dureau G, Frazier OH, Dorent R, Hauptman PJ, Kells C, Masters R, Michaud JL, Paradis I, Renlund DG, Vanhaecke J, Melein B, Mueller EA.** Safety, tolerability, and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind, comparison with the oil-based formulation of cyclosporine- results at 24 months after transplantation. *Transplantation* 2001;71:70-78.
5. **Alvarez F, Alkinson PR, Grant DR, Guilbault N, Jones AB, Kim PSW, Kneteman NM, Laurin L, Martin SR, Murphy GF, Paradis K, Shapiro J, Smith LJ, Superina R.** A one-year pediatric randomized double-blind comparison of neoral *versus* Sandimmune in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:87-92.

