



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**ANÁLISIS DEL BENEFICIO CLÍNICO Y
COSTE ECONÓMICO DE LA
INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE
TACROLIMUS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS**

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

Autora: Rosa María Puerta Martínez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutores: Amelia Ramón López / Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Mecanismo de acción	5
Indicaciones	5
Propiedades farmacocinéticas	6
Posología y administración	7
Advertencias y precauciones	7
Importancia de la monitorización de tacrolimus	8
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	10
MATERIALES Y MÉTODOS	11
Diseño.....	11
Fuente de obtención de datos.....	11
Tratamiento de la información.....	11
Selección final de los artículos.....	11
Extracción de los datos	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

El inicio de la práctica de trasplante de órganos tuvo lugar en la década de 1950 y desde entonces se ha avanzado en técnica y en seguridad. Para que este proceso sea viable y no se produzcan ciertas complicaciones que antes se presentaban en un porcentaje muy alto, como el rechazo del órgano trasplantado, existe una terapia inmunosupresora postrasplante que, por lo general, consta de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un antimetabolito como el micofenolato de mofetilo y, en ocasiones, un corticosteroide.

Tacrolimus se encuentra actualmente en auge en este tipo de tratamientos, pero se caracteriza por presentar un margen terapéutico estrecho, una gran variabilidad intra e interindividual y unos efectos adversos que pueden llegar a ser fatales, como nefrotoxicidad o rechazo agudo del órgano trasplantado. De esta manera, cumpliría los criterios de monitorización de sus concentraciones plasmáticas en aquellos pacientes en lo que su tratamiento farmacoterapéutico incluya este fármaco y cobraría importancia su individualización posológica.

Para la medición de las concentraciones plasmáticas se utilizan técnicas como inmunoensayos o la cromatografía líquida - espectrometría de masas (LC-MS/MS). En cuanto a la individualización posológica, sabemos que existen ciertos alelos presentes en CYP3A4 y CYP3A5, citocromos participantes del metabolismo de tacrolimus, responsables de variaciones en las concentraciones sanguíneas del fármaco de un individuo a otro. Por eso, es importante el genotipado de aquellos pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con tacrolimus, incluso antes de que se lleve a cabo el trasplante, con la finalidad de disminuir esta variabilidad inter e intraindividual, ajustando la dosis a las características de cada individuo.

Con esta individualización posológica, lograríamos las concentraciones objetivo del fármaco en un periodo más corto de tiempo, evitando errores de dosificación y, por tanto, efectos del fármaco no deseados. Esto llevaría a un menor estrés del paciente, con menos visitas a su médico o centro sanitario, reducción de tratamientos concomitantes y, consecuentemente, disminución de costes económicos.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos se ha convertido en una práctica de lo más rutinaria en la actualidad, permitiendo que personas en situación de fallo orgánico, con pronósticos desfavorables tuvieran una nueva oportunidad, aumentando su calidad de vida y su funcionalidad. Esto se ha podido llevar a cabo gracias al avance en diversos procesos como es la específica selección de receptores, las técnicas quirúrgicas, anestésicas y postoperatorias, así como el desarrollo de nuevos fármacos que evitan el rechazo del órgano o injerto y disminuyen la probabilidad de adquirir infecciones. Entre estos fármacos encontramos fármacos antibacterianos, antivíricos, antimicóticos e inmunosupresores. El objetivo principal de esta intervención sería alcanzar la tolerabilidad del órgano o tejido trasplantado, evitando, en la medida de lo posible, la alteración de la inmunidad del paciente receptor. (1)

Los fármacos inmunosupresores adquieren cierta importancia ya que impiden que el sistema inmune de la persona receptora del órgano desencadene una respuesta cuyo fin es eliminar elementos que reconoce como extraños al propio organismo. Esta reacción se debe a la presencia de ciertas proteínas fisiológicas del sistema del antígeno leucocitario (HLA, acrónimo inglés de Human Leukocyte Antigen) con carácter polimórfico, es decir, que su secuencia de aminoácidos varía según el individuo. Por lo que, al recibir un órgano o tejido con moléculas HLA diferentes a las propias, provocaría el enfrentamiento del sistema inmune contra estas. Si el receptor del órgano produce anticuerpos que atacan al injerto, se originaría un deterioro de la función del órgano, obligando a retirarlo.

El linfocito T es el responsable del inicio de la respuesta inmune en nuestro organismo, produciendo el rechazo del injerto. Es por ello por lo que los fármacos inmunosupresores actúan sobre la activación de estas células, así como en la síntesis de citocinas, en la expansión clonal o en ambas. Sin embargo, estos fármacos poseen un margen terapéutico estrecho, además de una variabilidad intra e interindividual farmacocinéticas y farmacodinámicas, por lo que requieren monitorización de sus concentraciones plasmáticas (2).

En la práctica actual, el tratamiento inmunosupresor de primera línea consta de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) y un antimetabolito (micofenolato de mofetilo, azatioprina), pudiendo añadir o no corticosteroides (3). Nos centraremos en el tacrolimus (FK-506), introducido en 1989 por T. Starzl, quien demostró inicialmente su eficacia inmunosupresora en situaciones de trasplante hepático, intestinal y multivisceral (4). Este inmunosupresor se encuentra actualmente en auge y la monitorización de sus concentraciones plasmáticas sería relevante debido a que presenta una variabilidad significativa entre las concentraciones de fármaco en sangre. Estas modificaciones en las concentraciones plasmáticas podrían dar lugar a tiempos de subexposición y sobreexposición al mismo, que resultarían en una reacción de sistema inmune, mencionado anteriormente, con el consecuente rechazo del órgano incentivado por las lesiones orgánicas producidas, o en la toxicidad del tacrolimus asociada a efectos adversos y daños orgánicos.

Mecanismo de acción

El tacrolimus es un fármaco de la familia de los antibióticos macrólidos utilizado como alternativa a la ciclosporina. Presenta actividad inmunosupresora debido a su capacidad de inhibir la calcineurina, indicado en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes trasplantados hepáticos, renales o cardíacos. Actúa interaccionando con la proteína citosólica macrofilina 12 (FKBP12), formando el complejo tacrolimus-FKBP12, el cual se une específica y competitivamente a la calcineurina, inhibiendo su función. En condiciones normales, la calcineurina está implicada en las señales de transducción en los linfocitos T, en la activación de estos y en la transcripción de algunas citoquinas (IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α , interferón γ o GM-CSF). Consecuentemente a su inhibición por el tacrolimus, se interrumpe la formación y activación de estos linfocitos T citotóxicos, responsables de la inmunidad celular y de provocar la muerte de células exógenas, por lo tanto, también responsables del rechazo a trasplantes, implantes o injertos.

Indicaciones

Este fármaco está indicado como profilaxis del rechazo en pacientes trasplantados de órganos como hígado, riñón o corazón. Además de los órganos

anteriores, también se utiliza en trasplantes de, pulmón, páncreas e intestino en caso de rechazo agudo resistente a otros tratamientos inmunosupresores.

Propiedades farmacocinéticas

- Absorción: El tacrolimus se absorbe a nivel de todo tracto gastrointestinal cuando es administrado por vía oral, alcanzando concentraciones máximas en sangre en 1-3 horas, con una biodisponibilidad del 25-40%. Tras la administración de una dosis de 0,30 mg/kg/día en pacientes trasplantados de hígado se alcanzan concentraciones en estado estacionario en 3 días. Se ha descubierto una relación entre los niveles mínimos en sangre en estado estacionario y el AUC, de esta manera, la monitorización de los niveles valle de fármaco en sangre nos estimará con gran aproximación la exposición sistémica.

- Distribución y eliminación: Tras una perfusión intravenosa de tacrolimus, su eliminación se considera bifásica. En circulación sistémica se une a eritrocitos, mientras que, en plasma, se une a proteínas plasmáticas en un 98,8%, sobre todo a albúmina sérica y a glicoproteína ácida α -1. En cuanto a la distribución, el tacrolimus se distribuye por todo el organismo con un Vd de 1300 L y una media de aclaramiento de 2,25 L/h en individuos sanos, 4,1 L/h en trasplantados hepáticos, 6,7 L/h en trasplantados renales y 3,9 L/h en trasplantados cardiacos. Sin embargo, en pacientes con elevada fracción libre de tacrolimus debido, por ejemplo, a valores bajos de hematocritos y proteínas, se observan tasas elevadas de aclaramiento y menor vida media. La vida media del fármaco se caracteriza por ser lenta, con valores de 43 h en individuos sanos, 11,7 h en pacientes trasplantados hepáticos y 15,6 h en pacientes trasplantados renales.

- Metabolismo y excreción: El fármaco tiene un metabolismo extenso principalmente a nivel hepático, mediante el citocromo P450-3A4, lo que puede desencadenar múltiples interacciones, aunque también lo hace a través de la pared intestinal. Sin embargo, únicamente se ha identificado un metabolito activo cuya concentración plasmática es ínfima, de esta manera, al ser el resto de los metabolitos inactivos, no influyen en la farmacología del tacrolimus. Sin embargo, en caso de colestasis o

disfunción hepática, podrían acumularse. Un 99% del fármaco se elimina ya metabolizado y la mayor parte se excreta en heces a través de la bilis (92%), aunque una porción lo hace en orina (2%).

Posología y administración

Como se ha mencionado anteriormente, la dosis de tacrolimus debe establecerse de forma personalizada, en función de los efectos clínicos y la tolerabilidad obtenidos en cada paciente, aunque también intervendrán otros factores como la asociación de otros inmunosupresores, el estado inmunológico del paciente receptor o el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica. Se controlarán las concentraciones plasmáticas de fármaco midiendo la concentración valle en sangre, definida como la concentración plasmática de tacrolimus justo antes de la dosis, mediante diferentes inmunoensayos, sobre todo en la dosis de inicio, de cara a la siguiente administración. Esta concentración valle en dosis de inicio debe situarse en un margen de 5-20 ng/ml en pacientes trasplantados hepáticos y entre 10-20 ng/ml en pacientes trasplantados renales y cardíacos, sin embargo, en dosis de mantenimiento, esta concentración puede situarse entre 5-15 ng/ml. Las determinaciones en los primeros 14 días postrasplante deberían llevarse a cabo dos veces a la semana y ser medidas siempre tras ajuste de dosis, cuando haya cambios en tratamiento inmunosupresor o se añadan o supriman otros fármacos que puedan producir cambios en las concentraciones sanguíneas de tacrolimus.

Advertencias y precauciones

Existen ciertos parámetros que se deben controlar de manera rutinaria sobre todo durante las dos semanas posteriores al trasplante, como la presión sanguínea, niveles de glucosa y electrolitos, funcionalidad hepática y renal, electrocardiograma, parámetros hematológicos y de coagulación, determinación de proteínas plasmáticas y estado neurológico y visual.

También es importante que se monitoricen las concentraciones de tacrolimus en sangre cuando se administre juntamente con otros fármacos o sustancias que sean inhibidores o inductores del CYP3A4, ya que, al

metabolizarse el fármaco a través de este citocromo, sus concentraciones plasmáticas podrían observarse alteradas. (5)

En pacientes tratados con tacrolimus hay que tener especial cuidado en cuanto a la aparición de algunos problemas como nefrotoxicidad, diabetes mellitus o neurotoxicidad. Por otro lado, muestra un riesgo cardiovascular con perfil favorable, así como en otros síntomas como hirsutismo o hiperplasia gingival, lo que ha provocado que aumente su uso en muchas unidades de trasplantes. También se ha observado que estos efectos secundarios (HTA, DM, hipercolesterolemia, osteopenia, cataratas, obesidad, etc.) aumentan su frecuencia o se ven agravados cuando se asocia el tratamiento de tacrolimus con corticosteroides, aumentando la morbilidad y la mortalidad (6). Por este motivo, se debería conducir la terapia inmunosupresora dependiendo de las características de las subpoblaciones de pacientes, teniendo en cuenta otras patologías o factores de riesgo.

Importancia de la monitorización de tacrolimus

Con esto se demuestra que el tratamiento inmunosupresor no se encuentra libre de efectos adversos, por lo que su monitorización directa a través de la medición de las concentraciones de fármaco en sangre o, de manera indirecta, mediante su actividad farmacológica, es fundamental para mantener el equilibrio entre su acción inmunosupresora y sus posibles reacciones adversas. Esta monitorización de la concentración plasmática de tacrolimus en un periodo de tiempo prolongado, se encuentra determinada por la relación entre la adherencia al tratamiento inmunosupresor y la pérdida del injerto, por lo que debe conducirse a minimizar la variabilidad interindividual y a aumentar dicha adherencia, con el fin de ganar supervivencia del injerto a largo plazo. (7)

Además, se enfatiza la necesidad de que los métodos de monitorización sean altamente estandarizados, específicos, sensibles y robustos para obtener un resultado de monitorización del fármaco inmunosupresor preciso, incluso en rangos de concentraciones sanguíneas disminuidas (2-4 ng/ml). También se podrán identificar pacientes no adherentes o con perfiles farmacocinéticos específicos (8). Normalmente, los métodos analíticos que se suelen utilizar para

medir tacrolimus en sangre son: la combinación de cromatografía líquida con detección espectrométrica de masas, inmunoensayo de afinidad mediado por cromógeno e inmunoensayo de quimioluminiscencia (9). Siempre se debe medir la concentración de tacrolimus en sangre total, ya que los eritrocitos expresan de manera abundante el receptor de tacrolimus, por lo que la concentración del fármaco en este tipo de muestra puede llegar a ser incluso 15 veces mayor que en plasma (10).

Otro punto que tratar, son las técnicas innovadoras de medición de concentración plasmática necesarias, ya que actualmente se realizan en instalaciones especializadas, lo que supone un proceso laborioso y complejo tanto para el paciente como para el personal que las lleva a cabo. Si esta monitorización se realizara de manera más próxima al paciente, se obtendrían resultados en un periodo corto de tiempo, beneficiarían el seguimiento y positivizarían las consecuencias clínicas. Por esto, se han desarrollado tecnologías para determinación de perfiles genómicos, proteómicos y metabólicos, con el objetivo de ajustar la dosis minuciosamente a cada paciente y conocer el motivo por el cual la respuesta al fármaco es diferente entre los pacientes, pudiendo determinar qué medicamento o combinación de medicamentos se ajusta más a cada paciente (2). Para que esto se pueda llevar a cabo, es importante la identificación de biomarcadores farmacocinéticos invariables, con el objetivo de poder reproducir la respuesta más probable de un paciente al fármaco, posibilitando la individualización de la posología. Existen algunos candidatos a biomarcadores farmacocinéticos invariables como los polimorfismos de un solo nucleótido en el alelo de disminución de función (DOF) CYP3A4*22 o en el alelo CYP3A5*3, los cuales influyen en las concentraciones de fármaco (11). Aquí aparece el concepto de farmacogenética, la cual puede ser de ayuda a la hora de saber cuál es la dosis ideal para cada paciente incluso antes de empezar el tratamiento farmacológico. Esta ciencia genómica tiene la capacidad de identificar pacientes de riesgo a la hora de elegir una posología de un tratamiento con fármacos de estrecho margen terapéutico, convirtiéndose en una herramienta complementaria a la monitorización de fármacos (12).

Si no se lleva a cabo la monitorización del fármaco, se llega a una situación en la que el paciente debe recibir asistencia y seguimiento terapéutico con más frecuencia e intensidad, llevando a más visitas asistenciales, incremento de pruebas analíticas, posibles hospitalizaciones, etc. lo que supone una mayor utilización de recursos sanitarios y económicos (13).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal de este trabajo es analizar, mediante una búsqueda sistemática en la literatura científica, la evidencia de la presencia de beneficios sanitarios y económicos en la monitorización de fármacos inmunosupresores, concretamente de tacrolimus, en pacientes receptores de órganos trasplantados, específicamente de riñón e hígado.



MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática. El presente trabajo final de grado ha sido autorizado por la oficina evaluadora de proyectos con código de autorización: TFG.GFA.ARL.RMPM.210427 (Anexo I).

Fuente de obtención de datos

La información obtenida se extrajo del acceso y consulta de artículos publicados en fuentes bibliográficas, vía internet, de carácter sanitario. En concreto MEDLINE, a través del buscador PubMed, como principal base de datos de bibliografía biomédica. También se usaron otras webs como BotPlus, UpToDate, etc.

Tratamiento de la información

Para la búsqueda de los descriptores en las bases de datos se utilizó DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud), obteniendo como descriptores “Tacrolimus” (D016559), “Drug Monitoring” (D016903) y “Pharmacokinetics” (D010599). También se emplearon otros términos no MeSH en el abstract y título para ampliar la búsqueda. Por último, se realizó la búsqueda en MeSH (Medical Subject Headings), derivando en Pubmed, quedando como ecuación final: (“tacrolimus” [Title/Abstract]) AND (“drug monitoring” [MeSH Terms] OR “drug monitoring” [Title/Abstract] OR “pharmacokinetics” [Title/Abstract] AND (“cost-effectiveness”[Title/Abstract] OR “cost”[Title/Abstract] OR “benefit”[Title/Abstract] OR “economic”[Title/Abstract])). Los resultados se filtraron en los últimos 10 años y en disponibilidad del texto completo. La búsqueda se realizó en febrero de 2021 y se completó con el análisis de la información encontrada.

Selección final de los artículos

Se seleccionaron, con la finalidad de análisis, aquellos artículos en inglés, que se adecuaban a los criterios de la búsqueda (beneficios de la individualización posológica de tacrolimus), de los cuales se podía obtener el texto completo y se habían realizado en los últimos 10 años. Se excluyeron aquellos que presentaban otras indicaciones de tacrolimus que no fueran trasplantes o que no se centraban la individualización posológica del fármaco, así como aquellos realizados en animales.

Extracción de los datos

Los estudios se asociaron según las variables seleccionadas, con el objetivo de simplificar la percepción de los resultados, teniendo en cuenta información como: primer autor, año de publicación, tipo y objetivos del estudio, población que participó en el estudio, patología de los integrantes y los criterios de inclusión y exclusión.



RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda y la ecuación, descritos anteriormente, se obtuvieron 92 referencias en MEDLINE. Además, se encontró otra referencia a través de búsqueda manual. Tras filtrar artículos de los últimos 10 años y que estuvieran desarrollados en inglés, quedaron 55 registros. De estos, se aprobaron 22 artículos para su análisis y revisión, tras utilizar los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, se descartaron otros 9 estudios por no disponer del texto completo, obteniendo un total de 13 artículos.

En los artículos analizados se llegaba a la conclusión de que la monitorización de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, teniendo en cuenta la farmacogenética o las nuevas técnicas, llevaban a un mejor rendimiento de la farmacoterapia, consiguiendo mejores resultados clínicos además de menos efectos adversos. Esto significaría un ahorro económico y de servicios sanitarios (14).



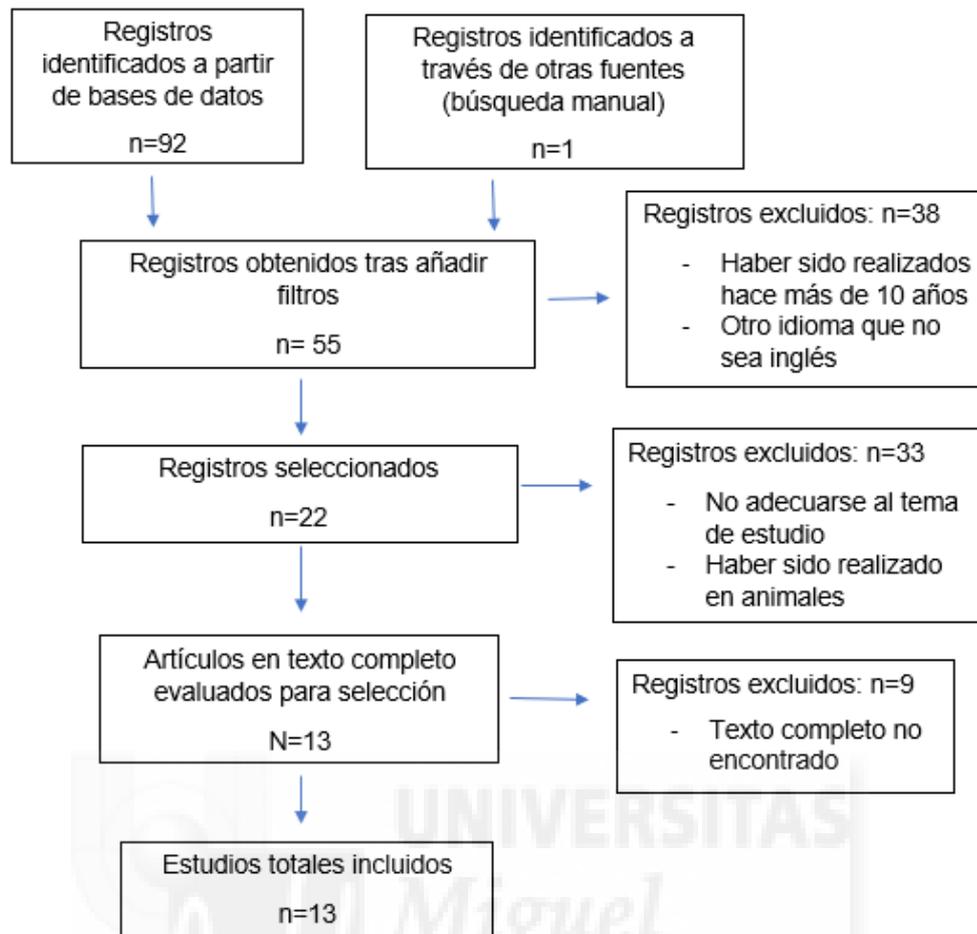


Figura 1. Identificación y selección de estudios.

Tabla 1. Características de los 12 estudios evaluados sobre individualización de la terapia con tacrolimus							
Autor, año	Diseño	País	Población	Tiempo de seguimiento	Patología	C. Inclusión	Resultados obtenidos
Taddo et al. (2020)	Revisión	Inglaterra	No indicado	No indicado	Trasplante de órganos	Análisis de la monitorización de fármacos inmunosupresores	La "dosificación de precisión" mejorará la eficacia y disminuirá los efectos adversos.
Pallo et al. (2020)	Estudio retrospectivo	Italia	Gi: n=75 H/M: 50/25	2 años	Trasplante de órganos	Monitorización de tacrolimus	Beneficio de la genotipificación en pacientes tratados con tacrolimus
Brunet et al. (2019)	Revisión	EE. UU.	No indicado	No indicado	Trasplante de órganos	Individualización posológica de tacrolimus	La monitorización de tacrolimus tiene un impacto significativo en el manejo del paciente.
Vannaprasah et al. (2018)	Ensayo controlado aleatorio	Tailandia	No indicado	No indicado	Trasplante renal	Coste de hospitalización según genotipo en pacientes trasplantados	Reducción de costes de hospitalización tras genotipado
Min et al. (2018)	Ensayo controlado aleatorio	Dinamarca	Gi: n=53 H/M: 24/29 Edad media=2.1 años	30 días	Trasplante de órganos	Individualización posológica de tacrolimus guiada por genotipificación	La dosificación guiada por el genotipo CYP3A5 logró antes las concentraciones terapéuticas de tacrolimus.
Bunniran et al. (2018)	Análisis transversal y retrospectivo	EE. UU.	Gi: n=1.024 Edad media: 60 años H>M	14 meses	Trasplante renal	Costo de la atención médica con tacrolimus	Coste-beneficio según forma de administración de tacrolimus
Andrews et al. (2017)	Revisión	Países Bajos	No indicado	No indicado	Trasplante renal	Farmacocinética de la monitorización de tacrolimus	Características, técnicas, genotipado, beneficios de la monitorización de tacrolimus.
Wollard et al. (2017)	Artículo de revista	Alemania	Gi: n=59	Tiempo de hospitalización	Trasplante renal	Individualización farmacológica de tacrolimus según farmacogenética	Variables genotípicas que son relevantes en terapia inmunosupresora.
Muduma et al. (2014)	Estudio comparativo	Inglaterra	Gi: n=297	5 años	Trasplante renal	Costes de variabilidad interindividual de concentraciones de tacrolimus	Costos medicamentosos de la terapia con tacrolimus
Elamin et al. (2014)	Artículo de revista	Sudán	Gi: n=30 H/M: 19/11 Edad media: 38 años	1 año	Trasplante renal	Coste-beneficio de terapia con tacrolimus	Administración de ketoconazol y tacrolimus suponen beneficios económicos y clínicos.
Eliens et al. (2014)	Revisión	Inglaterra	No indicado	No indicado	Trasplante renal	Individualización terapéutica en inhibidores de la calcineurina	Beneficio de las pruebas farmacogenéticas anteriores al tratamiento inmunosupresor
Eliens et al. (2013)	Artículo de revista	Belgica	Gi: n=96 H/M: 82/34 Edad media: 50.5 años	2 semanas (15 días)	Trasplante renal	Individualización posológica de tacrolimus guiada por genotipificación	La dosificación guiada por el genotipo beneficia el logro de concentraciones objetivo
Zahn et al. (2011)	Ensayo clínico	EE. UU.	Gi: n=100 H/M: 68/34 Edad media: 51 años	No indicado	Trasplante hepático	Inmunomonitorización	Aplicabilidad de la monitorización de los inhibidores de la calcineurina.

DISCUSIÓN

La monitorización de fármacos tiene como finalidad individualizar su posología, teniendo en cuenta tanto las características del paciente (demográficas, farmacogenética, etc.) como las concentraciones plasmáticas del fármaco y/o biomarcadores en sangre. La rutina de monitorización de fármacos evidencia una gran variabilidad interindividual en la farmacocinética del tacrolimus y en la posología adecuada para llegar a las concentraciones plasmáticas deseadas (10,15). Sin embargo, esta práctica solo se realiza con un número limitado de fármacos, debido a factores como, la carencia de una clara relación entre los niveles en sangre y el efecto del fármaco o un margen terapéutico impreciso, además de su costo, el cual no pasa desapercibido. Se ha evidenciado, mediante diversos estudios, la existencia de una relación directa entre las concentraciones plasmáticas elevadas de inmunosupresores y su toxicidad, sobre todo renal, así como que su monitorización disminuye la incidencia del rechazo del órgano durante el primer año postrasplante (2). Sin monitorización del fármaco, la variabilidad farmacocinética interindividual daría lugar a situaciones de exposiciones extremas de fármaco, en este caso de tacrolimus, dando lugar a situaciones de toxicidad o de rechazo por subexposición. Es por esto que se recomienda la medición rutinaria de las concentraciones plasmáticas en sangre total de fármaco, junto con un anticoagulante como EDTA, con el objetivo de conseguir una dosis individualizada (8,16). Esto se logra con el avance en materia de métodos de medición y análisis de los niveles sanguíneos de fármacos, lo que promueve una individualización precisa de fármacos inmunosupresores, ganando eficacia clínica.

Existe un claro beneficio clínico en la monitorización de tacrolimus, ya que sabemos que presenta una relación directa entre su C_0 y su toxicidad, sobre todo a nivel renal. Este hecho se observó tras un estudio que combinó datos de cuatro ensayos realizados en pacientes con trasplante de hígado o riñón, donde se estableció como toxicidad la disfunción renal y cualquier evento que provocara la reducción de la dosis de tacrolimus. Se evidenció que la tasa de toxicidad era directamente proporcional a la concentración plasmática de tacrolimus ya que esta incidencia de reacciones adversas era mayor en aquellos pacientes que

tomaban dosis más altas del fármaco. Por otro lado, también se demostró que los efectos secundarios a tacrolimus aparecían en un 76% en pacientes con concentraciones plasmáticas superiores a 30 ng/ml, en un 41% en pacientes con concentraciones en el intervalo 20-30 ng/ml y en un 26% en pacientes con concentraciones inferiores al 10 ng/ml (17). En cuanto a la función hepática, se suele estabilizar durante la semana 3 postrasplante, por lo que la monitorización tras este periodo podría reducirse en frecuencia, siempre que la condición del paciente y la estabilidad de las C_0 lo permitan (8). También se ha asociado una mayor probabilidad de padecer diabetes tras la exposición a concentraciones sanguíneas superiores a 15 ng/ml durante la primera semana postrasplante (18).

Hace dos décadas, estaban establecidas concentraciones objetivo de tacrolimus tras trasplante renal que se situaban en valores tan elevados como 20 ng/ml. Sin embargo, esto ha cambiado, situándose actualmente dichas concentraciones de fármaco en sangre entre 4-10 ng/ml. Además, existen pocos estudios donde se comparen los diferentes rangos de concentración de tacrolimus, así como poca promoción del uso de una ventana terapéutica específica (16). Es por esto por lo que aún prevalece el debate sobre cuál es la concentración diana óptima de este fármaco, a pesar de que existen ensayos que asocian la C_0 baja de tacrolimus en sangre con un aumento del rechazo agudo en trasplante renal. Los autores de este estudio propusieron un rango de C_0 en sangre total de 5-15 ng/ml en los primeros 42 días postrasplante, caracterizándose por aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad. En 1999 se observó que el AUC media de tacrolimus inmediatamente después del trasplante se encontraba disminuida de manera relevante en aquellos pacientes que experimentaron rechazo, por lo que se propuso una C_0 de tacrolimus de 10 ng/ml en los días 2-3 postrasplante. Además, aquellos pacientes con una C_0 de tacrolimus inferior a 9,3 ng/ml a los 5 días tras el trasplante, tuvieron una vida del injerto menor a la de los pacientes con una C_0 superior. Así mismo, en pacientes con una C_0 de tacrolimus entre 0-10 ng/ml se observó un 55% de rechazo, mientras que no hubo rechazo en pacientes que habían obtenido concentraciones entre 10 y 15 ng/ml tras el primer mes desde el trasplante renal, por lo que se sugirió este rango como concentración objetivo de tacrolimus (16). Sin embargo, otro estudio determinó para pacientes trasplantados renales con

bajo riesgo inmunológico C_0 inicial de tacrolimus de 4-12 ng/ml prescrito junto a terapia de inducción con bloqueantes de IL-2R, micofenolato y glucocorticoides; C_0 de 4-7 ng/ml en los dos meses posteriores al trasplante y 2-4 ng/ml en los meses siguientes. El mismo estudio también aconsejaba para pacientes trasplantados hepáticos en terapia con tacrolimus junto a micofenolato o everolimus y glucocorticoides, una C_0 de tacrolimus de 6-10 ng/ml durante el primer mes postrasplante y 5-8 ng/ml después. El tacrolimus administrado como monoterapia o asociado a tratamiento de inducción en estos pacientes, puede necesitar C_0 más elevadas, entre 10-15 ng/ml tras los 3 primeros meses postrasplante y entre 5-10 ng/ml posteriormente (8).

Una tasa de rechazo elevada, en la década de los 90 podía deberse a la poca experiencia del fármaco y al uso de este junto con azatioprina en lugar de micofenolato de mofetilo. El uso de este último fármaco y de anticuerpos monoclonales combinados con tacrolimus disminuyó de manera radical la tasa de rechazos agudos a menos de un 20%.

Otro beneficio que se busca con la medición de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, es analizar y minimizar la variabilidad intraindividual de cada paciente, es decir, las posibles fluctuaciones en las concentraciones sanguíneas de fármaco dentro del mismo individuo durante un periodo de tiempo, lo que se también se conoce como variabilidad intrapaciente (IPV). Una IPV elevada puede suponer un factor de riesgo para no obtener concentraciones plasmáticas objetivo de fármaco. Esto podría derivar en una nefropatía crónica del aloinjerto, así como a una mayor probabilidad de rechazo agudo. Durante el periodo postoperatorio temprano y medio de receptores hepáticos, la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus se relacionó con el efecto clínico y con la aparición de toxicidad (15). Esto quiere decir que una intervención temprana que reduzca esta variabilidad podría evitar la aparición de complicaciones y mejoraría los resultados, ya que mantendría las concentraciones de tacrolimus en sangre total dentro del rango terapéutico. Calcular el IPV es sencillo, puede realizarse mediante 3 mediciones consecutivas de C_0 de tacrolimus en un periodo de tiempo determinado, lo que ayudaría a identificar a pacientes de alto riesgo durante las visitas rutinarias a su médico, intentando identificar la causa de una IPV elevada y ponerle solución.

También debe haber una educación al paciente sobre los alimentos o medicamentos de venta libre que pueden afectar a la farmacocinética del fármaco (8).

En 2007 se lanzó al mercado una nueva forma de liberación prolongada de tacrolimus, en cuyo informe de autorización de comercialización se demostraba que la variabilidad intraindividual disminuía en aquellos pacientes que pasaban de la forma de liberación inmediata dos veces al día a esta de liberación prolongada una sola vez al día. Esta información se confirmó en un estudio retrospectivo, el cual demostraba que, aquellos pacientes que habían cambiado de la forma de liberación inmediata a la de liberación prolongada, habían reducido su coeficiente de variabilidad intraindividual de un 17,4% a un 3,1%, lo que, a su vez, reducía los riesgos asociados a este parámetro (Figura 2.) (19).

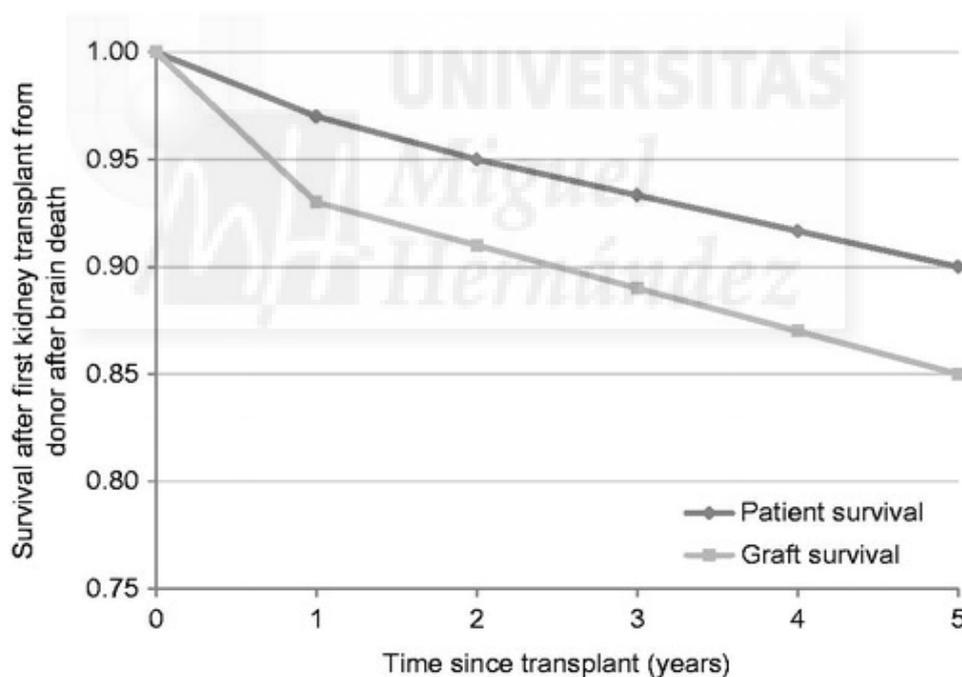


Figura 2. Supervivencia del injerto y del paciente del Informe de Actividades de Donación y Trasplante de Órganos 2011-2012 del Servicio Nacional de Salud de Sangre y Trasplantes de Reino Unido (los datos de los años 3 y 4 se interpolaron linealmente utilizando valores de los años 2 y 5).

En relación con la monitorización de tacrolimus según su AUC, podría considerarse como el marcador que más se asocia a los efectos clínicos de tacrolimus, pero existen una serie de limitaciones logísticas y financieras que lo

apartan de ser un marcador de primera línea. Además, supone una carga para el paciente y no existen estudios que muestren los beneficios potenciales en cuanto a resultados clínicos de la monitorización del AUC frente a la de C_0 . Sin embargo, se sugiere evaluar la relación AUC/ C_0 al menos en el primer mes postrasplante y a los tres meses (8). Schotlen *et al.* llevaron a cabo un estudio del AUC en receptores de trasplante renal, donde se establecieron objetivos de este marcador de 210 ng/h/ml en las semanas 2-6 postrasplante ($C_0=12,5$ ng/ml) y un AUC de 125 ng/h/ml en las semanas 6-52 ($C_0=7,5$ ng/ml) postrasplante, estableciendo un AUC objetivo de 150-200 ng/h/ml (16).

En cuanto al coste económico de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus incluiría la hospitalización, el tratamiento, las posibles complicaciones, la maquinaria y los recursos utilizados para la medición de las concentraciones plasmáticas, así como el posible genotipado del paciente. El coste de la cirugía, trasplante renal y hospitalización en países como Tailandia se sitúa entre 6.250 y 11.765 dólares, aunque las complicaciones derivadas del fracaso o retraso en el logro de las concentraciones plasmáticas objetivo del fármaco inmunosupresor pueden sumar a las cifras anteriores entre 676 y 14.500 dólares.

Los costes asociados al fracaso del tratamiento podrían evitarse mediante la genotipificación de los pacientes trasplantados para los genes que participan en el metabolismo y transporte del fármaco, lo que ayudaría a identificar a pacientes que presentaran concentraciones diferentes de las establecidas para el margen terapéutico. De hecho, el genotipado del alelo CYP3A5 se ha convertido en una prueba común en los centros de trasplante tailandeses por su asequibilidad de coste, con el objetivo de que optimice las respuestas al tratamiento con tacrolimus. Aún existe controversia en cuanto a los beneficios clínicos del genotipado en trasplantados renales con relación al rechazo agudo de injerto, pero hay evidencias de que la dosis de tacrolimus varía según el alelo que expresen estos pacientes.

Actualmente, se han estudiado polimorfismos de los genes que codifican las enzimas encargadas de la biotransformación del tacrolimus, CYP3A4 y CYP3A5, así como de sus transportadores ABCB1 y SLCO1B1. Se considera que un individuo expresa CYP3A5 si posee uno o varios alelos CYP3A5*1, mientras

que los individuos homocigotos para CYP3A5*3, no expresarían CYP3A5. Esto explicaría que los individuos que presentan uno o más alelos CYP3A5*1, muestren concentraciones plasmáticas de tacrolimus reducidas en comparación con aquellos que presentan CYP3A5*3, ya que estos últimos tendrán una tasa de aclaramiento menor, por lo que será necesario la administración de dosis menores de fármaco. De este modo, estos dos alelos se posicionarían como los causantes primordiales del efecto metabólico en la farmacocinética de tacrolimus (10). Según varios estudios, la dosis media de tacrolimus en la fase de inducción fue menor en pacientes que poseen el gen CYP3A5*3 en comparación con aquellos que poseen el CYP3A5*1, y al recibir ambos tipos de pacientes la misma dosis, presentaron mayor tasa de rechazo del injerto los que expresaban CYP3A5*3 (18). También se estima que CYP3A4*22 podría influir en el ajuste de dosis inicial del fármaco, pero mientras que CYP3A5*3 hacía desaparecer totalmente la función CYP3A5, con CYP3A4*22 persistía algo de actividad isoenzimática (11). Sin embargo, se ha demostrado los individuos que expresan CYP3A4*22, presentan durante un periodo de tiempo más prolongado concentraciones plasmáticas mayores a 15 ng/ml, necesitando dosis iniciales de tacrolimus menores a los pacientes que no expresan este alelo. Este hallazgo se llevó a cabo utilizando las mismas técnicas de medición de concentraciones plasmáticas que con aquellos individuos que expresan CYP3A5*1, pudiendo ser estrategias complementarias. Además, aquellos pacientes que expresan CYP3A5*3 pero que no expresan CYP3A4*22 necesitarían un 20% más de dosis diaria de tacrolimus en comparación con aquellos que expresan tanto CYP3A5*3 como CYP3A4*22. Las personas portadoras de CYP3A4*22 muestran una mejoría de la función renal en cuanto al aclaramiento de creatinina (+10 ml/min), por lo que la genotipación de este alelo también sería favorecedor a la hora de llevar a cabo una dosificación basada en el genotipo (20). Por otra parte, dos ensayos controlados aleatorios se destinaron a intentar determinar la relación entre alcanzar la concentración objetivo de tacrolimus y el genotipo CYP3A4. En el primer ensayo, esta concentración fue lograda en un gran porcentaje de pacientes genotipados (43,2%), mientras que solo se alcanzó un 29,1% de los individuos que recibieron una dosis de tacrolimus basada en el peso. Además, el primer grupo necesitó menos tiempo y menos ajustes de dosis para lograrla (22). Según los datos de otro estudio, aquellos pacientes que fueron genotipados

lograron la primera concentración plasmática objetivo de tacrolimus entre los días 3 y 7 tras el inicio del tratamiento, en comparación con aquellos pacientes que recibieron dosis estándar del fármaco, quienes lograron esta concentración entre los días 4 y 9 (Figura 3). Además, el primer grupo de pacientes alcanzó las concentraciones plasmáticas estables en un 69%, frente al 44% del segundo grupo de pacientes (15).

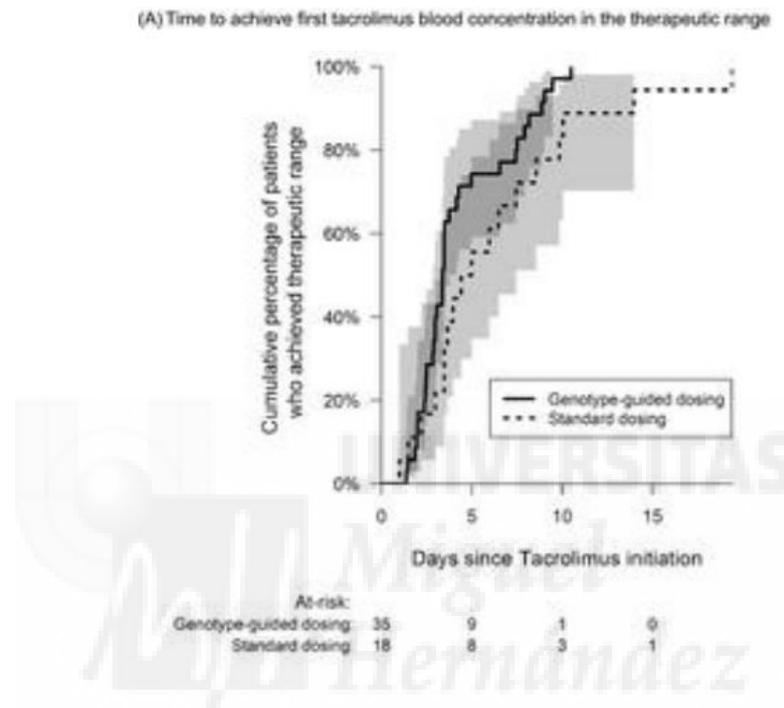


Figura 3.: Tiempo en alcanzar la primera concentración plasmática objetivo de tacrolimus. Dosificación guiada por genotipo (línea continua) frente a dosificación estándar (línea discontinua).

Este ajuste basado en el genotipo se ha mostrado beneficioso, obteniendo una mayor proporción de pacientes el objetivo de concentración terapéutica, además, es una estrategia segura y fácil de implementar. En pacientes trasplantados hepáticos existe una peculiaridad, ya que las isoenzimas CYP3A se expresan en el hígado y en el intestino, ambos órganos influyentes en el metabolismo presistémico de tacrolimus, pero las isoenzimas del hígado estarán determinadas por el genoma del donante y las de intestino, por el del receptor. Por lo tanto, existe evidencia de que el genotipo CYP3A5*3 del donante también influye en la relación entre la concentración sanguínea y dosis del fármaco, lo que no está claro es en qué proporción. Parece ser que el genotipo CYP3A5 del receptor influye en mayor medida en periodo postrasplante inmediato, mientras

que el del donante influye más tras las primeras semanas (22). La expresión de CYP3A5 a nivel renal puede estar asociada a una mayor nefrotoxicidad en pacientes en tratamiento con tacrolimus, así como en el riesgo de contraer infecciones debido a las diferencias en el metabolismo del fármaco (23).

Por otro lado, se han encontrado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen ABCB1 que podrían estar implicados también en la variabilidad de las concentraciones intracelulares de tacrolimus, especialmente en sangre periférica (PBMC), aunque su asociación no es concisa, ya que algunos estudios rechazan la idea, mientras que otros la evidencian. Algunos ensayos concluyeron en que los pacientes trasplantados renales con un genotipo ABCB1-3435CC, mostraban una relación concentración/dosis un 40% inferior al resto de sujetos, por lo que requerían dosis más altas de tacrolimus. Además, la expresión de ABCB1 en las células tubulares renales, podría suponer un medio de protección contra la acumulación de tacrolimus en el riñón, defendiendo al injerto de una posible toxicidad. Por otro lado, el gen SLCO1B1 se ve implicado en la excreción hepática del tacrolimus, por lo que sus polimorfismos provocan cambios en la concentración del fármaco en sangre. Estos datos significarían que la genotipificación de aquellos individuos trasplantados podría suponer facilidades a la hora de tratarlos con tacrolimus, ya que la monitorización de concentraciones plasmáticas parece no ser suficiente para individualizar la dosis del fármaco. De este modo, la genotipificación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus reduciría las reacciones adversas, aumentaría la eficacia y reduciría los costes del sistema sanitario (10,12).

Se han descrito recomendaciones de dosificación según las características de metabolización de los individuos (Figura 4.). Este modelo demostró eficacia en la predicción de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus tras la primera dosis administrada postrasplante. Los resultados recomendarían dosis iniciales de 0,1 mg/kg dos veces al día para metabolizadores lentos, 0,13 mg/kg dos veces al día para metabolizadores intermedios y 0,2 mg/kg dos veces al día para metabolizadores rápidos (11).

C ₀ targets	CYP3A Cluster	Tac simulated doses (mg)				
		2.5	5	7.5	10	15
2.5 ng/ml	PM	91.7%	97.5%	98.4%	98.8%	98.9%
	IM	82.5%	95.9%	97.9%	98.5%	98.7%
	EM	64.1%	91.4%	96.0%	97.9%	98.2%
7.5 ng/ml	PM	31.8%	79.1%	91.7%	95.1%	97.1%
	IM	17.7%	61.0%	82.5%	91.2%	94.2%
	EM	12.6%	50.5%	64.1%	79.3%	87.0%
10 ng/ml	PM	11.3%	60.8%	84.9%	91.7%	94.7%
	IM	8.1%	45.7%	68.0%	82.5%	89.3%
	EM	7.2%	33.9%	55.6%	64.1%	76.1%
15 ng/ml	PM	7.0%	31.8%	60.8%	79.1%	88.2%
	IM	6.5%	17.7%	45.7%	61.0%	73.8%
	EM	6.3%	12.6%	33.9%	50.5%	58.8%
17.5 ng/ml	PM	6.5%	20.3%	48.2%	69.7%	82.5%
	IM	6.3%	10.3%	35.8%	52.6%	64.9%
	EM	6.3%	7.8%	23.9%	42.3%	53.9%
20 ng/ml	PM	6.4%	11.3%	38.6%	60.8%	76.3%
	IM	6.3%	8.1%	25.9%	45.7%	56.9%
	EM	6.3%	7.2%	17.2%	33.9%	47.6%

Figura 4. Probabilidad simulada (%) de alcanzar la concentración plasmática objetivo (C₀) según el genotipo y dosis de tacrolimus. PM – metabolizadores lentos, IM – metabolizadores intermedios, EM – metabolizadores rápidos.

Sin embargo, teniendo en cuenta la evidencia actual, no es posible recomendar un único rango de concentración objetivo de tacrolimus. Este debe ser evaluado según el riesgo de rechazo agudo, tiempo tras trasplante o la terapia concomitante (15). Aunque no existe gran cantidad de información acerca de los costes hospitalarios de aquellos pacientes genotipados, se espera que aquellos que expresen CYP3A5*1 generen más gastos, ya que necesitarán dosis mayores de fármaco, además de una mayor probabilidad de aparición de lesión renal aguda.

Se llevó a cabo un estudio tailandés en el que ambos grupos (individuos genotipados y no genotipados) siguieron las mismas pautas de tratamiento con tacrolimus y los mismos procedimientos clínicos, siendo la única intervención diferente la dosis inicial del fármaco. Aquellos pacientes que expresaban CYP3A5*1 necesitaban dosis mayores de tacrolimus, lo que resultaba en un

mayor coste de hospitalización. Además, un mayor porcentaje de pacientes con este genotipo necesitó diálisis durante la primera semana postrasplante, derivando en un retraso en el funcionamiento del órgano trasplantado y alargando su estancia hospitalaria, suponiendo un coste más elevado (Figuras 5 y 6) (18).

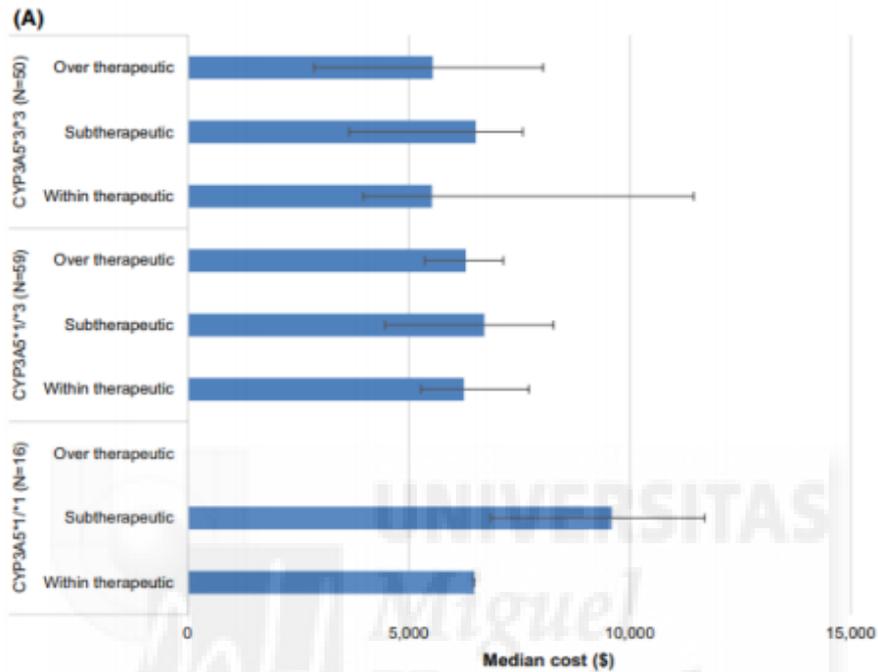


Figura 5. Costes de hospitalización medios (\$) de pacientes sometidos a trasplante renal y rangos intercuartiles por subgrupos. (A) Subgrupos por nivel de tacrolimus el día 3 postrasplante.

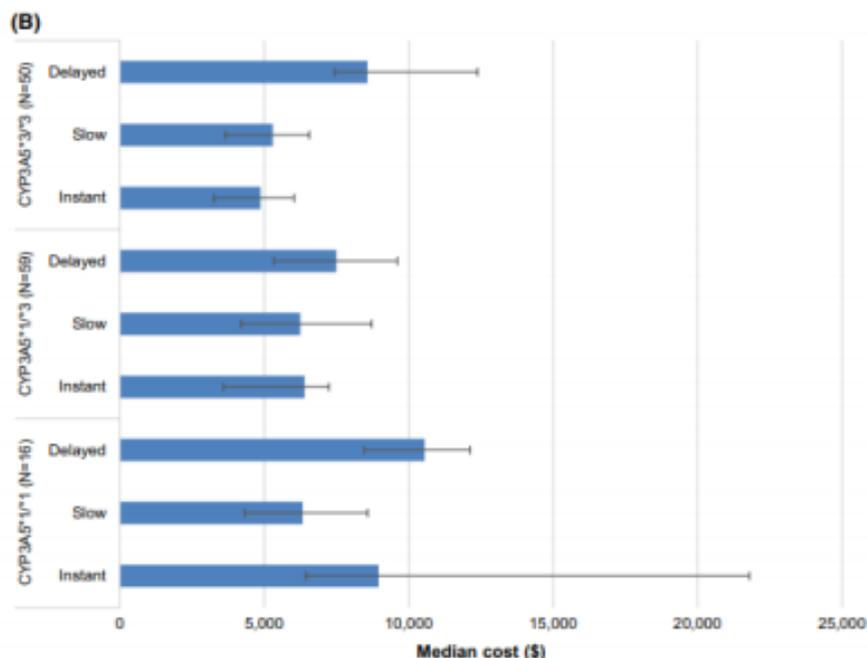


Figura 6. Costes de hospitalización medios (\$) de pacientes sometidos a trasplante renal y rangos intercuartiles por subgrupos. (B) Subgrupos según el estado de la función del injerto durante la primera semana después del trasplante.

Otro estudio demostró la reducción del coste del tratamiento con tacrolimus en pacientes trasplantados renales al adicionar ketoconazol al tratamiento farmacoterapéutico. Al añadir este último fármaco se redujo la dosis inicial de tacrolimus en un 50% en todos los pacientes, necesitando un tercio de ellos hasta un 75% de reducción. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas del medicamento en valle fueron equivalentes. Esta disminución de la dosis y adición de ketoconazol significó también una reducción del coste económico medio del tratamiento inmunosupresor, el cual se situaba en 375 \$ por paciente, y descendió a 150 \$ por paciente. Además, los pacientes incluidos en este estudio presentaron una pequeña mejora en la tasa de filtración glomerular y en los niveles de ácido úrico en suero (24).

Los costes derivados de un fallo terapéutico por no conseguir concentraciones objetivo de tacrolimus fueron analizados en 2013, tomando los datos del Formulario Nacional Británico (BNF) y de las tarifas de Servicio Nacional de Salud Británico. Se estudió el coste de los acontecimientos de rechazo agudo, incluyendo el importe de la medicación que deberían tomar estos pacientes, como un tratamiento de 3 días con 250 mg/día metilprednisolona

intravenosa o, en caso de rechazo refractario, una infusión intravenosa de 10 días de duración de inmunoglobulina antitimocitos a 1,5 mg/kg/día.

Cost item	Cost	Reference
PR tacrolimus (GBP per mg)	1.43	BNF
IR tacrolimus (GBP per mg)	1.61	BNF
Mycophenolatemofetil (GBP per mg)	0.00126	BNF
Corticosteroids (GBP per mg)	0.164	BNF
Acute rejection episode (GBP)	28.5	BNF
Treatment-refractory acute rejection episode (GBP)	6701.65	BNF
Peritoneal dialysis (GBP per day)	53.00	NHS National Tariff (HRG LD12A)
Hemodialysis (GBP per session)	123.00	NHS National Tariff (HRG LD01A)

Tabla 2. BNF, Formulario Nacional Británico British; GBP, Libras Esterlinas; HRG, Grupo de Recursos Sanitarios; NHS, Servicio Sanitario Nacional. (19)

Este mismo estudio también analizó la diferencia de costes entre los pacientes que eran tratados con tacrolimus de liberación inmediata dos veces al día y aquellos que eran tratados con tacrolimus de liberación prolongada una vez al día. Se obtuvo como resultado que el tratamiento con la formulación de liberación prolongada una vez al día en individuos sometidos a un trasplante renal suponía un ahorro económico en Reino Unido comparado con el tratamiento con tacrolimus de liberación inmediata dos veces al día. Esto se debía principalmente a la disminución de la incidencia de rechazo agudo o fallo del injerto, disminuyendo costes como el de diálisis por fracaso del injerto. Durante 5 años, solo el 14,8% de los pacientes tratados con tacrolimus de liberación prolongada padeció de alguna de estas complicaciones frente a un 17,6% de los pacientes que tomaban tacrolimus de liberación inmediata. Además, se pueden llevar a cabo los mismos métodos de medición de las concentraciones plasmáticas en ambos tipos de formulaciones, mostrando ambas un perfil similar en cuanto a la C_0 de tacrolimus y la exposición al mismo (AUC) (19).

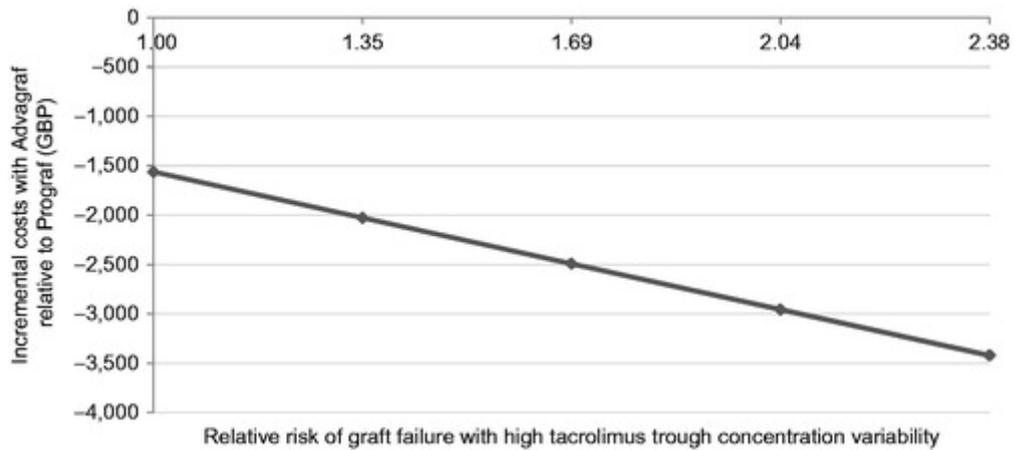


Figura 7. Diferencia del coste del tratamiento con tacrolimus de liberación prologada frente al tratamiento con tacrolimus de liberación inmediata con relación al aumento del riesgo de rechazo del injerto (19).

Existen pautas claras con respecto a la necesidad de monitorización de tacrolimus, concretamente tras un cambio en la medicación o en el estado clínico del paciente. Además, la monitorización se describe como un proceso esencial en la atención al paciente y en el análisis de eficacia, tolerabilidad y cumplimiento (13).

No obstante, existe una tendencia hacia administrar dosis bajas de tacrolimus, lo que aumentaría la necesidad de utilizar herramientas de predicción con el fin de evitar la subexposición al fármaco, lo que se vería reforzado por el hecho de tener tacrolimus efectos diabetogénicos y nefrotóxicos dependientes de la exposición (11). Estas herramientas de predicción incluyen técnicas analíticas utilizadas para medir las concentraciones plasmáticas de fármacos, factor que también se incluye en el coste de la monitorización farmacológica. La medición de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus supone un 60% de las peticiones de monitorización de fármacos inmunosupresores en laboratorios clínicos. Debido a que surgió esta necesidad en la década de los 90, existen actualmente varias alternativas en cuanto a métodos de análisis de tacrolimus en sangre, que cada laboratorio elige según su situación local (8).

Generalmente, las pruebas más utilizadas en la monitorización de tacrolimus son los inmunoensayos, ya que presentan un tiempo de respuesta rápido, bajo coste, menos complejidad y personal menos capacitado. Sin

embargo, se ha demostrado que algunos metabolitos de tacrolimus como M-I, M-II, M-III o M-IV, pueden sufrir reacciones cruzadas con los anticuerpos de algunos de los inmunoensayos, como en EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique), dando lugar a una sobreestimación relevante de las concentraciones de tacrolimus en muestras de pacientes. Es por esto por lo que la cromatografía líquida - espectrometría de masas (LC-MS/MS) se ha propuesto como alternativa al inmunoensayo, ya que es capaz de identificar y cuantificar por separado el tacrolimus y sus metabolitos. Además, puede detectar valores de tacrolimus más cercanos a los reales en pacientes que presenten niveles de albúmina bajos, mientras que los resultados del inmunoensayo en este tipo de pacientes serían elevados debido a la presencia de tacrolimus libre o por una menor afinidad de sus metabolitos por la albúmina. De hecho, LC-MS/MS ha mostrado una mayor sensibilidad, selectividad, precisión y exactitud, así como una mayor capacidad de detectar rangos de concentración de tacrolimus más bajos (3 – 5 ng/ml), posibilidad de realizar ensayos multianálisis y posee un menor coeficiente de variación. Además, el uso simple, la solidez de la maquinaria y la preparación de muestras automatizada o semiautomatizada en LC-MS/MS, mejora la implementación de esta en los laboratorios. Sin embargo, pocos centros utilizan esta técnica debido a que el poco volumen de muestras a analizar, la necesidad de una gerencia del laboratorio capacitada y de personal especializado, no justificaría la gran inversión en LC-MS/MS, por lo que se seguirá utilizando el inmunoensayo como técnica de rutina para monitorización de tacrolimus, debiendo garantizar un uso correcto del mismo para que los datos obtenidos sean útiles, siendo el diseño, la validación y el aseguramiento continuo de la calidad de los ensayos el fundamento del rendimiento de estos.

Otra prueba de medición de la actividad de tacrolimus es la determinación del grado de inhibición de la calcineurina ya que este determina el efecto biológico del fármaco mejor que la monitorización farmacocinética. La inhibición de la calcineurina es adecuada en las primeras horas tras la administración de tacrolimus, sin embargo, unas 6 horas después, la actividad del enzima se situaba al mismo nivel que antes del consumo de tacrolimus, aunque las concentraciones del fármaco en sangre total eran elevadas. Además, la actividad de la calcineurina en el valle farmacocinético de tacrolimus aumentó en aquellos

pacientes que presentaron rechazo agudo, por esto no se considera marcador de elección. También debemos mencionar que la inhibición de la calcineurina impide la transcripción de algunos genes implicados en la respuesta inmune mediante la inhibición de la translocación del factor de transcripción NFAT. De esta manera, el grado de expresión génica regulada por este último factor, podría representar otra herramienta para evaluar el nivel de inmunosupresión de los individuos (8). Existe una relación entre la expresión del factor NFAT y la aparición de complicaciones infecciosas en pacientes trasplantados renales, por lo que la medición cuantitativa de la expresión regulada por este factor daría lugar a una cuantificación segura del grado de inmunosupresión en estos pacientes, así como a una útil monitorización de tacrolimus. Esto permitiría reconocer aquellos pacientes con exceso de dosis de este fármaco, con el fin de que se beneficiasen de una disminución de la misma (25).

En la monitorización de tacrolimus rutinaria pueden transcurrir varias horas, o incluso días, desde la recolección de la muestra hasta la obtención de los resultados, lo que envuelve una serie de pasos y la participación de personal sanitario. Por lo tanto, la intervención de estos numerosos factores lleva a una mayor probabilidad de error en los resultados, lo que obligaría a los pacientes, en muchas ocasiones, a regresar al centro sanitario. Esta carga, además de la proximidad o lejanía de los pacientes a su centro de salud, se asocia con un mayor estrés e invasión al paciente, que desembocaría en un derroche clínico y financiero. Es por esto por lo que, en los últimos tiempos se ha intentado acercar al paciente la medición de las concentraciones plasmáticas mediante nuevos métodos. Uno de ellos ha sido la teleasistencia al paciente mediante videoconferencias o llamadas, de esta manera prescinden del tiempo de traslado desde su domicilio al centro de salud y en costes, lo que supone una gran rentabilidad. A raíz de este concepto se encuentran en desarrollo tecnológico los dispositivos POC (punto de atención), los cuales proporcionarían un resultado rápido de las concentraciones plasmáticas de, en este caso, tacrolimus desde un punto de atención cercano o incluso el propio domicilio del paciente. Esto favorecería el manejo remoto del paciente, proporcionando beneficios económicos y clínicos (2).

Es de importancia validar de manera correcta los procesos preanalíticos y analíticos de estas pruebas según las directrices internacionales y conseguir una sensibilidad suficiente para garantizar la cuantificación de concentraciones plasmáticas bajas. Estos métodos no se excluyen de algunos problemas como el transporte pasivo o activo del fármaco a través de la membrana antes de la separación celular o el riesgo de contaminación de la muestra con eritrocitos. Es necesario realizar una evaluación de los posibles problemas que puedan aparecer para evitar sesgos en la medición y, consecuentemente, gastos innecesarios (8).

La monitorización de tacrolimus también muestra un claro beneficio en situaciones como un cambio del medicamento comercial al genérico o viceversa, ya que es habitual que se produzcan cambios durante la dispensación debido a causas como la preferencia del paciente, situaciones económicas o a la disponibilidad en ese momento en la oficina de farmacia o en el Servicio de Farmacia Hospitalaria. Estas sustituciones, en el caso de tacrolimus deben ir acompañadas de medición de las concentraciones plasmáticas del fármaco, ya que, según la marca del medicamento administrado puede variar la biodisponibilidad. Realmente, no está claro en qué medida se lleva a cabo esta monitorización, ya que en muchas ocasiones esta información ni siquiera llega al médico prescriptor. Además, en la mayoría de los casos en lo que se logra monitorizar a estos pacientes, existe un periodo de tiempo extenso entre el cambio de marca y la medición de las concentraciones sanguíneas. Se sabe que aquellos pacientes que utilizaron la misma marca de tacrolimus de forma constante visitaron en menor medida los servicios de urgencias. Sin embargo, los costes del tratamiento con tacrolimus fueron inferiores en los pacientes que cambiaron de marca de tacrolimus, a pesar de la mayor frecuencia de utilización de los servicios de urgencias. Esto podría explicarse debido a la disminución del coste de la medicación, ya que las marcas genéricas se caracterizan por ser más baratas. En países como EE. UU. está normalizada la notificación al paciente y al médico prescriptor cuando se lleva a cabo una sustitución de este tipo de medicamentos en el lugar de dispensación. Esto beneficia la comunicación entre los diferentes profesionales sanitarios y el propio paciente, mejorando la

efectividad del tratamiento farmacoterapéutico y, en este caso, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus (13).



CONCLUSIÓN

Conseguir que la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus disminuya tiene un efecto positivo con relación a aumentar la longevidad del injerto, minimizar efectos adversos postrasplante y reducir en costes de atención sanitaria. Existe un beneficio claro en el genotipado de aquellos pacientes trasplantados que se encuentran en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus en lo que respecta a los alelos CYP3A5*3, CYP3A5*1 y CYP3A4*22, ya que supone una mejor planificación de la dosis y posología frente a la dosificación estándar basada en el peso. También ayuda a identificar pacientes con mayor riesgo de toxicidad o rechazo del injerto, estableciendo como dosis objetivo el rango 10-15 ng/ml, por ser el que menos porcentaje de rechazo agudo presenta. Además, concentraciones superiores a 15 ng/ml suponen una mayor tasa de aparición de efectos adversos. Esto supone un ahorro en costes hospitalarios ya que aquellos pacientes con genotipo CYP3A5*1 presentan un mayor riesgo de hospitalización y requieren dosis más elevadas de tacrolimus.

El inmunoensayo sigue siendo el “gold standard” en el análisis de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, por lo que, sin nuevos fármacos inmunosupresores en proceso, la monitorización de este fármaco quedaría como la mejor alternativa para conseguir los resultados óptimos en pacientes trasplantados. Para ello es esencial que el proceso se desarrolle correctamente. Sin embargo, son necesarios estudios de coste-efectividad que relacionen el coste de la monitorización del fármaco frente al beneficio que supone.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tolerancia DERY. Trasplantes. Rev Enferm [Internet]. 1985;8(86):31–64. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP23.pdf>
2. Taddeo A, Prim D, Bojescu E-D, Segura J-M, Pfeifer ME. Point-of-Care Therapeutic Drug Monitoring for Precision Dosing of Immunosuppressive Drugs. J Appl Lab Med. 2020 Jul;5(4):738–61.
3. Posadas Salas MA, Srinivas TR. Update on the clinical utility of once-daily tacrolimus in the management of transplantation. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1183–94.
4. Benamou P-H. Thomas E. Starzl (Le Mars, Iowa, 1926-2017). Revista española de enfermedades digestivas [Internet]. 2017;109(4):91–91. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082017000400032
5. CIMA. Ficha técnica tacrolimus [Internet]. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (CIMA). 2020. p. 20. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71674/FT_71674.html
6. Saliba F, Rostaing L, Gugenheim J, Durand F, Radenne S, Leroy V, et al. Corticosteroid-Sparing and Optimization of Mycophenolic Acid Exposure in Liver Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus: A Randomized, Multicenter Study. Transplantation. 2016 Aug;100(8):1705–13.
7. Fernández AM, Morales MA, Ángel M, Cepeda M, Manuel F, Roncero G, et al. Revisión Monitorización farmacológica de inmunosupresores Revisión. Nefrología. 2016;51–62.
8. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. Ther Drug Monit. 2019 Jun;41(3):261–307.
9. Sasano M, Kimura S, Maeda I, Hidaka Y. Analytical performance evaluation of the Elecsys® Cyclosporine and Elecsys® Tacrolimus assays on the cobas e411 analyzer. Pract Lab Med. 2017 Aug;8:10–7.
10. Pallio G, Irrera N, Bitto A, Mannino F, Minutoli L, Rottura M, et al. Failure of Achieving Tacrolimus Target Blood Concentration Might Be Avoided by a Wide Genotyping of Transplanted Patients: Evidence from a Retrospective Study. J Pers Med [Internet]. 2020 Jun;10(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7354451/>
11. Woillard J-B, Mourad M, Neely M, Capron A, van Schaik RH, van Gelder T, et al. Tacrolimus Updated Guidelines through popPK Modeling: How to Benefit More from CYP3A Pre-emptive Genotyping Prior to Kidney Transplantation. Front Pharmacol. 2017;8:358.
12. Elens L, Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RHN. Clinical implementation of pharmacogenetics in kidney transplantation: calcineurin inhibitors in the starting blocks. Br J Clin

- Pharmacol. 2014 Apr;77(4):715–28.
13. Bunniran S, Lee E, Kamble P, Suehs B, Franks B, Schwartz J, et al. Healthcare utilization and costs with fixed-source versus variable-source tacrolimus in patients receiving a kidney transplant. *J Med Econ*. 2018 Nov;21(11):1067–74.
 14. Aracil-Lavado E, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Evaluación de la calidad de vida según el estado nutricional del paciente paliativo adulto: revisión sistemática. *Hosp a Domic*. 2017;1(4):199.
 15. Min S, Papaz T, Lafreniere-Roula M, Nalli N, Grasemann H, Schwartz SM, et al. A randomized clinical trial of age and genotype-guided tacrolimus dosing after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018 Nov;22(7):e13285.
 16. Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, Shi Y-Y, Baan CC, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Dec;13(12):1225–36.
 17. Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, Säwe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Sep;48(3):445–8.
 18. Vannaprasaht S, Limwattananon C, Anutrakulchai S, Chan-On C. Effect of CYP3A5 genotype on hospitalization cost for kidney transplantation. *Int J Clin Pharm*. 2019 Feb;41(1):88–95.
 19. Muduma G, Odeyemi I, Pollock RF. A UK analysis of the cost of switching renal transplant patients from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus based on differences in trough concentration variability. *J Med Econ*. 2014 Jul;17(7):520–6.
 20. Elens L, Capron A, van Schaik RHN, De Meyer M, De Pauw L, Eddour DC, et al. Impact of CYP3A4*22 allele on tacrolimus pharmacokinetics in early period after renal transplantation: toward updated genotype-based dosage guidelines. *Ther Drug Monit*. 2013 Oct;35(5):608–16.
 21. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jun;87(6):721–6.
 22. Buendia JA, Bramuglia G, Staatz CE. Effects of combinational CYP3A5 6986A>G polymorphism in graft liver and native intestine on the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients: a meta-analysis. *Ther Drug Monit*. 2014 Aug;36(4):442–7.
 23. Hosohata K, Uesugi M, Hashi S, Hosokawa M, Inui K-I, Matsubara K, et al. Association between CYP3A5 genotypes in graft liver and increase in tacrolimus biotransformation from steroid treatment in living-donor liver transplant patients. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(1):83–9.
 24. Elamin S, El-Magzoub A-RA, Dablouk N, Mahmoud F, Abbas M. Co-administration of ketoconazole and tacrolimus to kidney transplant

recipients: cost minimization and potential metabolic benefits. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab.* 2014 Jul;25(4):814–8.

25. Zahn A, Schott N, Hinz U, Stremmel W, Schmidt J, Ganten T, et al. Immunomonitoring of nuclear factor of activated T cells-regulated gene expression: the first clinical trial in liver allograft recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2011 Apr;17(4):466–73.





INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 28 de abril del 2021

Nombre del tutor/a	Amelia Ramón López
Nombre del alumno/a	Rosa María Puerta Martínez
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Análisis de coste-efectividad de la individualización posológica de tacrolimus en pacientes trasplantados.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210427125406
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.ARL.RMPM.210427
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Análisis de coste-efectividad de la individualización posológica de tacrolimus en pacientes trasplantados**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se **autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

