

# Monitorización farmacológica de inmunosupresores

Ana María Fernández<sup>1</sup>, Marisa Agüera Morales<sup>2</sup>, Miguel Ángel Muñoz Cepeda<sup>3</sup>, Francisco Manuel González Roncero<sup>4</sup>, Inmaculada Lorenzo<sup>5</sup>, Alicia Mendiluce Herrero<sup>6</sup>, Antonio Franco Esteve<sup>7</sup>, Teresa García Álvarez<sup>8</sup>, Gonzalo Gómez Marqués<sup>9</sup>, Enrique Luna<sup>10</sup>, Ángel Alonso Hernández<sup>11</sup>, Osorio Moratalla<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Albacete, Albacete

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Alicante, Alicante

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Juan Canalejo, A Coruña

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Nefrología Sup Ext 2016;7(2):51-62

## INTRODUCCIÓN

En España, en el año 2013, el porcentaje de pacientes con injerto funcionante fue del 52% del total de pacientes con tratamiento renal sustitutivo. Este porcentaje se ha incrementado paulatinamente de forma que en el año 2000 los pacientes con trasplante renal representaban solo el 42% y, considerando el incremento anual del número de trasplantes renales, es de suponer que este porcentaje seguirá aumentando en los años venideros<sup>1</sup>.

La inmunosupresión del paciente trasplantado renal ha sido y sigue siendo el pilar básico para mantener el injerto funcionante y ha evolucionado de manera notable desde los inicios del trasplante renal. Sin embargo, los fármacos inmunosupresores no están exentos de efectos secundarios y la monitorización de estos fármacos mediante medición de niveles en la sangre o la determinación directa o indirecta de su acción farmacológica es importante para man-

tener el delicado equilibrio entre su acción inmunosupresora y sus efectos adversos.

El clínico que usa habitualmente estos fármacos necesita herramientas que le ayuden a utilizarlos de manera adecuada en cada individuo y por ello el grupo Prometeo realizó en el año 2015 una revisión de la monitorización de los aspectos inmunológicos, histológicos y farmacológicos del trasplante renal.

En el presente artículo, se revisa la situación actual de la monitorización farmacológica de los inmunosupresores, realizando, para cada uno de ellos, una breve introducción de su metabolismo y mecanismo de acción.

## METODOLOGÍA

La metodología ha sido la habitual del grupo Prometeo:

- a) Revisión bibliográfica en PubMed, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, etc., con las siguientes palabras clave para cada inmunosupresor: niveles, AUC, farmacocinética.

---

**Correspondencia:** Ana María Fernández  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.  
afrodriguez@salud.madrid.org

- b) Selección bibliográfica según criterios de calidad metodológica, antigüedad de la publicación y cobertura de los diferentes aspectos del tema revisado, realizando finalmente una selección de 73 artículos.
- c) Revisión bibliográfica por los miembros del grupo.
- d) Debate en el grupo y recogida final de evidencias en un consenso valorado según la escala GRADE (por sus siglas en inglés, *grading of recommendations assessment, development, and evaluation*).

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

AUC (*area under the curve* o área bajo la curva): es un parámetro farmacocinético que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica. Es la medida más importante de la biodisponibilidad y relaciona las variaciones de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo. Se determina mediante una función integral de las concentraciones plasmáticas en distintos puntos.

C0: concentración en niveles valle. Habitualmente a las 12 horas de la toma del fármaco.

C2: determinación a las dos horas de la toma del fármaco. No tiene por qué coincidir con la concentración máxima.

Cmax: máximo nivel alcanzado tras la toma oral.

## AZATIOPRINA

Es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, que bloquea el metabolismo de las purinas. Tiene una biodisponibilidad cercana al 50% y se ha usado desde los inicios del trasplante renal en inmunosupresión doble asociada a prednisona y, más tarde, en inmunosupresión triple asociada a ciclosporina.

Es un fármaco inmunosupresor clásico que prácticamente no se indica *de novo* en los protocolos de inmunosupresión actual. Desde sus inicios en trasplante renal, se ha utilizado sin monitorizar su acción farmacológica; sin embargo, se han descrito varias dianas de monitorización terapéuti-

ca en distintas patologías, entre ellas en trasplante renal. Las dianas de monitorización farmacológica a las que nos referimos son la actividad de la tioguanina metiltransferasa en hematíes y la tiopurina metiltransferasa, también en hematíes. La actividad de esta última depende de su expresión génica, que tiene cuatro fenotipos distintos y que también puede ser monitorizada<sup>2-4</sup>.

En la tabla 1 se resumen los datos publicados recientemente en trasplante renal.

Como se puede comprobar, los estudios realizados midiendo la actividad de las dos enzimas son observacionales, están realizados con escaso número de pacientes y, aunque se ha descrito una cierta relación con la incidencia de rechazo agudo, los datos publicados son insuficientes, en algunos estudios, contradictorios y aportan escaso nivel de evidencia científica, por lo que no recomendamos la monitorización sistemática de la azatioprina en el trasplante renal. En otras enfermedades como la enfermedad de Crohn, leucemia etc., se ha utilizado la expresión de los genes que regulan la actividad de la tiopurina metiltransferasa para identificar la falta de adherencia, predecir mielotoxicidad y evaluar la resistencia terapéutica<sup>5</sup>.

**Tabla 1.** Dianas enzimáticas de monitorización terapéutica de la azatioprina

6-tioguanina nucleótido en hematíes <sup>2-4</sup>	Tiopurina metiltransferasa en hematíes <sup>2,5</sup>
Tres estudios observacionales 507 pacientes	Dos estudios observacionales 104 pacientes
Se ha usado para monitorización de dosis altas	Depende de la expresión génica: cuatro fenotipos descritos
Menos incidencia de rechazo	Relación con rechazo variable según los estudios
Niveles no claramente establecidos, 100-200 pcmol/l	Actividad media, 17,3 U (5,6-27,8)
	Se utiliza en enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia, etc.

## ANTICALCINEURÍNICOS

### Ciclosporina en microemulsión

La ciclosporina es un fármaco lipofílico que se introdujo en el ámbito del trasplante renal en la década de los ochenta. Actúa como un profármaco que se activa al unirse a un receptor intracelular (la inmunofilina) e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. Tiene una biodisponibilidad variable y se metaboliza por el citocromo P450. Cuando se comenzó a utilizar en el campo del trasplante renal supuso un auténtico avance, puesto que se redujo de manera notable la tasa de rechazo agudo<sup>6,7</sup>.

A mediados de los noventa se introdujo una modificación en la formulación de la ciclosporina que se presentó en forma de microgotas (ciclosporina neoral), lo que aumentó su biodisponibilidad y redujo la variabilidad farmacocinética y los inconvenientes derivados de su administración oral. Desde entonces, es la formulación de ciclosporina de uso convencional.

Con respecto a la monitorización farmacológica de la ciclosporina en microemulsión, los ensayos clínicos que incluyen estudios de farmacocinética (que se han realizado siempre en los 3 primeros meses postrasplante) concluyen lo siguiente:

- El AUC a las 12 horas es un buen predictor de rechazo agudo y de pérdida del injerto.
- La C<sub>max</sub> se correlaciona bien con su efecto inmunosupresor.
- Las primeras 4 horas tras la toma del fármaco son las de mayor variabilidad intraindividual, por lo que la determinación del AUC a las 4 horas se correlaciona bien con el AUC a las 12 horas.
- La C<sub>2</sub> predice mejor que la C<sub>0</sub> el AUC a las 4 horas.

Como consecuencia de estos estudios, a finales de los noventa y a comienzos de la década del 2000, diversos grupos, como el comité de expertos de Vancouver, el grupo de consenso internacional y el grupo de expertos europeos, recomendaron la utilización de la C<sub>2</sub> para monitorizar clínicamente la ciclosporina neoral<sup>8-12</sup>.

Sin embargo, la utilización de la C<sub>2</sub> solo está respaldada por la evidencia en ensayos clínicos en el postrasplante inmediato, a lo que se unen varios inconvenientes de índole práctica, puesto que los niveles bajos de C<sub>2</sub> no permiten discernir entre los pacientes que adsorben lentamente la ciclosporina, los que la adsorben poco o los que tienen baja dosificación del fármaco, por lo que si un paciente tiene niveles bajos, requiere una determinación adicional para conocer su situación y tomar una decisión terapéutica. Además, solo hay 15 minutos de margen para la extracción, que debe hacerse siempre entre los 105 y los 135 minutos después de la toma de la dosis por la mañana.

Estos inconvenientes, unidos a la falta de evidencia de monitorización de la C<sub>2</sub> en el trasplante tardío y a la aparición posterior de algunos estudios observacionales contradictorios, han llevado a su abandono progresivo. Más aún, los ensayos clínicos posteriores se han basado en la monitorización de la C<sub>0</sub>, que es la que se usa actualmente<sup>13-15</sup>.

En la tabla 2 se muestran los niveles de C<sub>2</sub> y de C<sub>0</sub> empleados en distintos ensayos cuando se han usado asociadas a antimetabolitos. Además, en dicha tabla se incluyen las recomendaciones sobre los niveles de ciclosporina realizadas por el grupo Prometeo, que analizó la influencia de la inmunosupresión en la función renal y que han sido recientemente publicadas<sup>16</sup>. En cuanto a los niveles terapéuticos que se deben utilizar en asociación con antimetabolitos, es de gran importancia conocer los niveles empleados en el estudio Symphony durante el postrasplante inmediato y en el primer año postrasplante<sup>17</sup>.

En la tabla 3 se muestran los niveles en asociación con los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (m-TOR por sus siglas en inglés, *mammalian target of rapamycin*), los im-TOR.

Como se puede observar en dicha tabla, los niveles de ciclosporina de inicio eran más elevados que los actuales. Esta tendencia es común desde el inicio de la ciclosporina y viene refrendada por el metaanálisis realizado por Sharif que compara el rechazo agudo y la supervivencia de pacientes e injerto en estrategias de minimización asociando anticalcineurínicos con micofenolato de mofetilo (MMF) e im-TOR o usándolos en asociación con esteroides, y

**Tabla 2.** Niveles de ciclosporina en ensayos clínicos de asociación con antimetabolitos y niveles propuestos por el grupo Prometeo

C2	Niveles diana (ng/ml)	Niveles alcanzados (ng/ml)
<b>Estudio MOZART (Neoral/MMF-AZA)</b>	M1: 1.800	M1: 1.700
	M2: 1.500	M2: 1.400
	M3: 1.300	M3: 1.400
	M4-7: 900-1.100	M6: 900
	M8-12: 700-900	M12: 800
<b>Estudio CONZERTO (con basiliximab)*</b>	M1: 1.700	M1: 1.600
	M2: 1.500	M2: 1.200
	M3-6: 800-1.000	M6: 900
<b>C0</b>		
<b>Estudio internacional Cs neoral con basiliximab<sup>8</sup></b>	S1: 200-450	S1: 290
	S2-4: 200-400	M3: 240-260
	M2-12: 150-300	
<b>Symphony sin inducción<sup>17</sup></b>	M0-3: 150-300	M1: 260
	M3-12: 100-200	M3: 200
		M12: 140
<b>Symphony con inducción<sup>17</sup></b>	M1-12: 50-100	M1: 120
		M12: 100
<b>Recomendación grupo Prometeo<sup>16</sup> CsA + MF ± EST</b>	M1: 150-250	
	M2-3: 150-200	
	M3-6: 150-200	
	M6-12: 100-150	
	> M12: 75-125	

AZA: azatioprina; Cs: ciclosporina A; EST: esteroides; M: mes; MF: micofenolato; MMF: micofenolato de mofetilo; S: semana.

\*Modificado de la referencia bibliográfica 12.

concluye textualmente: «Las estrategias de reducción de anticalcineurínicos se asocian con menos función renal retrasada, mejoría en la función renal y menos diabetes *de novo*. Los estudios más recientes no muestran aumento de

**Tabla 3.** Niveles de ciclosporina (ng/ml) en asociación con los im-TOR en ensayos clínicos y niveles propuestos por el grupo Prometeo

C2		
<b>Estudio RAD A2306</b>	M1: 1.100	M1: 1.100
<b>Everolimus sin inducción*</b>	M2: 800	M2: 900
	M3: 600	M3: 700
	M4-6: 400	M4-M6: 600
<b>Estudio RAD 2307</b>	M1-2: 600	M1: 700
<b>Everolimus con inducción*</b>	M3-6: 400	M3: 600
		M6: 400
<b>C0</b>		
<b>Miller, 2002**</b>	M1: 200-250	
<b>Cs/sirolimus</b>	M3-12: 150-200	
<b>Mühlbacher et al, 2014</b>	M1-M3: 125-200	
<b>Sirolimus: grupo de minimización<sup>54</sup></b>	> M3: 75-100	
<b>Recomendación grupo Prometeo<sup>16</sup></b>	M1: 150-200	
	M2-3: 100-200	
	M3-6: 100-150	
	M6-12: 75-125	
	> M12: 50-160	

M: mes.

\*Modificado de la referencia bibliográfica 12.

\*\*Modificado de la referencia bibliográfica 53.

la tasa de rechazo. En conclusión, este metaanálisis sugiere que reducir la exposición al anticalcineurínico inmediatamente después del trasplante puede mejorar los objetivos clínicos»<sup>18</sup>.

## Tacrolimus y tacrolimus de liberación prolongada

El tacrolimus es un potente inhibidor de la calcineurina que tiene una amplia variabilidad intraindividual, que oscila entre el 10 y el 40% según los estudios, e interindividual, que se ha estimado entre el 20 y el 60%. Tiene una

biodisponibilidad del 25-40% y, al igual que la ciclosporina, se metaboliza por el citocromo P450 3A4. La exposición al fármaco aumenta con el tiempo postrasplante<sup>19-21</sup>.

Con muy pocas excepciones, está ampliamente aceptado en la literatura que la C<sub>0</sub> tiene buena correlación con el AUC, de forma que la determinación de los niveles valle se usa en la práctica clínica habitual. Aunque la C<sub>0</sub> tiene buena correlación con el AUC, algunos autores han encontrado que esta correlación se modifica y disminuye con el tiempo<sup>22,23</sup>.

Al igual que con otros inmunosupresores, los niveles óptimos del fármaco dependen de la asociación inmunosupresora utilizada, del estado inmunológico del receptor y del tiempo pasado desde el trasplante. En la tabla 4 se muestran los niveles propuestos por la conferencia de consenso para el uso de tacrolimus y en la tabla 5 las recomendaciones del comité de expertos del grupo Prometeo al que se ha hecho referencia previamente<sup>16,17,24</sup>.

Sin embargo, la utilidad de la monitorización del tacrolimus ha quedado recientemente cuestionada por los resultados publicados por Bohuamar et al, que han realizado un análisis de tres ensayos clínicos (el FDCC [*fixed dose vs. concentration controlled*], el Symphony y el Opticept) en los que se reúnen 1.304 pacientes con monitorización de los niveles de tacrolimus en distintos puntos. En este análisis *post hoc* se ha evaluado la capacidad para predecir el rechazo agudo de las concentraciones de tacrolimus en los días 3, 6 y 14, y en los meses 1 y 6, separando a los pacientes según los niveles de tacrolimus y analizando el porcentaje de rechazo agudo en cada uno de los grupos. En los pacientes de estos ensayos clínicos, no han encontrado mayor incidencia de rechazo en los que tenían niveles más

bajos; tampoco en el análisis multivariante los niveles de tacrolimus influyeron significativamente en la aparición de rechazo<sup>25</sup>. Además, al igual que ocurre con la ciclosporina, la monitorización del fármaco a largo plazo tampoco ha sido evaluada en ensayos clínicos, por lo que el nivel de evidencia de las recomendaciones de monitorización a largo plazo es bajo.

### Variabilidad terapéutica del tacrolimus y resultados a largo plazo

La monitorización de los niveles de tacrolimus a largo plazo viene condicionada por la clara relación existente entre la adherencia y la pérdida del injerto.

Se ha estimado que la variabilidad intraindividual en pacientes estables se encuentra entre el 15 y el 30%, y, en una revisión realizada por Shuker, se ha encontrado que puede estar condicionada por distintos factores, entre ellos la técnica de medición, el período de ayuno corto o nulo, la diarrea, las interacciones con otros fármacos, la adherencia y el uso de fármacos genéricos<sup>26</sup>.

Un estudio realizado en el Hospital General de Toronto en 356 pacientes estables con más de un año de trasplante renal, seguidos entre los años 2000 y 2011, ha encontrado un incremento del 27% del riesgo de rechazo agudo, glomerulopatía o pérdida del injerto por cada aumento de la variabilidad superior a una desviación estándar<sup>27</sup>. Otros estudios han hallado los mismos resultados<sup>28</sup>.

Varios estudios han mostrado que la forma de liberación prolongada aumenta la adherencia al fármaco y disminuye

**Tabla 4.** Recomendaciones de niveles de tacrolimus (ng/ml) de la conferencia de consenso en el uso del tacrolimus\*

	Sin inducción	Triple con anti-IL2	Con policlonales	Minimización de esteroides	Asociación con im-TOR
<b>M0-3</b>	10-15	3-7	5-10	10-15	3-7
<b>M4-12</b>	5-15	3-7	5-10	8-12	3-7
<b>M &gt; 12</b>	5-10	3-7	5-10	5-10	3-7

IL-2: interleucina 2; im-TOR: inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos; M: mes.

\*Modificado de la referencia bibliográfica 24.

**Tabla 5.** Recomendaciones de niveles de tacrolimus (ng/ml) del grupo Prometeo\*

	MMF + esteroides	Asociación con im-TOR
<b>M0</b>	8-12	7-10
<b>M2-3</b>	8-10	7-9
<b>M4-6</b>	7-10	6-8
<b>M7-12</b>	5-10	5-7
<b>M &gt; 12</b>	5-8	4-6

im-TOR: inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos; M: mes; MMF: micofenolato de mofetilo.

\*Modificado de la referencia bibliográfica 16.

los costes derivados de la pérdida del injerto, y posiblemente también disminuya la variabilidad terapéutica del tacrolimus, como sugiere el amplio estudio de conversión realizado en España<sup>29-31</sup>. Pero el efecto a largo plazo necesita ser demostrado.

## Recomendaciones KDIGO (*kidney disease: improving global outcomes*) para la monitorización de los anticalcineurínicos<sup>32</sup>

Se recomienda medir los niveles de anticalcineurínicos (nivel de evidencia 1B) y se sugiere medirlos al menos:

- Cada 2 días en el postrasplante inmediato hasta que se haya logrado el objetivo terapéutico (nivel de evidencia 2C).
- En cualquier momento en que haya un cambio en la medicación del paciente que pueda afectar a los niveles sanguíneos.
- En cualquier momento en que haya un deterioro de la función renal que pueda indicar nefrotoxicidad o rechazo.

Métodos de monitorización farmacológica:

- Ciclosporina: se sugiere monitorizar la ciclosporina mediante la C<sub>2</sub>, la C<sub>0</sub> o el AUC abreviada (0-4 horas) (nivel de evidencia 2D).
- Tacrolimus: se sugiere monitorizar el tacrolimus usando niveles valle a las 12 horas (C<sub>0</sub>) (nivel de evidencia 2C).

El grupo Prometeo asume estas recomendaciones, pero, además, propone monitorizar a largo plazo ambos fármacos, tal como se hace en la práctica clínica habitual.

Esta recomendación se basa en la amplia variabilidad intraindividual de ambos fármacos, en la relación de su adsorción con la comida, en su nefrotoxicidad, en sus frecuentes interacciones medicamentosas y en el creciente papel de la adherencia al tratamiento como causa de pérdida del injerto, por lo que creemos que la monitorización en fase estable debe ir dirigida a disminuir la variabilidad interindividual y a mejorar la adherencia, con el objetivo último de mejorar la supervivencia del injerto a largo plazo.

## MICOFENOLATO DE MOFETILO Y ÁCIDO MICOFENÓLICO

El principio activo es el ácido micofenólico, pero los primeros ensayos clínicos se hicieron con micofenolato de mofetilo (MMF). Actúan inhibiendo selectivamente la proliferación de los linfocitos B y T, porque inhiben la acción de la inositol monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), que es fundamental para la síntesis del nucleótido guanosina. Desde los primeros ensayos clínicos en trasplante renal se han empleado dosificándolos de manera fija, sin monitorización de los niveles en sangre. Aunque su biodisponibilidad es alta, en diversos estudios se ha encontrado que disminuye al aumentar la dosis, quizás en relación con la saturación del proceso de adsorción<sup>33</sup>.

Los determinantes más importantes de su variabilidad son la función renal, los niveles de albúmina y el anticalcineurínico asociado, observándose un aumento del AUC del MMF que depende del tiempo cuando se asocia a tacrolimus, por lo que, pasados 3 meses desde el trasplante, la dosis plena del MMF/ácido micofenólico es inferior cuando se asocia a tacrolimus<sup>34</sup>.

Para monitorizar la actividad del fármaco se ha analizado en diversos estudios el AUC, que se ha correlacionado con parámetros de eficacia y seguridad, con lo que se han establecido unos valores del AUC entre 30 y 60. También se han realizado estudios con monitorización de los niveles



valle, en los que se han relacionado los niveles con el rechazo agudo, así como con efectos hematológicos<sup>34-37</sup>.

Sin embargo, la utilidad de los niveles valle para monitorizar la eficacia del fármaco no ha sido corroborada en todos los estudios, por lo que se han publicado múltiples intentos de simplificación del AUC, en los que se ha encontrado que existe mejor correlación con el AUC cuando se utiliza la determinación con tres o cuatro puntos: 1-3-9 horas o 1-2-3-6 horas<sup>37-39</sup>.

La conferencia de consenso sobre monitorización de micofenolato que publicó sus conclusiones en 2010 estima que la monitorización con el AUC con un número de extracciones limitadas es mejor modo de determinación que los niveles valle, ya que se asocia con la eficacia en el postraplante inmediato, aunque no es suficientemente válida para predecir los efectos adversos<sup>40</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos realizados entre 2007 y 2011 en los que se reúnen 1.755 pacientes en los que se ha comparado la utilización de MMF en dosis fijas con la utilización con monitorización terapéutica, en tres ensayos con el AUC y en uno con niveles valle.

Los resultados de este metaanálisis favorecen la utilización de MMF con dosis fijas, puesto que no se ha conseguido demostrar un aumento de la eficacia del fármaco cuando se ha monitorizado el AUC o los niveles y, en cambio, se ha observado un aumento significativo de la incidencia de procesos infecciosos en los grupos de monitorización<sup>41</sup>.

Dada la escasa relación de los niveles de MMF y de ácido micofenólico con la eficacia y la seguridad del fármaco, se ha intentado en diversos estudios medir la actividad de la IMPDH y correlacionarla con parámetros de eficacia y seguridad.

Hemos revisado los datos de tres estudios, realizados por Bremer, Molinaro y Raggi respectivamente, que analizan la actividad de esta enzima en pacientes trasplantados renales tratados con micofenólico. En estos estudios se concluye que existe una gran variabilidad intra e interindivi-

dual en la actividad de la IMPDH, que existe poca relación entre la actividad de la enzima y los niveles del fármaco, y que parece existir una relación negativa entre la actividad de la IMPDH pretrasplante y el riesgo de rechazo agudo. Todas estas conclusiones son preliminares y no permiten afirmar que la IMPDH sea útil en la monitorización de estos fármacos. También se ha analizado la expresión del ácido ribonucleico mensajero (mRNA por sus siglas en inglés, *messenger ribonucleic acid*) de la IMPDH con unos resultados similares, sin que se haya conseguido demostrar relación entre la expresión de m-RNA y la actividad de IMPDH<sup>42-44</sup>.

Como consecuencia de todos estos estudios, podemos concluir que, en la actualidad, no disponemos de una buena herramienta de monitorización del ácido micofenólico y, en consecuencia, no recomendamos la monitorización sistemática del fármaco. La utilidad de la monitorización de sus niveles podría quedar reducida a la valoración de la adherencia.

## FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA M-TOR: EL SIROLIMUS Y EL EVEROLIMUS

Se unen a la ciclofilina proteína de unión a FK506 (FK-BP por sus siglas en inglés, *FK506 binding protein*), que también es utilizada por el tacrolimus, y a través de esta unión inhiben la m-TOR. La inhibición de la m-TOR, entre otras muchas acciones, bloquea la acción de la interleucina 2 (IL-2) y detiene el ciclo de división celular en la fase G1 (*gap 1*). Ambos fármacos se metabolizan por el citocromo P450 3A4 y por la glicoproteína P, lo que condiciona en parte que aumente su exposición cuando se usan asociados a anticalcineurínicos. El aumento de exposición cuando se asocian a anticalcineurínicos es mayor con el sirolimus y la ciclosporina<sup>45,46</sup>.

Tanto el everolimus como el sirolimus tienen el mismo mecanismo de acción. Sin embargo, existen algunas diferencias farmacocinéticas entre ambos fármacos que se describen en la tabla 6.

En la clínica, la monitorización de los im-TOR se hace usando la C0, que ha mostrado buena correlación con el

**Tabla 6.** Diferencias farmacocinéticas entre el sirolimus y el everolimus

	Sirolimus	Everolimus
Vida media (h)	60	28-35
Variabilidad intraindividual (%)	64	27
Variabilidad intraindividual (%)	60	31

AUC, tanto con la rapamicina como con el everolimus. No obstante, los métodos de determinación de estos fármacos están en continua renovación y llama la atención la gran cantidad de artículos aparecidos en la literatura evaluando diversos métodos de determinación de niveles en sangre, algunos de ellos comunes a la rapamicina y el everolimus<sup>47-50</sup>. Este año se han publicado los primeros resultados de la monitorización farmacodinámica de los im-TOR midiendo a través de la citometría la actividad quinasa de la p70S6K. Esta determinación se encuentra aún en fase experimental y desconocemos si se incorporará a la práctica clínica rutinaria<sup>51</sup>.

## ASOCIACIÓN CON ANTICALCINEURÍNICOS

La asociación de la ciclosporina y el sirolimus aumenta notablemente el AUC de ambos fármacos, lo que obliga a administrar el sirolimus de forma retardada con respecto a la administración de la ciclosporina (4 horas).

La asociación del sirolimus con el tacrolimus también provoca un aumento de la exposición de ambos fármacos, de forma que el aumento de dosis del sirolimus ocasiona un aumento de exposición al tacrolimus y viceversa: el aumento de dosis del tacrolimus aumenta la exposición al sirolimus. En cualquier caso, la interacción que tiene el sirolimus con el tacrolimus es inferior a la que tiene con la ciclosporina.

En cuanto a la asociación del everolimus con el tacrolimus, no hay acuerdo en todos los estudios. En unos, el everolimus parece hacer descender mínimamente la exposición al tacrolimus de forma dependiente de la dosis, precisándose dosis mayores de tacrolimus al aumentar la dosis de everolimus. De modo inverso, la reducción de la

dosis de tacrolimus reduce en un 14% la exposición al everolimus. En otros estudios no se ha encontrado ninguna interacción relevante<sup>47</sup>.

Cuando el everolimus se asocia a la ciclosporina, tiene 2,5 veces más exposición que cuando se asocia al tacrolimus, por lo que la dosis estándar de everolimus asociado al tacrolimus es mayor que cuando se asocia a la ciclosporina<sup>47</sup>.

Los primeros ensayos clínicos con sirolimus se llevaron a cabo en comparación con la ciclosporina y la dosificación se estableció sobre la base de unos niveles terapéuticos de 30 ng/ml en el postrasplante inmediato, seguidos de 15 ng/ml en dosis de mantenimiento<sup>52</sup>. En la actualidad sabemos que estos niveles son muy elevados y que se acompañan de una tasa importante de efectos adversos. En ensayos posteriores se han utilizado dos estrategias: la estrategia de asociar con dosis plena de anticalcineurínico y la de la minimización del anticalcineurínico<sup>53,54</sup>. El metaanálisis previamente comentado realizado por Sharif concluye que las estrategias de minimización del anticalcineurínico favorecen la supervivencia del paciente y del injerto. Los niveles de rapamicina en estos estudios son notablemente inferiores y oscilan entre 3 y 12 ng/ml. En la tabla 7 se muestran los niveles de distintos ensayos clínicos y los propuestos por el grupo Prometeo.

Con el everolimus, las estrategias de desarrollo del fármaco han sido con minimización de la ciclosporina, con la que se han establecido unos niveles terapéuticos de everolimus entre 3 y 8 ng/ml. En asociación con el tacrolimus, los estudios US09 y ASSET han comparado dos estrategias de minimización del tacrolimus con buenos resultados. Hay en marcha un ensayo clínico con gran número de pacientes que creemos que ayudará a establecer de forma definitiva la dosificación y los niveles de everolimus en asociación con el tacrolimus<sup>55-57</sup>.

La mayoría de los ensayos clínicos realizados con estos fármacos se han llevado a cabo con pacientes de riesgo inmunológico bajo, por lo que las recomendaciones de los niveles que se muestran en la tabla solo son aplicables a este grupo de enfermos.



**Tabla 7.** Niveles de im-TOR (ng/ml) propuestos en ensayos clínicos y por el grupo Prometeo

	<b>Sirolimus</b>	<b>Everolimus<sup>55-57</sup></b>
<b>Asociado a anticalcineurínico*</b>		<b>3-8</b>
<b>Miller</b>	Inicio: 8-10 Mantenimiento: 6-8	
<b>Gonwa</b>	Inicio: 4-12 Mantenimiento: 4-12	
<b>Grupo Prometeo<sup>16</sup></b>	M1: 3-6 M2-3: 3-6 M4-6: 3-6 M7-12: 5-7 > M12: 5-8	
<b>Asociado a MMF*</b>		
<b>Durrbach</b>	Inicio: 10-12	
<b>Lebranchu</b>	Inicio: 10-15	
<b>Pescovitz</b>	Inicio: 10-25	
<b>Glitz</b>	Inicio: 12-20	
<b>Grupo Prometeo<sup>16</sup></b>	M1: 8-12 M2-3: 8-10 M4-6: 7-10 M7-12: 5-10 > M12: 5-8	8-10 6-8 6-8 5-7 3-6

MMF: micofenolato de mofetilo.

\*Modificado de la referencia bibliográfica 53.

Las KDIGO recomiendan monitorizar los im-TOR con un nivel de evidencia 2C. Desde el grupo Prometeo asumimos estas recomendaciones.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES DE APLICACIÓN A TODOS LOS INMUNOSUPRESORES

Creemos que, para valorar correctamente los niveles de un fármaco, el clínico debe estar habituado y conocer el ma-

nejo de las muestras y el método de determinación de su laboratorio y sus controles de calidad, puesto que un porcentaje desconocido de la variabilidad al fármaco podría estar en relación con los métodos de laboratorio.

Asimismo, es importante conocer el tiempo exacto de la determinación valle que estamos evaluando interrogando al paciente sobre la hora de la última toma.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Nefrología [portal en Internet]. Santander: Senefro; ©2015. Registro de enfermos renales. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org)
2. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Stokke O. Monitoring of azathioprine treatment by determination of 6-thioguanine nucleotide concentrations in erythrocytes. *Transplantation*. 1994;58:803-8.
3. Bergan S, Rugstad HE, Klemensthal B, Giverhaug T, Bentdal O, Sødal G, et al. Possibilities for therapeutic drug monitoring of azathioprine: 6-thioguanine nucleotide concentrations and thiopurine methyltransferase activity in red blood cells. *Ther Drug Monit*. 1997;19:318-26.
4. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Sødal G, Hartmann A, Leivestad T, et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;66:334-9.
5. Chouchana L, Narjoz C, Roche D, Golmard JL, Pineau B, Chatellier G, et al. Interindividual variability in TPMT enzyme activity: 10 years of experience with thiopurine pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring. *Pharmacogenomics*. 2014;15:745-57.
6. Trevillan P. Therapeutic drug monitoring. *Nephrology*. 2007;12:S56-S65.
7. Citterio PF. Evolution of the Therapeutic Drug Monitoring of Cyclosporine *Transplantation Proc*. 2004;36(2 Supl):420S-425S.
8. International Neoral Renal Transplantation Group. Randomized, international study of cyclosporine microemulsion absorption

- profiling in renal transplantation with basiliximab immunoprophylaxis. *Am J Transplant.* 2002;2:157-66.
9. Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal Transplantation. *Transplantation.* 2001;72:1024-32.
  10. Keown P, Kahan BD, Johnston A, Levy G, Dunn SP, Cittero F, et al. Optimization of Cyclosporine Therapy With New Therapeutic Drug Monitoring Strategies: Report From the International Neoral TDM Advisory Consensus Meeting (Vancouver, November 1997). *Transplantation Proc.* 1998;30:1645-9.
  11. Levy G. Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation.* 2002;73: S12-S18.
  12. Nashan B. Use of Neoral C2 monitoring: a European consensus. *Transplant International.* 2005;18:768-78.
  13. M. Billaud. C2 versus C0 Cyclosporine Monitoring: Still Not the End. *Tranplantation.* 2005;80:542.
  14. Birsan T. C2 versus C0 Cyclosporine Monitoring: The End for Us. *Tranplantation.* 2005;80:544.
  15. Kokuho T, Fukushima K, Ushigome H, Yoshimura N, Sugioka N. Dose adjustment strategy of cyclosporine A in renal transplant patients: evaluation of anthropometric parameters for dose adjustment and C0 vs. C2 monitoring in Japan, 2001-2010. *Int J Med Sci.* 2013;10:1665-73.
  16. Crespo JF, Amenábar JJ, Ariceta G, Bernis C, Calvo N, Cañas L, et al. Inmunosupresión y función renal a largo plazo. ¿Hay evidencias? *Nefrología.* 2015;6:74-83.
  17. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2007;357:2562-75.
  18. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-Analysis of Calcineurin-Inhibitor-Sparing Regimens in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2107-18.
  19. Balbontin FG, Kiberd B, Squires J, Singh D, Fraser A, Belitsky P, et al. Tacrolimus Monitoring by Simplified Sparse Sampling Under the Concentration Time Curve. *Transplantation Proc.* 2003;35: 2445-8.
  20. Saint-Marcoux F, Woillard JB, Jurado C, Marquet P. Lessons from routine dose adjustment of tacrolimus in renal transplant patients based on global exposure. *Ther Drug Monit.* 2013;35:322-7.
  21. Ben Fredj N, Chaabane A, Chadly Z, Hammouda M, Aloui S, Boughattas NA, et al. Tacrolimus therapeutic drug monitoring in Tunisian renal transplant recipients: Effect of post-transplantation period. *Transplant Immunol.* 2003;28:198-202.
  22. Andreu F, Colom H, Grinyó JM, Torras J, Cruzado JM, Lloberas N. Development of a population PK model of tacrolimus for adaptive dosage control in stable kidney transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2015;37:246-55.
  23. Aouam K, Chadli Z, Hammouda M, Fredj NB, Aloui S, May ME, et al. Development of limited sampling strategies for the estimation of tacrolimus area under the curve in adult kidney transplant recipients according to the posttransplantation time. *Ther Drug Monit.* 2015;37:524-30.
  24. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation: Report of the European Consensus Conference. *Ther Drug Monit.* 2009;31:139-152.
  25. Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, et al. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials. *Am J Transplant.* 2013;13:1253-61.
  26. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:78-84.
  27. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int.* 2014;85: 1404-11.
  28. O'Regan JA, Canney M, Connaughton DM, O'Kelly P, Williams Y, Collier G, et al. Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *J Nephrol.* 2016;29:269-76.
  29. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2013;95:333-40.
  30. Muduma G, Odeyemi I, Smith-Palmer J, Pollock RF. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:391-9.
  31. Guirado L, Cantarell C, Huertas EG, Fructuoso AS, Fernández A, Gentil MA, et al. Efficacy and safety of conversion from twice – daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:1965-71.
  32. Chapman JR. The KDIGO clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2010;89: 644-5.

33. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients. An update. *Arch Toxicol.* 2014;88:1351-89.
34. Van Gelder T. Mycophenolate blood level monitoring: Recent Progress. *Am J Transplant.* 2009;9:1495-9.
35. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, de Loo H, Halewicz E, Dekens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther.* 2008;30:673-83.
36. Brunet M, Martorell J, Oppenheimer F, Vilardell J, Millán O, Carrillo M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid in stable renal transplant recipients treated with low doses of mycophenolate mofetil. *Transpl Int.* 2000;13 Supl 1:S301-5.
37. Van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 1999;68:261-6.
38. Lampón N, Tutor-Crespo MJ, Romero R, Tutor JC. Diagnostic efficiency of truncated area under the curve from 0 to 2 h (AUC<sub>0-2</sub>) of mycophenolic acid in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and concomitant tacrolimus. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1167-70.
39. Pawinski T, Luszczynska P, Durlík M, Majchrzak J, Baczkowska T, Chrzanoska M, et al. Development and Validation of Limited Sampling Strategies for the Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Curve in Adult Kidney and Liver Transplant Recipients Receiving Concomitant Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Tacrolimus. *Ther Drug Monit.* 2013;35:760-9.
40. Kuypers DR, le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:341-58.
41. Wang X, Qin X, Wang Y, Huang Z, Li X, Zeng Q, et al. Controlled-dose versus fixed-dose mycophenolate mofetil for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation.* 2013;96:361-7.
42. Bremer S, Mandla R, Vethe NT, Rasmussen I, Rootwelt H, Line P, et al. Expression of IMPDH1 and IMPDH2 After Transplantation and Initiation of Immunosuppression. *Transplantation.* 2008;85:55-61.
43. Molinaro M, Chiarelli LR, Biancone L, Castagneto M, Boschiero L, Pisani F, et al. Monitoring of inosine monophosphate dehydrogenase activity and expression during the early period of mycophenolate mofetil therapy in de novo renal transplant patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28:109-17.
44. Raggi MC, Siebert SB, Steimer W, Schuster T, Stangl MJ, Abendroth DK. Customized Mycophenolate Dosing Based on Measuring Inosine-Monophosphate Dehydrogenase Activity Significantly Improves Patients' Outcomes After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2010;90:1536-41.
45. Zhou H, Luo Y, Huang S. Updates of mTOR inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2010;10:571-81.
46. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant.* 2012;2:51-6.
47. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics exposure-response relationships and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 2014;31:22-32.
48. Moes DJ, Press RR, de Fijter JW, Guchelaar HJ, den Hartigh J. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Outperforms Fluorescence Polarization Immunoassay, in Monitoring Everolimus Therapy in Renal Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2010;32:413-9.
49. Bouzas L1, Tutor JC. Determination of blood everolimus concentrations in kidney and liver transplant recipients using the sirolimus antibody conjugated magnetic immunoassay (ACMIA). *Clin Lab.* 2011;57:403-6.
50. Dasgupta A, Davis B, Chow L. Evaluation of QMS Everolimus Assay Using Hitachi 917 Analyzer: Comparison With Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2011;33:149-54.
51. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000;356:194-202.
52. Hoerning A, Wilde B, Wang J. Pharmacodynamic Monitoring of Mammalian Target of Rapamycin Inhibition by Phosphoflow Cytometric Determination of p70S6 Kinase Activity. *Transplantation.* 2015;99:210-9.
53. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Transplantation. *Transplantation.* 2006;81:1234-48.

54. Mühlbacher F, Neumayer HH, del Castillo D, Stefoni S, Zygmunt AJ, Budde K. European Rapamune Cyclosporine Minimization Study Group. The efficacy and safety of cyclosporine reduction in de novo renal allograft patients receiving sirolimus and corticosteroids: results from an open-label comparative study. *Transpl Int.* 2014;27:176-86.
55. Chan L, Hartmann E, Cibrik D, Cooper M, Shaw LM. Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in de novo renal transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90:31-7.
56. Lorber MI. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. *Clin Transplant.* 2005;19:145-52.
57. Cibrik D, Silva HT Jr, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation.* 2013;95:933-42.